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

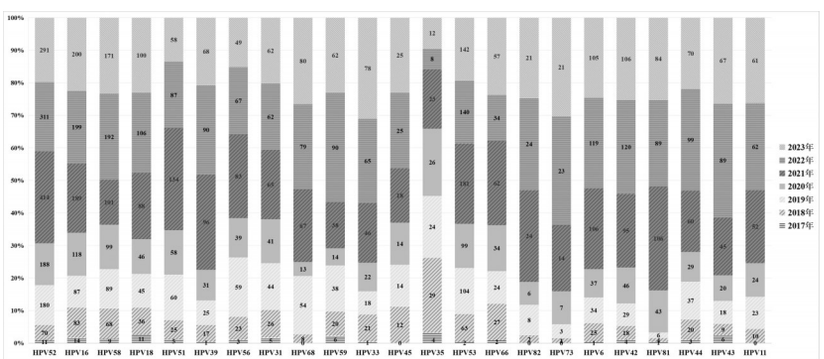
分子诊断与治疗杂志

FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025 年 9 月　第 17 卷　第 9 期　总第 133 期

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17　Number 9　September 2025



图（1797）　2017 年 11 月–2023 年 9 月 23 种 HPV 感染人数汇总

中山大学　主管

中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊）
中国核心期刊（遴选）数据库收录期刊
中国期刊全文数据库全文必录期刊
中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊
中文生物医学期刊文献数据库 CMCC 收录期刊
中国生物医学期刊引文数据库 CMCI 收录期刊
中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929
9 771674 692259 09>

分子诊断与治疗杂志
二〇二五年九月
第十七卷　第九期
中山大学

中国科技核心期刊

（中国科技论文统计源期刊）

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL

FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038　　www.istic.ac.cn

2024年9月

证书编号：2023-G556-0847

有效期至：2025年12月

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2025 年 9 月 第 17 卷 第 9 期 总第 133 期 Monthly Volume 17 Number 9 September 2025

主管	中山大学
主办	《中国家庭医生》杂志社有限公司
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 凌茜雯 麦蔚
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	国内外公开发行
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	2025 年 9 月 18 日
定价	RMB 15.00 元

Responsible Institution	*Sun Yat-sen University*
Sponsor	*China Family Doctors Magazine Publisher 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 LING Qianwen MAI Wei*
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	*2025.9.18*
Price	*RMB 15.00*

扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

版权归《分子诊断与治疗杂志》所有,本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点,除非特别声明。

分子诊断与治疗杂志

月刊　2025年9月　第17卷　第9期

目　　次

述　评

SARS-CoV-2假病毒简介:在生物医学领域的应用 …… 李子掀　张香凝　张景海 等(1605)

论　著

基于“脑肠同治”理论的“调肠醒神”针刺法对卒中后认知障碍患者血清hs-CRP的影响及疗效观察
…… 祝晓倩　伍华兵　李聪 等(1608)
SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估价值 …… 李祥　王保国　赵丽丽 等(1612)
血清Neuregulin 1、VASH-1水平对老年冠心病患者冠状动脉狭窄的预测价值
…… 于圆圆　宋璐璐　马红 等(1615)
TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲状腺功能亢进心律失常的预测价值 …… 李玉　邓大同　刁伟伟(1619)
血清sTim-3、NLRP3联合肺损伤预测评分对脓毒症患者并发ARDS的预测价值 …… 宋金云　罗曼　王文娟(1622)
基于生长因子应答评估弹力圈套扎术与硬化注射治疗Ⅱ~Ⅲ度内痔的临床疗效
…… 石健　刘茵　鲍炳州 等(1626)
纳武利尤单抗联合粒子植入对肺癌患者疗效及T淋巴细胞含量的影响 …… 熊丹雅　杨盼盼　陆雨顺 等(1629)
老年特应性皮炎患者外周血IgE、EOS及25(OH)D水平变化及临床意义 …… 赵玲一　沈金翠　陶蜀杭 等(1633)
解毒疏肝组方改善原发性肝癌介入术后综合征及调控p53和SLC7A11表达的临床研究
…… 李媛媛　曹玉娟　王爽 等(1636)
老年高血压患者血清NPTX2、Netrin-1水平与认知功能障碍的关系 …… 徐晓辉　黄家贵　刘董得 等(1640)
老年慢性心力衰竭患者并发肺部感染与TGF-β1/Smads信号通路相关分子表达的关系
…… 宋金玉　霍红秋　杨静 等(1643)
安徽省滁州地区女性人乳头瘤病毒的流行情况及基因型分布 …… 张茂川　李莉(1647)
血清甲状腺功能指标、CHOL、TG在妊娠合并甲状腺功能减退症中的应用价值 …… 高武　谢本钱(1650)
血清CGRP、CHI3L1、PG对十二指肠溃疡患者疗效的预测价值 …… 杨洋　沈阳　陈志坚(1654)
改良鼻内镜下鼻腔泪囊吻合术治疗慢性泪囊炎患者的疗效及对血清指标的影响
…… 侯瑞芳　张源元　吴媛媛 等(1657)
血脂参数与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系及其对预后的预测效能
…… 肖瑶　陈雯　邱玲 等(1661)
川芎嗪注射液对脑梗死患者CRP、Hcy和心肌酶的影响 …… 姚雪　赵兴利　姜艳 等(1664)
CTI指数对老年急性冠脉综合征合并糖尿病患者PCI术后短期预后的预测效能
…… 梅能　刘岳　冯仁洲 等(1668)
下肢康复治疗仪联合达肝素钠预防脓毒症恢复期患者DVT及对凝血标志物的影响
…… 李红叶　夏静　刘玉芳 等(1671)
子宫肌瘤患者临床及影像学特征对子宫动脉栓塞术疗效欠佳的预测价值 …… 金钊　郑国　高辉玲 等(1675)
支原体肺炎儿童血清细胞因子水平对预后预测价值研究 …… 吉元娇　陕欣欣　刘晋宏(1678)
吲哚菁绿荧光染色在肺结节诊疗中的应用效果评价及对WBC、EOS、D-Dimer的影响
…… 申正新　刘鹏　王庆 等(1682)
外周血CEA、LMR及miR-335-5p与三阴性乳腺癌术后复发转移的关联 …… 郭强　侯晓克　李盼盼 等(1685)
血清miR-29a、Syndecan-1及尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]与脓毒症合并急性肾损伤病情进展的关系
…… 焦敏　高成金(1689)
老年2型糖尿病患者NLR、CRP、肿瘤标志物水平与糖尿病并发症的相关性
…… 鲍俐霏　潘尹红　马利红 等(1693)

贝伐珠单抗联合化疗对晚期结直肠癌患者CEA、AFP、CA199的影响 …… 姚姝彦　陈彦　许林利 等(1697)
支气管哮喘儿童血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*表达及其临床意义 …… 刘华清　李明　毕雅茹(1700)
替雷利珠联合紫杉醇治疗对晚期肺癌指标及生存期的影响 …… 张文婷　纪伟　夏丽丽(1704)
消渴痹足浴方联合血脂康胶囊治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对外周血NLRP3炎症小体的影响
…… 郝培　蔡晓洁　矫艳艳 等(1708)
尿NAGL、Kim-1及nephrin对足月窒息新生儿急性肾损伤的预测价值 …… 姜燕　任荣　叶晖 等(1712)
产时发热孕妇NLR、CRP、PCT及新生儿脐血NLR对急性绒毛膜羊膜炎的诊断价值
…… 车向前　董黎淑　崔容利(1715)
PLR对老年断指再植患者术后血管危象发生的预测效能 …… 赵海建　李中锋　毛文豪 等(1719)
养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗冠心病合并心衰患者的效果及对miR-221、NT-proBNP的影响
…… 陶亚丽　李小旭　杨盼盼(1722)
女禛汤加减辅助治疗对肝肾阴虚型围绝经期综合征患者中医证候积分及血清E2、FSH、LH水平的影响
…… 李伶艳　孙朦朦　李玛建(1726)
拉贝洛尔与硝苯地平分别联合硫酸镁对妊娠期高血压患者凝血功能、心肌功能、肾功能的影响
…… 董美　蒋晖　方卫东(1729)
LA、ANA、ACA及β2-GPⅠ与复发性流产免疫失衡和妊娠结局的关系 …… 宋珍珍　王倩　黄银娟(1733)
糖尿病合并骨质疏松症miR-502-3p,miR-193a-3p与糖脂代谢及骨代谢相关性 …… 吴冬　袁玉　雷菊 等(1736)
miR-125b、sTREM-1、IGF-1在脓毒血症合并肺部感染患者中的表达及意义 …… 郭海伟　韩继斌(1740)
结直肠癌患者肠道菌群及血清CRP/ALB、GDF-15、IL-10、S1P水平与临床预后的关系
…… 赵晓群　程真珍　吴会丽(1744)
血清pro-BNP、D-D、CK-MB与AECOPD合并呼吸衰竭及其预后的相关性 …… 李芳　吴强　许超(1748)
匹伐他汀钙片治疗血脂控制不佳的T2DM合并高脂血症老年患者疗效及对胰岛素抵抗和β细胞功能的影响
…… 龚诗仪　王瑶　汪蔚青(1752)
EGFR ctDNA、TMB及CTCs在*EGFR/TP53*突变非小细胞肺癌中的疗效预测价值
…… 于晓麟　华海侠　张丹 等(1756)
miR-210-3p和IL-4在原发性急性闭角型青光眼患者房水中表达及意义 …… 王莹　唐瑶　蔡红(1760)
温阳散结中药内服联合雷火灸治疗骨转移癌痛患者的疗效及对血清NTX、ALP、β-EP的影响
…… 刘永媛　欧丹　成红云 等(1764)
胎膜早破孕产妇生殖道感染的病原菌分布、耐药性及IL-6/STAT3信号分子水平研究
…… 乔可欣　梁菲　王悦 等(1768)
缺血性脑卒中患者血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达与脑水肿程度的关系及对预后的预测价值
…… 李益娇　王孝彬　张一茹 等(1772)
OASIS评分联合PALBI指数对老年急性上消化道出血病情及预后的评估价值
…… 史锐敏　陈星　郭伟 等(1776)
SPAG9、CEACAM1及UBE2C联合检测对PSA灰区前列腺癌的诊断价值 …… 王泰松　刘爽　袁仁斌(1780)
三种不同入路微创全髋关节置换术对患者炎症因子、髋关节功能的影响对比
…… 王前源　李军　牛存良 等(1784)
Hcy、BNP及糖脂代谢指标与老年高血压病情及并发症的关系 …… 李文章　胡波　宋军 等(1788)
骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对MDS和HA的鉴别诊断价值
…… 艾江波　吴涛　胡子文 等(1792)
成都市30 929例人乳头瘤病毒感染流行特征分析 …… 姚秀菊　柳梦君　任佳 等(1796)
miR-34a、IL-21与多发性骨髓瘤患者临床病理特征、预后的关系 …… 李连连　高洁　吴彬 等(1800)
血液透析患者中心静脉导管相关血流感染病原菌构成及血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平的诊断价值
…… 黄继红　韩梅　杨艳 等(1804)
miR-107、miR-183联合CEA对胃癌早期诊断及预后的影响 …… 陈欣　何广思　陈爱民(1808)
外周血Gal-1、ANGPTL8及Corin水平与妊娠期急性心力衰竭的相关性 …… 刘红杰　张凯　刘秋瑾 等(1812)
达格列净与诺欣妥联用对非糖尿病急性心梗冠脉介入后心功能及NT-proBNP、MMP-9的影响
…… 解云博　谷燕敏　张翠静 等(1816)
铁代谢及氧化应激指标在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值 …… 马琴　张菁菁　王萍和 等(1820)

综　述

胰腺癌分子检测技术与相关产品 …… 王丰　周鑫(1823)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 9 September 2025

CONTENTS

COMMENTS

Introduction to SARS-CoV-2 pseudovirus: Applications in biomedicine
LI Zixin, ZHANG Xiangning, ZHANG Jinghai, SHI Dawei ····· (*1605*)

ORIGINAL ARTICLES

Effect and efficacy of post-stroke cognitive impairment by "Regulating Intestine and Awakening Spirit" acupuncture method based on "Brain and Intestine Combined Treatment" and its influence on serum hs-CRP
ZHU Xiaoqian, WU Huabing, LI Cong, ZHANG Jinbo, LUO Chao, YANG Suting, ZHANG Yujie, ZHONG Min, ZHONG Haopeng, CHI Xiangfeng ····· (*1608*)

Evaluated value of SII, NLR and CRP/ALB on the severity of pneumonia in patients with convalescent stroke
LI Xiang, WANG Baoguo, ZHAO Lili, LIU Xiang ····· (*1612*)

The predictive value of serum neuregulin 1 and VASH-1 levels for coronary artery stenosis in elderly patients with coronary heart disease
YU Yuanyuan, SONG Lulu, MA Hong, QIN Tao, MA Jian ····· (*1615*)

Predictive value of TSH, FT3 and FT4 combined with NT-proBNP for hyperthyroidism induced arrhythmia
LI Yu, DENG Datong, DIAO Weiwei ····· (*1619*)

Predictive value of serum sTim-3 and NLRP3 combined with lung injury prediction score in sepsis patients with concomitant ARDS
SONG Jinyun, LUO Man, WANG Wenjuan ····· (*1622*)

Evaluation of the clinical efficacy of elastic loop ligation and sclerosing injection in the treatment of grade Ⅱ ~ Ⅲ internal hemorrhoids based on growth factor response
SHI Jian, LIU Yin, BAO Bingzhou, LU Canxing, ZHANG Qi ····· (*1626*)

Effect of nivolumab combined with particle implantation on the efficacy and T lymphocyte content in patients with lung cancer
XIONG Danya, YANG Panpan, LU Yushun, TU Chang, MAO Tingting ····· (*1629*)

Changes and clinical significance of peripheral blood IgE, EOS and 25(OH)D levels in elderly patients with atopic dermatitis
ZHAO Lingyi, SHEN Jincui, TAO Shuhang, FENG Yanyan ····· (*1633*)

Clinical study of Jiedu Shugan prescription in improving post-interventional syndrome of primary liver cancer and regulating the expression of p53 and SLC7A11
LI Yuanyuan, CAO Yujuan, WANG Shuang, ZHANG Yanfang ····· (*1636*)

Relationship between serum NPTX2, Netrin-1 levels and cognitive dysfunction in elderly patients with hypertension
XU Xiaohui, HUANG Jiagui, LIU Dongde, YUAN Luping, YIHUO Gamo ····· (*1640*)

Relationship between lung infection and TGF-β1/Smads signaling pathway-related molecules in elderly patients with chronic heart failure
SONG Jinyu, HUO Hongqiu, YANG Jing, FENG Baojing, CUI Kai ····· (*1643*)

Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among women in Chuzhou, Anhui Province
ZHANG Maochuan, LI Li ····· (*1647*)

Application value of serum thyroid function indicators, CHOL and TG in pregnancy complicated with hypothyroidism
GAO Wu, XIE Benqian ····· (*1650*)

Predictive value of serum CGRP, CHI3L1, and PG for curative effect in patients with duodenal ulcer
YANG Yang, SHEN Yang, CHEN Zhijian ····· (*1654*)

Effect of modified endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy in the treatment of patients with chronic dacryocystitis and its influence on serum indicators
HOU Ruifang, ZHANG Yuanyuan, WU Yuanyuan, WANG Leyu, GUO Manwan ····· (*1657*)

Relationship between blood lipid parameters and carotid atherosclerotic plaques in patients with acute cerebral infarction and their predictive efficacy for prognosis
XIAO Yao, CHEN Wen, QIU Ling, YANG Xing, WANG Xiaoqi ····· (*1661*)

Effects of ligustrazine injection on CRP, Hcy and Cardiac enzymes in patients with cerebral infarction
YAO Xue, ZHAO Xingli, JIANG Yan, CHENG Longfen ····· (*1664*)
The predictive efficacy of CTI index for short-term prognosis in elderly patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus after PCI
MEI Neng, LIU Yue, FENG Renzhou, ZHANG Qiyong, YANG Lin ····· (*1668*)
Effect of lower limb rehabilitation therapy device combined with dalteparin sodium on prevention of DVT in patients in the recovery period of sepsis and its influence on coagulation markers
LI Hongye, XIA Jing, LIU Yufang, ZHANG Jinping, YANG Lei, LIU Huogen ····· (*1671*)
Predictive value of clinical and imaging characteristics of patients with uterine fibroids for poor efficacy of uterine artery embolization
JIN Zhao, ZHENG Guo, GAO Huiling, DING Wei, XUE Mingyue, ZHAO Lei ····· (*1675*)
Predictive value of serum cytokines and microRNA-155 for prognosis in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*
JI Yuanjiao, SHAN Xinxin, LIU Jinhong ····· (*1678*)
Evaluation of the application effect of indocyanine green fluorescence staining in the diagnosis and treatment of pulmonary nodules and its impact on WBC, EOS and D-Dimer
SHEN Zhengxin, LIU Peng, WANG Qing, WU Zhiyong ····· (*1682*)
Correlation between peripheral blood CEA, LMR and miR-335-5p and postoperative recurrence and metastasis of triple-negative breast cancer
GUO Qiang, HOU Xiaoke, LI Panpan, QU Nankun ····· (*1685*)
Relationship between serum miR-29a, syndecan-1, urine [TIMP-2]·[IGFBP-7] and the progression of sepsis combined with acute kidney injury
JIAO Min, GAO Chengjin ····· (*1689*)
Correlation between NLR, CRP, tumor marker levels and diabetic complications in elderly patients with type 2 diabetes mellitus
BAO Lifei, PAN Yinhong, MA Lihong, LI Limei, LV Tingjuan, QIN Yang ····· (*1693*)
Effect of bevacizumab combined with chemotherapy on CEA, AFP and CA199 in patients with advanced colorectal cancer
YAO Shuyan, CHEN Yan, XU Linli, CHA Mingbao ····· (*1697*)
Expressions of serum *miR-7b*, *miR-221* and *miR-126* in children with bronchial asthma and their clinical significance
LIU Huaqing, LI Ming, BI Yaru ····· (*1700*)
Effects of tislelizumab in combination with paclitaxel on indicators and survival in advanced lung cancer
ZHANG Wenting, JI Wei, XIA Lili ····· (*1704*)
Effect of Xiaokebi Foot Bath Recipe combined with Xuezhikang Capsule in treating diabetic peripheral neuropathy and the impact on peripheral blood NLRP3 inflammasome
HAO Pei, CAI Xiaojie, JIAO Yanyan, GUO Mingxia ····· (*1708*)
Predictive value of urinary NAGL, Kim-1 and nephrin on acute kidney injury in full-term asphyxiated neonates
JIANG Yan, REN Rong, YE Hui, HU Shuli ····· (*1712*)
Diagnostic value of NLR, CRP and PCT in pregnant women with intrapartum fever and NLR in neonatal umbilical cord blood for acute chorioamnionitis
CHE Xiangqian, DONG Lishu, CUI Rongli ····· (*1715*)
The predictive efficacy of PLR for postoperative vascular crisis in elderly cases undergoing replantation of severed fingers
ZHAO Haijian, LI Zhongfeng, MAO Wenhao, LU Tan ····· (*1719*)
Effect of Yangxin Tongmai formula combined with atorvastatin calcium in the treatment of patients with coronary heart disease complicated with heart failure and its impact on miR-221 and NT-proBNP
TAO Yali, LI Xiaoxu, YANG Panpan ····· (*1722*)
Influence of modified Nvzhen decoction adjuvant therapy on TCM syndrome score and serum E2, FSH and LH levels in patients with perimenopausal syndrome of liver and kidney yin deficiency type
LI Lingyan, SUN Mengmeng, LI Majian ····· (*1726*)
Influence of labetalol or nifedipine combined with magnesium sulfate on coagulation function, myocardial function and renal function in patients with hypertensive disorders of pregnancy
DONG Mei, JIANG Hui, FANG Weidong ····· (*1729*)
Relationship between LA, ANA, ACA and β2-GP Ⅰ and immune imbalance in recurrent spontaneous abortion and pregnancy outcome
SONG Zhenzhen, WANG Qian, HUANG Yinjuan ····· (*1733*)
Correlation between serum miR-502-3p, miR-193a-3p, glucose and lipid metabolism and bone metabolic markers in type 2 diabetes patients with osteoporosis
WU Dong, YUAN Yu, LEI Ju, WANG Tianfa, ZHOU Li ····· (*1736*)

The expression and significance of *miR-125b*, sTREM-1 and IGF-1 in patients with sepsis complicated with pulmonary infection
GUO Haiwei, *HAN Jibin* ····· (*1740*)
Relationship between intestinal flora, serum CRP/ALB, GDF-15, IL-10 and S1P levels and clinical prognosis in patients with colorectal cancer
ZHAO Xiaoqun, *CHENG Zhenzhen*, *WU Huili* ····· (*1744*)
Correlation between serum pro-BNP, D-D, CK-MB and AECOPD with respiratory failure and its prognosis
LI Fang, *WU Qiang*, *XU Chao* ····· (*1748*)
Efficacy of pitavastatin calcium tablets in the treatment of elderly patients with T2DM and hyperlipidemia with poor blood lipid control and its effects on insulin resistance and β cell function
GONG Shiyi, *WANG Yao*, *WANG Weiqing* ····· (*1752*)
Predictive Value of EGFR ctDNA, TMB and CTCs in NSCLC with *EGFR/TP53* Mutations
YU Xiaolin, *HUA Haixia*, *ZHANG Dan*, *BAI Jie* ····· (*1756*)
Expression and significance of miR-210-3p and IL-4 in the aqueous humor of patients with acute primary angle-closure glaucoma
WANG Ying, *TANG Yao*, *CAI Hong* ····· (*1760*)
Efficacy of oral administration of Wenyang Sanjie herbal medicine combined with Thai-fire moxibustion in the treatment of patients with bone metastasis cancer pain and its effect on serum NTX, ALP and β-EP
LIU Yongyuan, *OU Dan*, *CHENG Hongyun*, *GAO Guangyi* ····· (*1764*)
Study on the Distribution of pathogenic bacteria, drug resistance and IL-6/STAT3 signaling molecular level of reproductive Tract Infections in Pregnant Women with premature rupture of membranes
QIAO Kexin, *LIANG Fei*, *WANG Yue*, *YANG Zhe* ····· (*1768*)
Analysis of the relationship between serum Sur1, hs-CRP and Cav-1 expression and the degree of cerebral oedema in patients with ischemic stroke and the predictive value for prognosis
LI Yijiao, *WANG Xiaobin*, *ZHANG Yiru*, *LAI Qingjia*, *SHEN Liaoliao* ····· (*1772*)
The value of OASIS score combined with PALBI index in evaluating the severity and prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding in the elderly patients
SHI Ruimin, *CHEN Xing*, *GUO Wei*, *LV He*, *WANG Lijun*, *WANG Peilong* ····· (*1776*)
The diagnostic value of combined detection of SPAG9, CEACAM1, and UBE2C in prostate cancer within the PSA Gray Zone
WANG Taisong, *LIU Shuang*, *YUAN Renbin* ····· (*1780*)
Comparison of the effects of three different approaches of minimally invasive total hip arthroplasty on inflammatory factors and hip joint function in patients
WANG Qianyuan, *LI Jun*, *NIU Cunliang*, *HUAG Guoyuan*, *WANG Honghong*, *ZHANG Yanli* ····· (*1784*)
Relationship of Hcy, BNP and glucolipid metabolism indexes with disease conditions and complications of elderly hypertension
LI Wenzhang, *HU Bo*, *SONG Jun*, *CAI Yulun*, *LIAO Huaying*, *YUAN Xia*, *DONG Yuting*, *WU Lanlan* ····· (*1788*)
Value of bone marrow cytology and cytochemical staining combined with bone marrow biopsy in distinguishing MDS from HA
AI Jiangbo, *WU Tao*, *HU Ziwen*, *MIAO Xinxin*, *WANG Jingcheng* ····· (*1792*)
Epidemiological characteristics of 30,929 cases of human papillomavirus infection in Chengdu
YAO Xiuju, *LIU Mengjun*, *REN Jia*, *GOU Tiantian* ····· (*1796*)
Relationship between miR-34a, IL-21 and clinicopathological features and prognosis of patients with multiple myeloma
LI Lianlian, *GAO Jie*, *WU Bin*, *CHEN Chunxiang*, *SUN Zhaojun*, *LI Xiaolei*, *REN Jianxin*, *WANG Ning* ····· (*1800*)
Pathogen composition of central venous catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients and the diagnostic value of serum HBP, MMP-9 and sTREM-1 levels
HUANG Jihong, *HAN Mei*, *YANG Yan*, *XU Yan* ····· (*1804*)
Effect of miR-107 and miR-183 combined with CEA on early diagnosis and prognosis of gastric cancer
CHEN Xin, *HE Guangsi*, *CHEN Aimin* ····· (*1808*)
Correlation between peripheral blood Gal-1, ANGPTL8 and corin levels and acute heart failure during pregnancy
LIU Hongjie, *ZHANG Kai*, *LIU Qiujin*, *HOU Lichao*, *SHANG Honglei* ····· (*1812*)
Effects of dapagliflozin combined with entresto on cardiac function, NT-proBNP and MMP-9 in non-diabetic acute myocardial infarction after coronary intervention
XIE Yunbo, *GU Yanmin*, *ZHANG Cuijing*, *LIU Xueying* ····· (*1816*)
Application value of iron metabolism and oxidative stress indicators in diagnosis of early diabetic renal damage
MA Qin, *ZHANG Jingjing*, *WANG Pinghe*, *ZU Ermei*, *WANG Shun* ····· (*1820*)

REVIEWS

Advances in pancreatic cancer molecular detection technology and related products
WANG Feng, *ZHOU Xin* ····· (*1823*)

·述　评·

SARS-CoV-2假病毒简介：在生物医学领域的应用

李子掀[1]　张香凝[1]　张景海[1]　石大伟[2*]

［摘　要］ 假病毒是一种可以模拟真病毒生命周期、但不具备真病毒的复制及感染能力的病毒样颗粒。假病毒不仅具有较高的安全性，且更容易制备，因而被广泛用于生物医学研究。本文是SARS-CoV-2假病毒简介的第二部分，重点综述了SARS-CoV-2假病毒在病毒感染机制研究、抗病毒药物的筛选、核酸检测质量控制和评价，以及疫苗开发等方面的应用。

［关键词］ SARS-CoV-2；假病毒；病毒中和；核酸检测

Introduction to SARS-CoV-2 pseudovirus: Applications in biomedicine

LI Zixin[1], ZHANG Xiangning[1], ZHANG Jinghai[1], SHI Dawei[2*]
(1. School of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China, 117004; 2. Key Laboratory of National Health Commission for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, State Key Laboratory of Drug Regulatory Science, Division Ⅱ of Diagnostic for Infectious Diseases, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050)

［**ABSTRACT**］ Pseudoviruses are engineered virus-like particles that recapitulate key steps of the viral life cycle while lacking the capacity for replication or pathogenicity. By incorporating a reporter gene, they enable sensitive and quantitative analysis of viral entry and neutralization events under biosafety level 2 conditions. Compared with live viruses, SARS-CoV-2 pseudoviruses are safer, more cost-effective, and easier to produce, making them valuable tools across diverse research domains. This review discusses recent advances in their application, including elucidation of SARS-CoV-2 infection mechanisms, high-throughput screening of antiviral compounds, quality control and performance evaluation of nucleic acid detection assays, and preclinical assessment of vaccine efficacy. The use of pseudovirus systems provides a robust and versatile platform that accelerates COVID-19 research while minimizing biosafety risks.

［**KEY WORDS**］ SARS-CoV-2; Pseudovirus; Virus neutralization; Nucleic Acid Testing

由于SARS-CoV-2具有极高传染性和较高致病性，其活病毒研究需在生物安全（biological safety，BSL）三级及以上的实验室中进行，这严重阻碍了新冠疫苗及其他治疗方法的开发。假病毒保留了病毒本身基因组的主要特征，对易感细胞的感染过程与野生病毒类似，因此可以部分替代活病毒进行相关操作；与野生病毒不同的是，假病毒的表面糖蛋白的编码基因被报告基因取代，使其无法进行自我复制，仅能完成一个细胞周期的感染。与野生病毒相比，假病毒具有较高的安全性，可以在生物安全二级实验室中进行实验，适合被广泛用于抗体筛选和疫苗评估等研究领域。见表1。

1　病毒感染机制的研究

病毒进入细胞的过程是病毒侵染宿主的关键步骤，因此阻断这一过程是目前抗SARS-CoV-2药物的研究重点。目前认为，SARS-CoV-2的细胞进入由ACE2的依赖性机制和ACE2的非依赖性机制共同介导。Ou等[1]通过假病毒系统证实，SARS-CoV-2通过与ACE2受体结合，并主要通过内吞作用进入细胞。同时，研究发现磷酸肌醇3-磷酸5-激酶（Phosphatidylinositol 3-Phosphate 5-Kinase，PIKfyve）、双孔通道（Two-Pore Channel，TPC2）和组织蛋白酶L（Cathepsin L，CTSL）对病毒的进入也至关重要。Melano等[2]进一步发

基金项目：国家重点研发计划（2023YFF0714300）；广州国家实验室应急公关项目（EKPG21-302）
作者单位：1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院，辽宁，沈阳 117004
2. 中国食品药品检定研究院传染病诊断试剂二室 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室 药品监管科学全国重点实验室国家卫生健康委员会生物技术检定方法及其标准化重点实验室，北京 100050
*通信作者：石大伟，E-mail：shidw@nifdc.org.cn
注：李子欣与张香凝为共同第一作者。

表1 不同包装系统SARS-CoV-2假病毒的应用

应用	包装系统	SARS-CoV-2基因	参考文献
病毒感染机制研究	慢病毒	S	[2-3]
	VSV	S	[4-5]
病毒进入抑制剂筛选	慢病毒	S	[6-11][27]
	MLV	S	[28]
	VSV	S	[12][29]
	甲病毒	S	[30]
中和抗体检测和疫苗评价	慢病毒	S	[14-20][31]
	MLV	S	[21]
	VSV	S	[13][22][32]
	甲病毒	S、M、N、E	[30]
核酸检测	慢病毒	N、E、ORF1ab	[23-24]
	MS2噬菌体		
突变株进化趋势研究	慢病毒	S	[25]
	VSV	S	[26]

现，SARS-CoV-2假病毒可激活Wnt/β-catenin信号通路，刺激ACE2转录，同时确定Wnt3a是促进ACE2介导的病毒感染的重要宿主因子。Zhang等[3]利用假病毒感染多种不同器官来源的细胞，验证了ACE2糖基化在病毒进入中的重要性，同时发现在ACE2非依赖的细胞感染过程中，TMPRSS2、肾损伤分子-1（Kidney injury molecule-1，Kim-1）以及神经纤毛蛋白-1（Neuropilin-1，NRP-1）的表达也被证明是关键因素。Yeung-Luk等[4]通过假病毒研究发现，SARS-CoV-2的S蛋白可引起细胞线粒体中NAD依赖的组蛋白去乙酰化酶3（Sirtuin 3，SIRT3）和线粒体外膜转位酶22（Tronslocase of outer Mitochondrial Membrane 22，TOMM22）表达下调，同时增强细胞外酸化，降低上皮耗氧量，丝切蛋白（cofilin-1）减少，纤维形肌动蛋白（F-actin）增加，这表明SARS-CoV-2可能通过改变呼吸道上皮线粒体和细胞骨架功能，进而引起更多慢性症状。此外，Zhang等[5]使用trVLP假病毒系统研究了SARS-CoV-2感染肠道细胞的免疫发病机制，发现视黄酸（维甲酸）诱导基因蛋白I（RIG-I）和RNA解旋酶DHX15对感染后线粒体抗病毒信号蛋白（MAVS）的识别及免疫应答是必需的，同时NLR家族Pyrin域蛋白6（NLRP6）通过产生IL-18参与免疫调节，并进一步激活粘膜相关恒定T（MAIT）细胞，从而诱导IFN-γ和颗粒酶B等细胞因子的释放。

综上所述，这些研究通过假病毒技术揭示了SARS-CoV-2在细胞进入及免疫调节中的复杂机制，为抗病毒药物和疫苗的开发提供了重要依据。

2 病毒进入抑制剂的筛选

研究发现，在ACE2非依赖的感染过程中，病毒进入机制与TMPRSS2的表达密切相关。在TMPRSS2存在的条件下，病毒可以在质膜上完成S蛋白的水解激活过程，并通过非pH依赖的方式在10 min内快速进入细胞。而在缺乏TMPRSS2表达的情况下，病毒在被内吞到内溶酶体后40~60 min后，通过酸激活的Cat L进入细胞质[6]。实验表明，TMPRSS2抑制剂甲磺酸卡莫司他（Camostat mesylate）和Cat L抑制剂E64d均对病毒进入有抑制作用[7]，为抗SARS-CoV-2感染的药物开发提供了重要靶点。

何长龙等[8]通过使用携带G614突变S蛋白的SARS-CoV-2假病毒感染不同的细胞系，鉴定出一种双苄四氢异喹啉生物碱类化合物，发现其通过阻断宿主钙离子通道，抑制Ca^{2+}介导的膜融合，发挥作为病毒进入抑制剂的作用，为抗病毒药物的开发提供了新的先导化合物；Liang等[7]等发现吩噻嗪衍生物可抑制S蛋白的水解，在早期抑制感染，对B.1.617.2（Delta）、Omicron XBB和BQ.1.1等突变株的感染均具有抑制作用；He等[9]研究发现，细胞中P选择素糖蛋白配体-1（P-selectin glycoprotein ligand-1，PSGL-1）的表达削弱了SARS-CoV-2假病毒在细胞中的组装，同时阻断了假病毒在细胞上的附着和侵染，为抗病毒药物的开发提供了新的思路；Zhu等[10]基于假病毒系统设计了一种作用于SARS-CoV-2 S蛋白七肽重复序列2（HR2）区域的病毒进入抑制剂，在抑制SARS-CoV-2假病毒细胞融合方面表现出了极高的活性，为针对膜融合步骤抗病毒药物的设计提供了重要信息；LCB1是一种靶向S蛋白受体结合基序（RBM）的抗病毒蛋白，Jin等[11]构建了LCB1的多价融合蛋白LCB1T和LCB1T-Fc，并使用假病毒对其抗病毒作用进行验证，结果发现两种融合蛋白比起LCB1均有更强的抗病毒活性，但XBB、XBB.1.5和EG.5.1等突变株对其抗病毒作用表现出一定抗性；Lu等[12]开发了四种靶向SARS-CoV-2 RBD区域的多价纳米抗体（Nanobody，Nb），并使用AaLS平台将其改造，使用假病毒评估它们的中和活性，结果表明AaLS可提高纳米抗体的效力，且多价纳米抗体LS-B-B2在Omicron B.1.1.529假病毒检测中具有较好的抗病毒能力，是一种潜在的抗病毒药物。

3 中和抗体浓度的测定和疫苗的评价

接种疫苗通过诱导机体产生中和抗体，从而降低感染和发展成重症的风险，是目前预防和治疗新冠肺炎的有效手段。检测血浆中的中和抗体水平是评估疫苗免疫效果的重要方式。对于重症患者，使用恢复期患者血清或血浆进行被动免疫也是一种重要的治疗选择。与传统的中和抗体检测方法（如空斑减少中和法）相比，SARS-CoV-2假病毒系统不仅比真病毒能更快速地获得实验结果，还具有更高的安全性。Zettl等[13]利用基于VSV系统的SARS-CoV-2假病毒筛选用于治疗的康复者血浆。Huang等[14]研究发现，假病毒系统不仅可以通过中和试验进行疫苗效力评估，还可以用于抗原性和免疫原性评估；Grand等[15]等构建了基于细菌外膜囊泡（outer membrane vesicles，OMV）的SARS-CoV-2疫苗，实验表明该疫苗能够诱导Omicron BA.1和BA.5中和抗体（NAbs）的产生。随着病毒的不断变异，假病毒也被用于针对于Beta、Delta、Omicron BA.1[16]和BA.4/5[17]等突变株的疫苗增强针，以及对SARS-CoV-2和甲型流感具有双重保护作用的亚单位疫苗的评估[18]。此外，SARS-CoV-2假病毒还可用于3M-052[19]和AS03[20]等疫苗佐剂的研究。单克隆抗体

(Monoclonal Antibodies,MAbs)及纳米抗体(Nanobody, Nb)也是治疗新冠的有效选择。但研究发现,仅使用单一的MAb时,逃逸突变体会迅速产生,而使用非竞争性双MAb混合物处理则能够避免逃逸突变体的产生。Zhang等[21]采用假病毒系统筛选了两种靶向RBD区域不同表位的MAb,并制成混合物,在感染后最晚24 h内给药时仍能有效治疗,且无抗体依赖性增强(Antibody-dependent enhancement, ADE)的风险。Zhao等[22]等使用假病毒证实了其合成的单价纳米抗体C5G2可有效抑制SARS-CoV-2野生型(WT)株及其多个突变株(alpha、beta、gamma、Omicron)的感染。

4　核酸检测

SARS-CoV-2的核酸检测在疫情防控中发挥了重要作用,核酸检测阳性是新冠肺炎确诊的金标准,因此对新冠病毒核酸标准物质的研究至关重要。通常,新冠假病毒核酸标准物质是通过将表达SARS-CoV-2 N蛋白、E蛋白和开放阅读框1ab(ORF1ab)的基因片段克隆到pCDH慢病毒载体、MS2噬菌体载体或复制缺陷型重组VSV载体上,构建出含有SARS-CoV-2特征基因RNA序列的假病毒。Yan等[23]构建了基于MS2噬菌体和pCDH慢病毒系统的SARS-CoV-2假病毒,研究结果表明,基于pCDH的假病毒在特征上更接近野生型SARS-CoV-2,更适合用来评价新冠核酸检测试剂盒。

此外,与新冠病毒的体外转录RNA标准物质和基因组RNA标准物质相比,SARS-CoV-2假病毒标准物质可以实现从病毒核酸提取到检测全过程质量控制,同时还更加安全稳定[24],这些都有助于提高新冠病毒核酸检测试剂盒的一致性及准确性,以更有效地应对新突变株的出现。

5　新突变株进化趋势的研究

SARS-CoV-2 S蛋白中新突变对抗原及其功能的影响是病毒进化趋势研究中的主要挑战之一。Dadonaite等[25]基于慢病毒假病毒建立了完整的S蛋白突变文库,其中包含Omicron BA.1株的7 004个和Delta株的6 852个不同氨基酸突变,总计涵盖超过135 000个突变组合。与传统慢病毒不同的是,该文库在骨架质粒上引入受TRE3GS启动子诱导表达的S蛋白突变序列,从而实现了基因型-表型的关联,可在突变株出现前预测其对抗体中和及细胞感染特性的影响;Cao等[26]等基于VSV假病毒构建了Omicron BA.2、BA.2.75和BA.4/5等突变株的假病毒,并检测了中和抗体对这些突变株的中和活性,成功预测了BA.2.75和BA.5亚突变株的进化趋势。

6　总结与展望

假病毒在生物医学领域的研究中展现了巨大的潜力,但也存在一定的局限性。首先,假病毒并非真正的病毒,其表面糖蛋白的分布及构象可能与真实病毒存在差异,因此对多种假病毒包装系统的优化和研究至关重要[33]。其次,绝大多数假病毒只能进行单轮复制,其诱导机体的发病机制方面可能与其真病毒不同,因此需要将假病毒的检测结果与真病毒的检测结果进行比较和验证[34]。此外,假病毒在稳定性方面也存在挑战,其活性可能受到环境条件的影响,导致实验结果的不稳定。最后,假病毒的制备过程较复杂且成本较高,这一定程度上限制了其在科研和临床中的广泛使用。

综上所述,假病毒极大地推动了SARS-CoV-2的研究。作为一种重要的研究工具,假病毒展现出巨大的潜力,其在疫苗评价、药物筛选等领域的应用,不仅为SARS-CoV-2的研究提供了重要支持,也为其他高传染性、高致病性包膜病毒和RNA病毒(如埃博拉病毒、猴痘病毒)的相关工作带来了重要启示。

参考文献

[1] Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1620.

[2] Melano I, Chen HJ, Ngwira L, et al. Wnt3a Facilitates SARS-CoV-2 Pseudovirus Entry into Cells[J]. Internat J Mol Sci, 2023, 25(1): 217.

[3] Zhang F, Li W, Feng J, et al. SARS-CoV-2 pseudovirus infectivity and expression of viral entry-related factors ACE2, TMPRSS2, Kim-1, and NRP-1 in human cells from the respiratory, urinary, digestive, reproductive, and immune systems [J]. J Med Virol, 2021, 93(12): 6671-6685.

[4] Yeung-Luk BH, Narayanan GA, Ghosh B, et al. SARS-CoV-2 infection alters mitochondrial and cytoskeletal function in human respiratory epithelial cells mediated by expression of spike protein[J]. mBio, 2023: e0082023.

[5] Zhang L, Zhang Y, Wang R, et al. SARS-CoV-2 infection of intestinal epithelia cells sensed by RIG-I and DHX-15 evokes innate immune response and immune cross-talk[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 12: 1035711.

[6] Koch J, Uckeley Z, Doldan P, et al. TMPRSS2 expression dictates the entry route used by SARS-CoV-2 to infect host cells[J]. EMBO J, 2021, 40(16): e107821.

[7] Liang T, Xiao S, Wu Z, et al. Phenothiazines Inhibit SARS-CoV-2 Entry through Targeting Spike Protein [J]. Viruses, 2023, 15(8):1666.

[8] 何长龙. SARS-CoV-2假病毒系统的建立及在突变株研究、入胞抑制剂筛选中的应用[D].重庆:重庆医科大学, 2023.

[9] He S, Waheed AA, Hetrick B, et al. PSGL-1 Inhibits the Incorporation of SARS-CoV and SARS-CoV-2 Spike Glycoproteins into Pseudovirions and Impairs Pseudovirus Attachment and Infectivity[J]. Viruses, 2020, 13(1): 46.

[10] Zhu Y, Yu D, Yan H, et al. Design of Potent Membrane Fusion Inhibitors against SARS-CoV-2, an Emerging Coronavirus with High Fusogenic Activity[J]. J Virol, 2020, 94(14): e00635-20.

[11] Jin H, Gong Y, Cheng L, et al. Susceptibility and Resistance of SARS-CoV-2 Variants to LCB1 and Its Multivalent Derivatives[J]. Viruses, 2023, 16(1): 36.

[12] Lu Y, Li Q, Fan H, et al. A Multivalent and Thermostable Nanobody Neutralizing SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) [J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 353-367.

(下转第1611页)

·论 著·

基于“脑肠同治”理论的“调肠醒神”针刺法对卒中后认知障碍患者血清hs-CRP的影响及疗效观察

祝晓倩[1] 伍华兵[2] 李聪[2] 张金波[2] 罗超[2] 杨素婷[3] 张玉洁[1] 钟敏[2] 钟浩澎[2] 池响峰[2*]

［摘 要］ **目的** 本次实验旨在评估基于脑肠同治理论的调肠醒神针刺法治疗卒中后认知障碍的疗效及对血清hs-CRP的影响。**方法** 选取2023年1月至12月间在广东省第二中医院针灸康复科治疗的82例卒中后认知障碍患者作为研究对象。研究设计为随机对照试验，使用随机数字表法将符合条件的80例患者随机分为调肠醒神针刺组和常规针刺组，每组各40例，每周针刺5天，共治疗2周。对比治疗前后的血清hs-CRP变化及两组康复程度。**结果** 经治疗调肠醒神针刺组和常规针刺组患者的hs-CRP水平均较治疗前降低，且调肠醒神针刺组明显低于常规针刺组，差异有统计学意义（t=6.702，P<0.05）。治疗后，调肠醒神针刺组和常规针刺组的MMSE评分、MoCA评分和ADL评分均高于治疗前，且治疗后调肠醒神针刺组各项评分均明显高于常规针刺组，差异有统计学意义（t=2.041、2.686、2.019，P<0.05）。**结论** 基于“脑肠同治”理论的“调肠醒神”针刺法能降低hs-CRP水平，改善卒中后认知障碍患者的认知状态，提高日常生活能力，减少生活依赖性。

［关键词］ “调肠醒神”针刺法；“脑肠同治”；卒中后认知障碍；超敏C反应蛋白

Effect and efficacy of post-stroke cognitive impairment by “Regulating Intestine and Awakening Spirit” acupuncture method based on “Brain and Intestine Combined Treatment” and its influence on serum hs-CRP

ZHU Xiaoqian[1], WU Huabing[2], LI Cong[2], ZHANG Jinbo[2], LUO Chao[2], YANG Suting[3], ZHANG Yujie[1], ZHONG Min[2], ZHONG Haopeng[2], CHI Xiangfeng[2*]

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China, 510405; 2. Guangdong Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Department of Acupuncture and Rehabilitation, Guangzhou, Guangdong, China, 510095; 3. Yangquan Traditional Chinese Medicine Hospital, Yangquan, Shanxi, China, 045099)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To assess the therapeutic effectiveness of the “Regulating Intestine and Awakening Spirit” acupuncture method, which is based on the theory of Brain-Intestine Combined Treatment, in addressing post-stroke cognitive impairment and its impact on serum hs-CRP levels. **Methods** A randomized controlled trial was conducted. Eighty cases who met the criteria were randomly assigned to either the experimental group (group A) or the control group (group B) with 40 cases in each group. Group A received routine acupuncture treatment, while Group B received the “Regulating Intestine and Awakening Spirit” acupuncture method based on the concept of “Brain and Intestine combined treatment”. Treatment was administered 5 days a week for 2 weeks. The hs-CRP and the participants's recovery were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of hs-CRP in the patients of the Tiaochang Xingshen acupuncture group and the conventional acupuncture group were lower than before treatment. The hs-CRP levels in the Tiaochang Xingshen acupuncture group were significantly lower than those in the conventional acupuncture group, with a statistically significant difference (t=6.702, P<0.05). Additionally, after treatment, the MMSE score, MoCA score, and ADL score of both the Tiaochang Xingshen acupuncture group and the conventional acupuncture

基金项目：广东省医学科研基金项目（B2021224）；广东省医学科研基金项目（B2022289）

作者单位：1. 广州中医药大学研究生院，广东，广州 510405
2. 广东省第二中医院针灸康复科，广东，广州 510095
3. 阳泉市中医医院针灸康复科，山西，阳泉 045099

*通信作者：池响峰，E-mail：1109884975@qq.com

group were higher than before treatment. The scores of the Tiaochang Xingshen acupuncture group after treatment were significantly higher than those of the conventional acupuncture group, with a statistically significant difference (t=2.041, 2.686, 2.019, P<0.05). **Conclusion** The "Regulating Intestine and Awakening Spirit" acupuncture method based on the "Brain and Intestine Combined treatment" can improve cognitive status in individuals with cognitive disorders after a stroke. This treatment can also enhance the quality of life and reduce dependence on others.

[**KEY WORDs**] "Regulating Intestine and Aawakening Spirit" acupuncture; "Brain and Intestine Ccombined Treatment"; Post-stroke cognitive impairment; Hs-CRP

脑卒中是一种由于脑出血或脑梗塞导致神经功能缺损的急性脑血管病，分为缺血性卒中和出血性卒中，居全球死亡原因第2位、中国第3位[1]，具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率和高经济负担的特点[2]。认知障碍是卒中最常见的并发症，卒中患者中认知障碍的发生率远高于正常人，近年缺血性卒中后认知障碍发生率高达56.6%，临床表现为不同程度的视空间功能、注意力、定向能力及记忆功能障碍，严重影响患者日常生活[3-4]。中医学上，卒中后认知障碍是根据临床表现归属为"痴呆、呆证"等范畴，认为该病的病位在脑，因肾精不足、气血衰弱导致脑髓不得充养，从而引起神窍不通而致病[5]。本研究分析基于"脑肠同治"理论的"调肠醒神"针刺法的治疗卒中后认知障碍的疗效及对血清hs-CRP的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2023年1月至2023年12月于广东省第二中医院针灸康复科收治的82例卒中后认知障碍患者为研究对象，采用随机对照试验研究的设计方案，按随机数字表法将80例满足条件的患者随机分为常规针刺组和调肠醒神针刺组，每组40例。常规针刺组平均年龄为(58.23±3.42)岁；男24例，女16例。调肠醒神针刺组的平均年龄为(59.23±2.43)岁；男21例，女19例。两组一般资料比较，差异无统计学意义(P>0.05)，因此两组之间具有可比性。纳入标准：①符合《卒中后认知障碍管理专家共识》诊断标准[6]，且经CT，MRI等影像学检查确诊为PSCI；②存在认知障碍且MMSE<26且MoCA<21；③年龄范围均在50～65岁；④发病前无明显认知障碍；①其他原因引起认知障碍；②伴有意识或者听力障碍；③有严重心肝肾系统或者血液系统等合并症。本研究经院医学伦理委员会批准，患者自愿加入本研究，了解研究背景及具体内容并签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　基础治疗

对照组与治疗组均进行常规治疗：①药物治疗：营养神经、改善循环、改善认知等内科药物基础治疗；抗感染、抗凝等预防并发症治疗；②康复治疗：认知康复训练、关节松动训练等康复治疗。1次/天，5次/周，共治疗2周。

1.2.2　常规针刺组

常规针灸治疗：取穴具体如下：四神聪、百会、颞三针、风池、风府、合谷、外关、曲池、足三里、上巨虚、三阴交、阴陵泉。操作方法：患者取平躺位或坐位，常规消毒后，四神聪、百会、颞三针以平刺法进针约1.5寸，风池向鼻尖方向斜刺0.8寸，风府向下颌方向缓慢刺入1.0寸，合谷、外关、曲池、足三里、上巨虚、三阴交、阴陵泉直刺1.5寸。运针结束后，取"四神聪"前后两穴、"风池"与"风府"相连、"外关"与"曲池"、"三阴交"与"阴陵泉"、"足三里"与"上巨虚"，接英迪电针仪(型号：KWD-808I型，购于常州电子医疗器械有限公司，苏械注准20152201330)；治疗参数：采用电压9 V、8 Hz连续波，30 min后出针，日1次，5次/周，共治疗2周。

1.2.3　调肠醒神针刺组

在常规治疗基础上加用基于"脑肠同治"理论的调肠醒神针刺法。取穴具体如下：腹针：中脘、关元、腹四关、天枢、大横、下脘、气海；体针：人中、承浆；头针：智三针、脑三针、颞三针、四神聪、百会。操作方法：患者取平躺位或坐位，常规消毒后，腹部穴位进针约1.5寸，头皮针以平刺法进针约1.5寸，体针穴位进针约1.5寸，均得气后留针。操作完毕后，取"脑三针"之脑空两穴相连，"颞三针"前后两穴位相连，"智三针"之本神两穴相连，"天枢"与"大横"相连，接英迪电针仪，型号同对照组；治疗参数同对照组。

1.3　观察指标

1.3.1　酶联免疫吸附法检测血清因子

治疗前后，于清晨空腹抽取静脉血5 mL，检测血清超敏C反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP)水平。

1.3.2　康复程度

于两组患者接受治疗前后，使用统计简易智能状态检查表(Mini-Mental State Examination，MMSE)[7]、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment，MoCA)[8]来衡量认知功能，并使用改良的Barthel指数(modified Barthel index，MBI)[8]评分衡量他们的日常功能。

1.4　统计学方法

使用SPSS 25.0统计软件通过数据分析。计数资料以n或(%)表示，采用χ^2检验。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组治疗前后hs-CRP比较

治疗前调肠醒神针刺组和常规针刺组之间的差异无统

计学意义（P>0.05）；治疗后，调肠醒神针刺组和常规针刺组hs-CRP水平均低于治疗前，调肠醒神针刺组hs-CRP水平低于常规针刺组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1 两组治疗前后hs-CRP比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	组别	n	治疗前（分）	治疗后（分）
hs-CRP	常规针刺组	40	14.73±12.64	13.71±12.21[a]
	调肠醒神针刺组	40	9.95±7.99	7.50±7.79[a]
t值			0.366	6.702
P值			0.716	0.000

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

2.2 两组治疗前后MMSE、MoCA评分和ADL评分比较

治疗前调肠醒神针刺组和常规针刺组之间MMSE评分、MoCA评分和ADL评比较差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后，调肠醒神针刺组和常规针刺组的MMSE评分、MoCA评分和ADL评分均高于治疗前，治疗后调肠醒神针刺组各项评分均高于常规针刺组，差异有统计学意义（P均<0.05）。见表2。

表2 两组治疗前后MMSE、MoCA评分和ADL评分比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	组别	n	治疗前（分）	治疗后（分）
MMSE	常规针刺组	40	16.90±4.85	19.10±4.94[a]
	调肠醒神针刺组	40	16.98±5.26	21.25±4.47[a]
t值			0.066	2.041
P值			0.947	0.045
MoCA	常规针刺组	40	15.73±3.53	18.05±3.60[a]
	调肠醒神针刺组	40	16.98±5.26	20.38±4.12[a]
t值			0.840	2.686
P值			0.403	0.009
ADL	常规针刺组	40	42.25±17.43	49.88±16.35[a]
	调肠醒神针刺组	40	38.88±17.85	56.88±14.62[a]
t值			0.856	2.019
P值			0.395	0.047

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

3 讨论

脑卒中后认知障碍的发生机制复杂多样，目前尚不明确。PSCI的发生主要与脑卒中的病变部位有关，一般病灶部位涉及到大脑皮层或认知传导通路，如额叶、顶叶、颞叶、皮质-小脑及皮质下神经网络，均会引发不同程度的认知功能障碍[9]。其发病机制有以下几种：脑血管病变机制、脑神经退行性病变机制、炎症机制及神经内分泌系统机制[10-12]。所以如何有效改善脑组织供血、抑制脑神经进一步损伤、减少炎症介质释放等是改善卒中后认知障碍患者康复的关键。研究表明，胃肠系统通过脑肠轴将信号传递到大脑，影响大脑的运动、认知等功能。同时，中枢神经系统也通过脑肠轴对胃肠系统进行调节。这种双向的调控网络被称为“脑肠互动”，通过它，胃肠功能得以调整[13]。

利用脑肠轴进行疾病预防和治疗已成为国内外研究的重点。目前的研究表明[14-15]，脑肠轴在机体的炎症反应、免疫应答和能量代谢等生理及病理过程中发挥重要作用。从神经免疫网络和免疫反应的角度来看，针刺可增强机体免疫功能，调节炎症反应，发挥抗炎作用，从而有助于预防认知障碍的发生[16]。其中，T淋巴细胞亚群是反映人体免疫功能的重要指标。hs-CRP是肝脏合成的时相反应蛋白，脑卒中进展期分泌增加，通过减轻机体炎症反应和应激反应程度而发挥治疗作用[17]。针刺治疗后，患者的炎性因子如CRP、IL-2和IL-6水平显著下降，这表明针刺参与了卒中后认知障碍患者的炎症调节，并改善了神经功能缺损症状，有助于预防卒中相关并发症的发生[18]。

PSCI归于中医学“痴呆”“呆证”等范畴，其病位在脑，与肾、肝、脾三脏功能失调密切相关，病性属本虚标实。虽然中医学目前尚未直接提出“脑肠轴”的概念，但从经络循行规律、脏腑功能及病理学上去理解，恰好与脑-肠轴的上行途径相吻合，因此，对于PSCI的治疗，本研究提出了基于“脑肠同治”理论的“调肠醒神”针刺法。该针刺法是广东省第二中医院针灸康复科池响峰主任根据前人“候气接经”治疗的经验，结合岭南大接经针刺法之腹针，总结出的“脑肠同治”理论下的“调肠醒神”针刺法。具体分析如下：①针刺腹针，调肠醒神。天地针法将神阙定位于中心，中脘为“天”，关元为“地”。中脘作为胃的募穴，被誉为“水谷之海”；关元为小肠的募穴，具有补肾固本和回阳补气的功效。因此，二者结合应用可实现补脾益肾的治疗效果[8]；滑肉、外陵具有通调气血之功；天枢是大肠的募穴，合大横、下脘、气海可调理肠腑、引气归元。②针刺头穴，醒神益智。四神聪穴下为髓海，具有益智安神之功；百会具有醒神开窍之功；智三针、脑三针、颞三针醒神益智。诸穴合以扶正祛邪，达到调肠醒神之功效。③针刺人中、承浆通调任督二脉。该针刺法取穴人中、承浆，取阴阳脉之源，任督通则百脉皆通，取此两穴通调任督二脉，以达调和阴阳、醒神益智之功。综上所述，基于“脑肠同治”理论的“调肠醒神”针刺法，可达到扶正祛邪的根本。

本研究结果显示，该针刺法能降低血清hs-CRP，参与调节机体的免疫-炎症反应，从而预防认知障碍的发生，同时能提高MMSE、MoCA及BI评分，提高患者的日常生活能力，为治疗PSCI提供了新思路。

参考文献

[1] 张婷婷，于明. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对缺血性卒中相关性肺炎的预测价值[J]. 江苏大学学报（医学版），2024，34（1）：52-56.

[2] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820.

[3] 谭双，李相华，刘春芹，等. 缺血性脑卒中后认知障碍患者血清肺腺癌转移相关转录因子-1及硫氧还蛋白互作蛋白水平的变化及意义[J]. 中国现代医学杂志，2022，32(13)：26-31.

[4] 范伟超，曾庆，张卓栋，等. 虚拟现实技术在脑卒中后认知功能障碍康复中的研究进展[J]. 中国康复，2022，37(12)：760-764.

[5] 崔一之,赵佳琪,董旭,等.中医药治疗脑卒中后认知功能障碍的研究进展[J].中医药信息,2022,39(11):75-79.
[6] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会.卒中后认知障碍管理专家共识[J].中国卒中杂志,2017,12(6):519-531.
[7] Khadka J, Pesudovs K. Rasch analysis of the Mini Mental State Examination[J]. New Engl J Med, 2012, 367(0028-4793):0-0.
[8] Hemrungrojn S, Amrapala A, Maes M. Montreal Cognitive Assessment--Brief[J]. PsycTESTS Dataset, 2024,0:0-0.
[9] 梅锦荣.神经心理学[M].北京:中国人民大学出版社,2011.
[10] 许志祥,吴云成.卒中后认知功能障碍发病机制的研究进展[J].上海医药,2018,39(17):5-8+17.
[11] 王慧.长链多不饱和脂肪酸与轻度认知障碍关系的研究进展[J].卫生研究,2017,46(3):490-494.
[12] 李锋,蔡明,娄淑杰.血管性认知障碍发病机制的研究进展[J].生理科学进展,2016,47(5):375-380.
[13] 郭椿,贺平.脑肠轴及其研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(95):89-91.
[14] Socała K, Doboszewska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. Pharmacol Res, 2021.
[15] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. Science, 2021,374(6571):1087-1092.
[16] 任彩霞,崔道雷,张梦妍,等.环境介质中有机磷阻燃剂人群皮肤暴露风险及毒性效应研究进展[J].环境与健康杂志,2024,41(1):78-84.
[17] 程巨萍,戴奉德,杨小勇,等.活血通络法用于急性脑卒中后伴认知功能障碍疗效及对HSP70、hs-CRP的影响研究[J].中华中医药学刊,2021,39(8):245-247.
[18] 黄卫,吴海波,冯伦冬,等.针刺联合康复治疗对老年脑卒中患者免疫功能和神经功能的影响[J].针刺研究,2018,43(9):567-572.

(上接第1607页)

[13] Zettl F, Meister T L, Vollmer T, et al. Rapid Quantification of SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies Using Propagation-Defective Vesicular Stomatitis Virus Pseudotypes[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(3): 386.
[14] Huang SW, Tai CH, Hsu YM, et al. Assessing the application of a pseudovirus system for emerging SARS-CoV-2 and re-emerging avian influenza virus H5 subtypes in vaccine development[J]. Biomed J, 2020, 43(4): 375-387.
[15] Grandi A, Tomasi M, Ullah I, et al. Immunogenicity and Pre-Clinical Efficacy of an OMV-Based SARS-CoV-2 Vaccine[J]. Vaccines(Basel), 2023, 11(10): 1546.
[16] Branche AR, Rouphael NG, Diemert DJ, et al. Comparison of bivalent and monovalent SARS-CoV-2 variant vaccines: the phase 2 randomized open-label COVAIL trial[J]. Nat Med, 2023, 29(9): 2334-2346.
[17] Chalkias S, Whatley JL, Eder F, et al. Original SARS-CoV-2 monovalent and Omicron BA.4/BA.5 bivalent COVID-19 mRNA vaccines: phase 2/3 trial interim results[J]. Nat Med, 2023, 29(9): 2325-2333.
[18] Wang Z, Li Z, Shi W, et al. A SARS-CoV-2 and influenza double hit vaccine based on RBD-conjugated inactivated influenza A virus[J]. Sci Adv, 2023, 9(25): eabo4100.
[19] Huang H, Zhou Z, Xiong X, et al. SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) spike protein adjuvanted with Alum-3M-052 enhances antibody production and neutralization ability[J]. Front Public Health, 2023, 10: 976686.
[20] De Bruyn G, Wang J, Purvis A, et al. Safety and immunogenicity of a variant-adapted SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine with AS03 adjuvant as a booster in adults primed with authorized vaccines: a phase 3, parallel-group study[J]. E Clin Med, 2023, 62: 102109.
[21] Zhang C, Wang Y, Zhu Y, et al. Development and structural basis of a two-MAb cocktail for treating SARS-CoV-2 infections[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 264.
[22] Zhao D, Liu L, Liu X, et al. A potent synthetic nanobody with broad-spectrum activity neutralizes SARS-CoV-2 virus and the Omicron variant BA.1 through a unique binding mode [J]. J Nanobiotechn ology, 2022, 20(1): 411.
[23] Yan Y, Chang L, Luo W, et al. Comparison of seven commercial Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 nucleic acid detection reagents with pseudovirus as quality control material[J]. J Mol Diagn, 2021, 23(3): 300-309.
[24] 杨雪,梁文,杨镇州,等.新型冠状病毒核酸标准物质现状分析[J].化学试剂,2021,43(6): 711-717.
[25] Dadonaite B, Crawford KH, Radford CE, et al. A pseudovirus system enables deep mutational scanning of the full SARS-CoV-2 spike[J]. Cell, 2023, 186(6): 1263-1278.e20.
[26] Cao Y, Jian F, Wang J, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution [J]. Nature, 2022, 614(7948): 521-529.
[27] Wu C, Xu Q, Wang H, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 pseudovirus using ACE2-engineered extracellular vesicles[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(3): 1523-1533.
[28] 陈楠.ACE2~+-exosome阻断新型冠状假病毒入侵靶细胞的作用及机制[D].江苏:江苏大学,2023.
[29] Zhao MM, Yang WL, Yang FY, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 134.
[30] Hetrick B, Chilin LD, He S, et al. Development of a hybrid alphavirus-SARS-CoV-2 pseudovirion for rapid quantification of neutralization antibodies and antiviral drugs[J]. Cell Reports Methods, 2022, 2(3): 100181.
[31] Crawford KH, Eguia R, Dingens AS, et al. Protocol and reagents for pseudotyping lentiviral particles with SARS-CoV-2 spike protein for neutralization assays[J]. Viruses, 2020, 12(5): 513.
[32] Nie J, Li Q, Wu J, et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 680-686.
[33] Tan C, Wang N, Deng S, et al. The development and application of pseudoviruses: assessment of SARS-CoV-2 pseudoviruses[J]. PeerJ, 2023, 11: e16234.
[34] Chen M, Zhang XE. Construction and applications of SARS-CoV-2 pseudoviruses: a mini review[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(6): 1574-1580.

·论 著·

SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估价值

李祥[1]* 王保国[2] 赵丽丽[1] 刘翔[1]

［摘 要］ **目的** 探究全身免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、C反应蛋白/白蛋白(CRP/ALB)水平对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估价值。**方法** 选取2021年1月至2024年7月于安徽中医药大学第二附属医院就诊的58例脑卒中恢复期肺炎患者为研究对象,纳入肺炎组;选取同期于本院就诊的59例脑卒中恢复期非肺炎患者为研究对象,纳入非肺炎组。比较两组患者入院时全身免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞/淋巴细胞计数(NLR)、C反应蛋白/白蛋白(CRP/ALB)水平差异。以《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019更新版)》中的肺炎严重指数(PSI)为依据,将其分为轻度(PSI评分≤90分)及中重度(PSI评分>90分)两亚组,分析其入院时SII、NLR、CRP/ALB水平差异,并经ROC曲线判断上述指标对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估效能。**结果** 入院时,肺炎组患者SII、NLR、CRP/ALB水平均明显高于非肺炎组,差异有统计学意义(P<0.05)。将58例肺炎组患者依据PSI评分分为轻度组26例(44.83%),中重度组32例(55.17%)。入院时,轻度组SII、NLR、CRP/ALB水平明显低于中重度组,差异有统计学意义(P<0.05)。ROC曲线结果显示,SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期肺炎严重程度的评估效能的曲线下面积(AUC)分别为0.936、0.888、0.760(P<0.05)。**结论** SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期肺炎患者的肺炎严重程度评估效能较优,具有良好的评估价值。

［关键词］ 脑卒中;肺炎;全身免疫炎症指数;中性粒细胞/淋巴细胞计数

Evaluated value of SII, NLR and CRP/ALB on the severity of pneumonia in patients with convalescent stroke

LI Xiang[1]*, WANG Baoguo[2], ZHAO Lili[1], LIU Xiang[1]
(1. Department of Laboratory Medicine, 2. The Sixth Department of Encephalopathy, the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China, 230061)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the evaluated value of the systemic immune inflammation index (SII), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein/albumin (CRP/ALB) on the severity of pneumonia in patients with convalescent stroke. **Methods** From January 2021 to July 2024, 58 patients with convalescent stroke and pneumonia who were treated at the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine were selected as study subjects and included in the pneumonia group. Additionally, 59 patients with convalescent strokes and no pneumonia from same hospital during the same period were collected as study subjects and enrolled in the non-pneumonia group. The differences in SII, NLR, and CRP/ALB were compared between the two groups upon admission, and the diagnostic efficiency of these indicators for convalescent stroke with pneumonia was assessed using the ROC curve. Based on the pneumonia severity index (PSI) from the Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Stroke-Associated Pneumonia (2019 update), the patients were categorized into a mild group (PSI score ≤ 90 points) and a moderate-to-severe group (PSI score > 90 points). The differences in SII, NLR, and CRP/ALB at admission were analyzed, and the ROC curve was used to determine the effectiveness of these indicators in evaluating the severity of pneumonia in patients with convalescent stroke. **Results** Upon admission, the levels of SII, NLR, and CRP/ALB in the pneumonia group were significantly higher than those in the non-pneumonia group (P<0.05). Based on the PSI score, 58 patients in the pneumonia group were divided into 26 cases (44.83%) in the mild group and 32 cases (55.17%) in the moderate-to-severe group. Upon admission, the levels of SII, NLR, and CRP/ALB were significantly lower in

基金项目:安徽省中医药传承创新科研项目(2024CCCX032)
作者单位:1.安徽中医药大学第二附属医院检验科,安徽,合肥 230061
2.安徽中医药大学第二附属医院脑病六科,安徽,合肥 230061
*通信作者:李祥, E-mail:azyfeylx@163.com

the mild group than those in the moderate-to-severe group (P<0.05). The ROC curve revealed that the areas under the curves (AUCs) of SII, NLR, and CRP/ALB in evaluating the severity of pneumonia in convalescent stroke were 0.936, 0.888 and 0.760, respectively (P<0.05). **Conclusion**　SII, NLR, and CRP/ALB have shown excellent efficiency in evaluating the severity of pneumonia in patients recovering from a stroke. Their assessment has been deemed good.

[**KEY WORDS**]　Stroke; Pneumonia; Systemic immune inflammation index; Neutrophil/lymphocyte ratio

脑卒中是由于脑血管阻塞或破裂引起的脑部损伤[1]，临床常表现为言语意识障碍[2]、偏瘫[3]、麻木[4]等症状。随着医疗技术的进步，绝大多数脑卒中急性期患者能够存活并进入恢复期。然而，脑卒中恢复期患者免疫功能紊乱[5]、吞咽功能障碍[6]、呼吸功能受限[7]等因素较易引发肺部感染，导致肺炎的发生。因此，如何早期识别、评估肺炎的风险，并进行有效干预，已成为临床治疗中的重要课题。全身免疫炎症指数（Systemic Immune-Inflammation Index，SII）、中性粒细胞/淋巴细胞计数（Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio，NLR）、C反应蛋白/白蛋白（C-Reactive Protein/Albumin，CRP/ALB）比值等生物标志物作为反映全身炎症反应的指标，逐渐受到学术界的关注。相关研究表明，SII、NLR及CRP/ALB与患者的炎症、免疫反应及感染程度息息相关[8-10]。本文探讨SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估价值，为临床上针对脑卒中恢复期患者肺炎的早期识别、风险预测及干预提供新的理论依据，现报道如下：

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2021年1月至2024年7月于安徽中医药大学第二附属医院就诊的58例脑卒中恢复期肺炎患者为研究对象，纳入肺炎组；选取同期于本院就诊的59例脑卒中恢复期非肺炎患者为研究对象，纳入非肺炎组。两组患者一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），见表1。本研究经安徽中医药大学第二附属医院伦理学委员会审批通过。

表1　两组一般资料比较［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

组别	n	性别		年龄	疾病类型	
		男	女		脑梗死恢复期	脑出血恢复期
肺炎组	58	38(65.52)	20(34.48)	71.78±11.59	52(89.66)	6(10.34)
非肺炎组	59	38(64.41)	21(35.59)	68.56±7.86	54(91.53)	5(8.47)
t/χ^2值		0.016		1.761	0.120	
P值		0.900		0.081	0.729	

纳入标准：①肺炎组与非肺炎组均符合《中国脑卒中早期康复治疗指南》[11]中脑卒中相关诊断指南，且处于恢复期；②肺炎组患者符合《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识（2019更新版）》[12]中肺炎相关诊断指南；③18岁以上者；④患者及家属均签署《知情同意书》。排除标准：①合并伴有免疫缺陷疾病等严重疾病者；②近半年内伴有肺结核、系统性感染等严重感染史者；③近半年内使用免疫抑制者；④合并伴有其他肺部疾病者。

1.2　方法

1.2.1　检测方法

抽取两组患者入院时外周静脉血5 mL，取2 mL静脉血经全自动血细胞分析仪（SYSMEX XE-2100）测定中性粒细胞、淋巴细胞、血小板数量；另取3 mL静脉血，采用10 cm半径的离心机以3 500 r/min离心5 min来分离血清，经胶乳增强免疫比浊法检测血清C反应蛋白（CRP）；经用溴甲酚绿法检测白蛋白（ALB）水平，并计算全身免疫炎症指数（SII），SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数（NLR）。

1.2.2　脑卒中恢复期患者肺炎严重程度评估

以《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识（2019更新版）》[12]中的肺炎严重指数（PSI）为依据，将肺炎组患者病情严重程度将其分为轻度（PSI评分≤90分）及中重度（PSI评分>90分）两亚组。

1.3　统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析，呈正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用独立样本t检验；计数资料以n(%)表示，采用χ^2检验；非正态分布数据以M(P_{25}，P_{75})表示，采用非参数Mann-Whitney U检验，采用MedCal软件绘制ROC曲线，以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　肺炎组与非肺炎组SII、NLR、CRP/ALB水平比较

入院时，肺炎组患者SII、NLR、CRP/ALB水平均显著高于非肺炎组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.2　轻度组与中重度组SII、NLR、CRP/ALB水平比较

58例肺炎组患者依据PSI评分分为轻度组26例（44.83），中重度组32例（55.17）。入院时，轻度组SII、NLR、CRP/ALB水平显著低于中重度组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表2　肺炎组与非肺炎组SII、NLR、CRP/ALB水平比较［$M(P_{25},P_{75})$］

组别	n	SII	NLR	CRP/ALB(×10^{-5})
肺炎组	58	889.81(468.45,1784.38)	3.37(2.35,5.80)	50.00(13.75,167.75)
非肺炎组	59	426.36(321.45,626.67)	1.94(1.58,2.58)	3.00(1.00,6.00)
U值		4.432	4.639	7.287
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 轻度组与中重度组SII、NLR、CRP/ALB水平比较 $M(P_{25},P_{75})$

组别	n	SII	NLR	CRP/ALB ($\times10^{-5}$)
轻度组	26	468.29 (247.97)	2.25 (1.41,2.65)	18.00 (5.75,153.50)
中重度组	32	612.36 (1038.41,2845.50)	5.17 (4.05,9.01)	72.00 (21.25,189.25)
U值		2.884	6.504	6.504
P值		0.010	<0.001	<0.001

2.4 SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期肺炎严重程度的评估效能

SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期肺炎严重程度的评估效能的曲线下面积(AUC)分别为0.936、0.888、0.760(P<0.05)。见表4、图1。

表4 SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估效能

指标	*AUC*	*cut-off*值	95% *CI*	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
SII	0.936	889.810	0.840~0.984	96.90	88.50	0.854	<0.001
NLR	0.888	3.090	0.778~0.956	87.50	92.30	0.798	<0.001
CRP/ALB	0.760	0.110	0.629~0.862	62.50	92.30	0.548	0.001

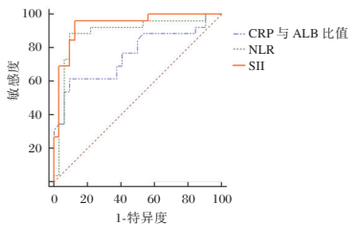


图1 SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期患者肺炎严重程度的评估效能的ROC曲线

3 讨论

脑卒中具有较高致死率及致残率[13],该病包括急性期及恢复期,其中急性期患者常伴随局部脑组织缺血、肿胀、血脑屏障破坏等生理变化。对于脑卒中恢复期患者而言,治疗应以稳定患者的生命体征,防止继发性损伤,尽快恢复脑组织灌注[14],减轻神经损伤为目的[15]。而恢复期患者病情趋于稳定,已进入神经功能恢复阶段[16]。对于此阶段患者而言,由于其免疫系统尚未完全恢复,且由于长期卧床、呼吸功能受限、神经损伤、吞咽困难等因素,使得肺炎的发生率风险增加,易导致患者神经功能损伤加重,延缓其康复进程,造成死亡风险增加,严重影响患者生命健康。因此,探寻与肺炎相关生物标志物,对肺炎的预防与治疗尤为重要。

SII升高表明患者机体免疫及炎症反应增强[17]。NLR、CRP/ALB升高表明患者机体炎症水平较高,且高CRP/ALB水平可能伴随营养不良或免疫抑制,使得肺炎发生风险增加。本研究表明,入院时肺炎组患者SII、NLR、CRP/ALB水平均高于非肺炎组。究其原因可能为肺炎发生时,患者中性粒细胞及血小板增加,以应对炎症及感染。同时,由于感染而导致机体处于免疫抑制状态,进而造成淋巴细胞减少,使得SII升高;肺炎患者免疫系统通常处于高度激活状态,使得中性粒细胞等免疫细胞大量释放,导致中性粒细胞数量急剧增加。而肺炎引发的炎症反应会使得淋巴细胞功能及数量受到抑制,进一步加剧免疫失衡,造成NLR升高;CRP在炎症或感染发生时其水平急剧升高。ALB与机体营养状态息息相关。肺炎患者通常由于严重感染而使其食欲下降、营养吸收不良,从而引起ALB水平下降,造成CRP/ALB水平升高。本研究还显示,入院时轻度组SII、NLR、CRP/ALB低于中重度组,表明与中重度肺炎患者相比,轻度肺炎患者炎症反应及免疫抑制程度较弱。这可能是由于轻度肺炎伴随较轻的局部炎症反应,与中重度肺炎患者相比,其全身炎症反应较为温和,使得免疫抑制程度较轻,免疫细胞数量下降不明显,免疫功能的损伤相对较小。在本研究中,SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期肺炎严重程度评估效能较优,分析原因可能为,SII与炎症反应及免疫抑制状态息息相关,而炎症反应及免疫抑制又与肺炎的发生及不良预后密切相关。因此,通过监测患者入院时SII水平可有助于医生判断其后期疾病进展,并采取相应的预防及治疗措施。NLR水平不仅反映炎症反应强弱,还可反映患者免疫系统处于失衡状态。因此,通过监测患者入院时NLR有助于医生评估脑卒中恢复期肺炎患者的炎症及免疫状态,以预测其后期疾病进展。CRP/ALB则可为医生提供关于患者营养状况、炎症反应及免疫抑制程度的额外信息。通过综合评估这些指标,临床医生可以更早识别出患者后期肺炎严重程度,以进行早期干预,优化治疗方案,从而改善患者的临床预后。

综上所述,SII、NLR、CRP/ALB对脑卒中恢复期肺炎患者的肺炎严重程度具有良好评估效能,有利于改善患者临床预后。

参考文献

[1] 张晓敏,王培昌.脑卒中多组学研究及其潜在意义[J].中华检验医学杂志,2024,47(2):111-115.
[2] 狄咏赟,李君,沈颖.醒脑静注射液治疗急性脑卒中意识障碍患者疗效研究[J].湖北中医药大学学报,2023,25(6):19-22.
[3] 张译尹,张健,王东岩,等.头部电针结合屈伸肌交替经皮穴位电刺激治疗脑卒中偏瘫患者平衡及步行能力的临床研究[J].针灸临床杂志,2024,40(3):7-12.
[4] 彭景,邹忆怀,宿家铭,等."形神共调"针刺法治疗脑卒中后肢体麻木病人感觉障碍的临床疗效及脑电作用机制研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(19):3610-3614.
[5] 李文丽,沈德嫱,易海维.四君子汤加减联合肠内营养支持对脑卒中后吞咽障碍患者营养状态及免疫功能的影响[J].长春中医药大学学报,2023,39(5):519-522.
[6] 尚娜,刘嘉,王新露.摄食训练联合改良康复吞咽操对脑卒中吞咽障碍患者康复效果及摄食-吞咽功能的影响[J].中国全科医学,2023,26(S01):28-31.
[7] 乔康熙,沈显山,阚秀丽,等.呼吸促进技术对脑卒中恢复期患者呼吸功能和步行能力的影响[J].中国康复医学杂志,2022,37(11):1499-1505.

(下转第1618页)

·论　著·

血清Neuregulin 1、VASH-1水平对老年冠心病患者冠状动脉狭窄的预测价值

于圆圆[1]　宋璐璐[1]　马红[2]　秦涛[3]　马健[1]*

［摘　要］ **目的**　探讨血清神经调节蛋白1（NRG1）、血管生成抑制蛋白-1（VASH-1）水平对老年冠心病患者冠状动脉狭窄的预测价值。**方法**　选取2022年1月至2024年7月青岛市市立医院收治的202例老年冠心病患者作为研究组，根据冠状动脉（Gensini）评分评估患者冠状动脉狭窄程度，分为轻度狭窄组和中重度狭窄组。另选200名同期体检的健康人群作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测所有研究对象的血清Neuregulin 1、VASH-1水平。采用受试者工作特性曲线（ROC）评价血清NRG1、VASH-1对老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的评估价值。采用多因素Logistic逐步回归分析筛选老年冠心病患者冠状动脉狭窄的影响因素。**结果**　研究组患者血清NRG1、VASH-1水平均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。轻度狭窄组117名，中重度狭窄组85名。重度狭窄组患者血清NRG1、VASH-1水平均高于轻度狭窄组患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）。血清NRG1、VASH-1及两者联合评估老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的AUC分别为0.739、0.804、0.917，联合评估的AUC高于血清NRG1、VASH-1水平单独评估的AUC（$P<0.001$）。中重度狭窄组患者年龄、低密度值胆固醇、白细胞计数和合并糖尿病、吸烟史人数占比均高于轻度狭窄组，高密度脂蛋白胆固醇低于轻度狭窄组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。多因素分析显示，合并糖尿病，血清NRG1≥30.26 μg/L，血清VASH-1≥667.34 ng/L是老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的危险因素，高密度脂蛋白胆固醇升高是老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的保护因素（$P<0.05$）。**结论**　老年冠心病患者血清NRG1、VASH-1水平明显升高，两指标联合检测有望作为评估冠状动脉中重度狭窄的生物标志物。

［关键词］ 老年人；冠心病；冠状动脉狭窄；神经调节蛋白1；血管生成抑制蛋白-1

The predictive value of serum neuregulin 1 and VASH-1 levels for coronary artery stenosis in elderly patients with coronary heart disease

YU Yuanyuan[1], SONG Lulu[1], MA Hong[2], QIN Tao[3], MA Jian[1]*

(1. Department of Health Care for Cadres, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266000; 2. Department of Patient Service Center, Qingdao Public Health Clinical Center, Qingdao, Shandong, China, 266000; 3. Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To explore the predictive value of serum levels of NRG1 and VASH-1 for coronary artery stenosis in elderly patients with coronary heart disease. **Methods**　A total of 202 elderly patients with coronary heart disease who were admitted to Qingdao Municipal Hospital from January 2022 to July 2024 were chosen as the study group. The severity of coronary artery stenosis was assessed using the Gensini score, and the patients were categorized into two groups: mild stenosis and moderate to severe stenosis group. Additionally, 200 healthy individuals were selected as the control group. The serum levels of neuregulin 1 and VASH-1 in all subjects were measured using ELISA. The relationship between the levels of serum NRG1 and VASH-1 and the degree of coronary artery stenosis in elderly patients with CHD was analyzed using ROC curves. Potential influencing factors of coronary artery stenosis in elderly patients with CHD were identified through multivariate logistic stepwise regression. **Results**　In the study group, the levels of serum NRG1 and VASH-1 were higher compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were 117

基金项目：山东省自然科学基金青年项目（ZR2022QH055）

作者单位：1. 青岛市市立医院干部保健科，山东，青岛 266000
2. 青岛市公共卫生临床中心病人服务中心，山东，青岛 266000
3. 青岛市市立医院肿瘤科，山东，青岛 266000

*通信作者：马健，E-mail：majian011030@163.com

cases in the mild stenosis group and 85 cases in the moderate to severe stenosis group. Serum NRG1 and VASH-1 levels in the moderate and severe stenosis group were higher compared to the mild stenosis group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The AUC of serum NRG1, VASH-1 and their combination in evaluating coronary artery stenosis degree in elderly cases with CHD were 0.739, 0.804 and 0.917, respectively. The AUC assessed jointly was higher than that assessed separately by serum NRG1 and VASH-1 levels (P<0.001). The proportion of age, low-density cholesterol, white blood cell count, diabetes mellitus, and smoking history in the moderate and severe stenosis group was higher than that in the mild stenosis group. The proportion of high-density lipoprotein cholesterol was lower in the moderate and severe stenosis group compared to the mild stenosis group, and the difference was statistically significant (P<0.05). Diabetes mellitus, serum NRG1 ≥ 30.26 μg/L, serum VASH-1 ≥667.34 ng/L were risk factors for coronary artery stenosis degree in elderly cases with CHD. High-density lipoprotein cholesterol was a protective factor for the degree of coronary artery stenosis in elderly cases with CHD (P<0.05). **Conclusion** Serum levels of NRG1 and VASH-1 are significantly increased in elderly cases with CHD. The combined detection of these two indicators may be used as biomarkers to assess moderate to severe coronary artery stenosis.

[**KEY WORDS**] The elderly; Coronary heart disease; Coronary artery stenosis; NRG1; VASH-1

冠心病是临床最常见的心血管疾病之一，冠状动脉狭窄是其重要表现形式，狭窄程度的评估对于疾病的诊断和治疗方案的选择至关重要[1]。冠状动脉造影是评估冠脉狭窄的金标准，但因其侵入性可能引发过敏及肾损伤风险，且费用高、操作复杂，限制基层应用[2]。因此，寻找能够准确反映患者冠状动脉狭窄程度的无创生物标志物具有重要意义。神经调节蛋白1（neuregulin-1，NRG1）是一种多效性生长因子，主要在心脏和血管系统中表达[3]。研究表明，NRG1可以促进心肌细胞增殖和分化、调节血管内皮功能，在心血管疾病中发挥重要作用[4]。血管生成抑制蛋白-1（vasohibin-1，VASH-1）是一种血管生成抑制蛋白，可以通过抑制血管生成和稳定血管结构，防止血管异常增生[5]。本研究主要探讨血清NRG1，VASH-1水平对老年冠心病患者冠状动脉狭窄的预测价值，以期为冠心病的诊疗提供科学指导，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年7月青岛市市立医院收治的202例老年冠心病患者作为研究组，另选取200名同期到院体检的健康人群作为对照组。纳入标准：①符合冠心病的诊断标准[6]，冠状动脉造影检查显示左主干动脉狭窄≥50%；②年龄≥60岁；③临床资料齐全；④患者及家属均知情同意。排除标准：①冠心病药物治疗史；②重要器官功能不全者；③合并恶性肿瘤、免疫系统疾病、传染性疾病者；④先天性心脏病；⑤冠状动脉支架置入；⑥精神疾病。本院医学伦理委员已审核批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集临床资料，包括：年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、性别、总胆固醇、甘油三酯、纤维蛋白原、高密度脂蛋白胆固醇、低密度值胆固醇、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、是否合并糖尿病、吸烟史、饮酒史等。

1.2.2 指标检测

所有研究对象于早晨入院或到院时采集空腹静脉血2 mL，室温下以3 000 r/min（离心半径10 cm）离心10 min后取上清液。采用酶联免疫吸附法测定血清NRG1、VASH-1水平（试剂盒：美国RD公司）。

1.2.3 冠状动脉狭窄程度评估及分组

患者入院时采用冠状动脉（coronary artery，Gensini）评分[7]评估冠状动脉狭窄程度，Gensini评分=血管狭窄直径评分×病变部位权重系数。将Gensini评分≤24分患者分入轻度狭窄组，Gensini评分>24分的患者分入中重度狭窄组。

1.3 统计学分析

采用软件SPSS 25.0统计学软件分析数据，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，行t检验；计数资料以n（%）表示，行χ^2检验。绘制受试者工作特性曲线（ROC）评价血清NRG1、VASH-1对老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的评估价值，采用多因素Logistic逐步回归分析探讨老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的影响因素，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与研究组血清NRG1、VASH-1水平比较

研究组患者血清NRG1、VASH-1水平均高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1 对照组与研究组血清NRG1、VASH-1水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NRG1（μg/L）	VASH-1（ng/L）
对照组	200	19.87±4.76	469.14±93.82
研究组	202	30.45±6.09	657.58±114.76
t值		19.394	18.014
P值		<0.001	<0.001

2.2 轻度狭窄组与中重度狭窄组患者血清NRG1、VASH-1水平比较

轻度狭窄组117例，中重度狭窄组85例。中重度狭窄组患者血清NRG1、VASH-1水平均高于轻度狭窄组患者，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2　轻度狭窄组与中重度狭窄组患者血清NRG1、VASH-1水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NRG1（μg/L）	VASH-1（ng/L）
轻度狭窄组	117	26.93±3.23	563.20±54.85
中重度狭窄组	85	35.30±4.94	787.49±70.86
t值		14.546	25.351
P值		<0.001	<0.001

2.3　血清NRG1、VASH-1对老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的评估价值

血清NRG1、VASH-1两者联合评估老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的AUC为0.917，高于单独评估的AUC（P<0.001）。见表3、图1。

表3　血清NRG1、VASH-1对老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的评估价值

检测指标	AUC	95% *CI*	截点值	特异度	灵敏度
NRG1	0.739	0.694~0.784	30.26 μg/L	0.523	0.912
VASH-1	0.804	0.754~0.854	667.34 ng/L	0.659	0.912
NRG1+VASH-1	0.917	0.872~0.967		0.851	0.865

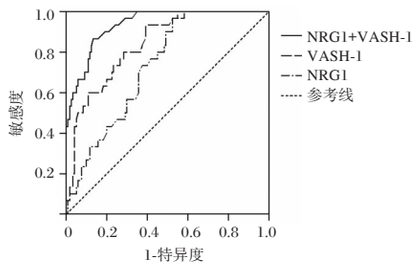


图1　血清NRG1、VASH-1评估老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的ROC曲线

2.4　老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的单因素分析

中重度狭窄组患者年龄、低密度值胆固醇、白细胞计数和合并糖尿病、吸烟史人数占比均高于轻度狭窄组，高密度脂蛋白胆固醇低于轻度狭窄组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

2.5　老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的多因素分析

将老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度作为因变量（轻度狭窄=0、中重度狭窄=1），将单因素分析筛选出有意义的指标及血清NRG1、VASH-1作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析，结果显示：合并糖尿病，血清NRG1≥30.26 μg/L，血清VASH-1≥667.34 ng/L是老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的危险因素，高密度脂蛋白胆固醇升高是老年冠心病患者冠状动脉狭窄的保护因素（P<0.05）。见表5。

表4　老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的单因素分析

［（$\bar{x}\pm s$），n（%）］

指标	轻度狭窄组（n=117）	中重度狭窄组（n=85）	t/χ^2值	P值
年龄	63.58±7.34	68.72±7.49	4.871	<0.001
BMI（kg/m^2）	23.19±2.74	23.62±2.83	1.086	0.279
性别（男/女）	75/42	62/23	1.762	0.184
总胆固醇（mmol/L）	5.29±1.18	5.32±1.20	0.177	0.860
甘油三酯（mmol/L）	1.57±0.40	1.63±0.43	1.020	0.309
纤维蛋白原（g/L）	3.93±0.92	4.12±1.02	1.384	0.168
高密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	1.13±0.45	0.80±0.17	6.432	<0.001
低密度值胆固醇（mmol/L）	4.11±1.06	5.43±1.18	8.329	<0.001
白细胞计数（×10^9）	6.13±1.45	6.79±1.74	2.934	0.004
血小板计数（×10^9）	203.46±26.12	204.17±26.38	0.190	0.850
血红蛋白（g/L）	135.87±12.57	136.62±12.21	0.424	0.672
合并糖尿病			6.510	0.011
有	14（11.97）	22（25.88）		
无	103（88.03）	63（74.12）		
吸烟史			10.058	0.002
有	23（19.66）	34（40.00）		
无	94（80.34）	51（60.00）		
饮酒史			0.694	0.405
有	27（23.08）	24（28.24）		
无	90（76.92）	61（71.76）		

3　讨论

老年冠心病患者病情复杂多变，常伴多合并症，且老年人心功能及代偿能力较年轻人差，对缺血的耐受性降低，易发急性心血管事件[8]。因此，早期评估老年冠心病患者的冠状动脉狭窄的程度至关重要。

NRG1是表皮生长因子家族的一种多效性生长因子，在健康人体内，NRG1参与维持心脏的正常结构和功能，并在心肌细胞保护和修复中发挥重要作用。研究显示，心肌梗死患者血清NRG1水平升高，并且与冠脉狭窄程度加重和不良预后有关，这可能与其在心肌损伤修复和再生过程中的作用相关[9]。Shiraishi等[10]构建急性心肌梗死小鼠模型发现，NRG1在小鼠心脏M2样巨噬细胞中表达上调，其受体ErbB在梗死区域的心脏成纤维细胞中表达上调，抑制NRG1与其受体ErbB结合能显著减缓心肌成纤维细胞的衰老与凋亡过程。VASH-1是一种内源性血管生成抑制因子，可抑制血管新生和稳定血管结构，有助于维持血管稳态，防止不必要的新生血管形成。研究显示[11]，VASH-1水平升高与下肢动脉硬化闭塞症患者介入治疗后再狭窄有关。

本研究发现，研究组患者血清NRG1、VASH-1水平均高于对照组，且中重度狭窄组患者血清NRG1、VASH-1水平均

表5　老年冠心病患者冠状动脉狭窄的多因素分析

变量	赋值	β值	*SE*值	*Wald* /χ^2值	*OR*（95% *CI*）	P值
合并糖尿病	否=0；是=1	0.796	0.334	5.680	2.217（1.152~4.266）	0.017
高密度脂蛋白胆固醇	以原数值输入	−0.852	0.298	8.174	2.344（1.307~4.204）	0.004
NRG1	<30.26 μg/L=0；≥30.26 μg/L=1	1.329	0.345	14.839	3.777（1.921~7.428）	<0.001
VASH-1	<667.34 ng/L=0；≥667.34 ng/L=1	1.215	0.301	16.294	3.370（1.868~6.080）	<0.001

高于轻度狭窄组患者。NRG1水平的升高可能反映了心肌对缺血的适应性反应。患者冠状动脉狭窄会导致心肌供血不足，而NRG1可通过与ErbB受体结合促进心肌细胞的增殖和存活，从而在一定程度上缓解心肌损伤[12]。中重度狭窄组的患者由于缺血更为严重，心肌对NRG1的需求增加，故其血清水平更高。VASH-1的升高可能与冠状动脉狭窄引起的炎症反应和斑块稳定性有关。患者冠状动脉狭窄往往伴随着慢性炎症，VASH-1的表达升高可能是机体对这种炎症反应的一部分[13]。VASH-1通过抑制血管新生，减少不必要的血管生成，从而有助于稳定斑块。中重度狭窄的患者由于斑块更为复杂且炎症反应更为强烈，VASH-1表达水平更高。

进一步ROC曲线分析发现，血清NRG1、VASH-1两者联合评估老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的AUC均高于两者单独评估的AUC，说明两者联合的准确性更佳。在校正相关混杂因素后，多因素分析结果显示合并糖尿病、血清NRG1≥30.26 μg/L、血清VASH-1≥667.34 ng/L是影响老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的危险因素，高密度脂蛋白胆固醇是老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度的保护因素。糖尿病可通过高血糖、脂质代谢紊乱和慢性炎症等多重机制加速动脉粥样硬化，而高密度脂蛋白胆固醇可通过清除血管壁胆固醇，抑制动脉粥样硬化的进展[14-15]。

综上所述，老年冠心病患者血清NRG1、VASH-1水平明显升高，联合检测两指标可以为评估冠状动脉狭窄程度提供可靠的参考依据。

参考文献

[1] Guo J, Wang H, Li Y, et al. Nanotechnology in coronary heart disease[J]. Acta Biomater, 2023,171:37-67.

[2] De Campos D, Teixeira R, Saleiro C, et al. Computed tomography coronary angiography as the noninvasive in stable coronary artery disease? Long-term outcomes meta-analysis[J]. Future Cardiol, 2022,18(5):407-416.

[3] Grego-Bessa J, Gómez-Apiñaniz P, Prados B, et al. Nrg1 Regulates Cardiomyocyte Migration and Cell Cycle in Ventricular Development[J]. Circ Res, 2023,133(11):927-943.

[4] Huang M, Zheng J, Chen Z, et al. The Relationship Between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease[J]. Int Heart J, 2020, 61(1): 115-120.

[5] 方芳，张茜，陈培芳，等. 多发性子宫肌瘤患者血清ANGPTL2、VASH1的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(2):343-347.

[6] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2021,144(3): e56-e67.

[7] Yang B, Ma K, Xiang R, Yang G, Luo Y, Wu F, Mao M. Uric acid and evaluate the coronary vascular stenosis gensini score correlation research and in gender differences[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 546.

[8] Akbari T, Al-Lamee R. Percutaneous Coronary Intervention in Multi-Vessel Disease[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2022,44: 80-91.

[9] Haller PM, Gonçalves IF, Acar E, et al. Podesser BK. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022,23(2):63.

[10] Shiraishi M, Yamaguchi A, Suzuki K. Nrg1/ErbB signaling-mediated regulation of fibrosis after myocardial infarction[J]. FASEB J, 2022, 36(2): e22150.

[11] 樊刚，李波，袁涛，等. NRG1、VASH-1水平对ASO患者介入治疗后再狭窄的预测价值[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(6): 61-66.

[12] Li S, Wang M, Ma J, et al. MOTS-c and Exercise Restore Cardiac Function by Activating of NRG1-ErbB Signaling in Diabetic Rats[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022,13:812032.

[13] Liu H, Wang D, Tang J, et al. Differences and Clinical Significance of Serum 25-Hydroxyvitamin D3 and Vasohibin-1 (VASH-1) Levels in Patients with Diabetic Nephropathy and Different Renal Injuries [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023,16:1085-1091.

[14] 杨元元，杨盼，万瑞. 孕前体重指数及孕期血糖水平对妊娠期糖尿病孕妇围产期结局的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2024,25(3):218-221.

[15] 高巧林，封婷，张宏，等. MES、LP-PLA2、VCAM-1与脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025,19(2):55-60.

（上接第1614页）

[8] 周先岭，江伟，张季，等. 脑梗死后肺部感染全身免疫炎症指数和外周血NLR与RDW及PLR水平及其预后评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2024,34(8):1173-1177.

[9] 昌敏，刘仲韬，赵凡杰，等. 白蛋白紫杉醇联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效及其对炎症反应，NLR及PLR水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023,22(17):1820-1825.

[10] 朱东平，冷静，陆孝灵，等. WLR及CRP/ALB对新型冠状病毒感染病情严重程度的预测评估作用观察[J]. 临床肺科杂志, 2024,29(5):699-703.

[11] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会神经康复学组，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017,50(6):405-412.

[12] 中国卒中学会急救医学分会，中华医学会急诊医学分会卒中学组，中国老年医学学会急诊医学分会，等. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019更新版)[J]. 中国急救医学, 2019, 39(12):1135-1143.

[13] 顾李琴，陈肖漪，章艳菊，等. 脑卒中患者医院感染危险因素分析及列线图预测模型构建[J]. 江苏大学学报(医学版), 2025,35(1):56-61.

[14] 周戈，李培华，杨才能，等. 低剂量双源CTP评估急性缺血性脑卒中患者脑组织灌注缺损的价值及对血管内再通治疗的指导意义[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024,22(1):15-17.

[15] 宋雪梅，秦合伟，李彦杰，等. 基于miR-381调控SDF-1/CXCR4信号通路探讨电针对缺血性脑卒中后神经损伤修复的影响[J]. 中国针灸, 2024,44(2):175-181.

[16] 汪军华，袁莹，曾美灵，等. 清脑促愈方结合针刺在促进脑卒中恢复期神经功能缺损恢复方面的价值探讨[J]. 中华中医药学刊, 2022,40(8):236-239.

[17] 孟云霞，刘润. 基于SII、NLR、ESR的预测模型在感染性休克患者临床转归中的应用及评价[J]. 热带医学杂志, 2025,25(3):374-378+393+435.

·论　著·

TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲状腺功能亢进心律失常的预测价值

李玉[1]*　邓大同[2]　刁伟伟[1]

［摘　要］ **目的**　分析促甲状腺激素（TSH）、游离三碘甲腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4）联合N端脑钠肽前体（NT-proBNP）对甲状腺功能亢进（甲亢）心律失常的预测价值。**方法**　选取2021年3月至2025年1月安徽省濉溪县人民医院收治的102例甲亢患者，根据就诊时是否合并心律失常分为心律失常组和非心律失常组。比较两组人口学资料、TSH、FT3、FT4、总三碘甲状腺原氨酸（TT3）、总四碘甲状腺原氨酸（TT4）、NT-proBNP、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、临床相关症状及药物服用情况。采用多因素logistic回归进行影响因素筛选，探讨其对甲亢并发心律失常的预测价值。**结果**　102例甲亢患者有41例并发心律失常。单因素分析结果显示，两组年龄、TSH、FT3、FT4、NT-proBNP比较差异有统计学意义（P<0.05）。多因素logistic分析结果显示，高水平TSH是甲亢并发心律失常的保护因素（P<0.05），高水平FT3、FT4、NT-proBNP是甲亢并发心律失常的独立危险因素（P<0.05）。经Delong检验，TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲亢并发心律失常的预测价值均高于单一预测指标（P<0.05）。**结论**　TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲亢并发心律失常具有较高的预测价值，可作为临床早期筛查和干预的重要指标。

［关键词］ 甲状腺功能亢进；心律失常；促甲状腺激素；游离三碘甲腺原氨酸；游离甲状腺素；N端脑钠肽前体

Predictive value of TSH, FT3 and FT4 combined with NT-proBNP for hyperthyroidism induced arrhythmia

LI Yu[1]*, DENG Datong[2], DIAO Weiwei[1]
(1. Department of Geriatrics, Suixi County People's Hospital, Huaibei, Anhui, China, 235139; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230022)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To analyze the predictive value of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) combined with N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for hyperthyroidism induced arrhythmia. **Methods**　A total of 102 patients with hyperthyroidism admitted to Suixi County People's Hospital in Anhui Province from March 2021 to January 2025 were selected. They were divided into the arrhythmia group and the non-arrhythmia group according to whether they had arrhythmia. The demographic data, TSH, FT3, FT4, total triiodothyronine (TT3), total tetraiodothyronine (TT4), NT-proBNP, creatine kinase isoenzyme (CK-MB), clinically related symptoms and drug use of the two groups were compared. Multi-factor logistic regression was used to screen influencing factors, and their predictive value for hyperthyroidism induced arrhythmia was evaluated. **Results**　Among the 102 patients with hyperthyroidism, there were 41 with arrhythmia. Single-factor analysis showed that there were statistically significant differences in age, TSH, FT3, FT4 and NT-proBNP between the two groups (P<0.05). Multi-factor logistic analysis showed that high levels of TSH was a protective factor for hyperthyroidism induced arrhythmia (P<0.05), while high levels of FT3, FT4, and NT-proBNP were independent risk factors (P<0.05). Delong test found that the predictive value of combination of TSH, FT3, FT4 and NT-proBNP for hyperthyroidism induced arrhythmia was higher than that of each index (P<0.05). **Conclusion**　Combined use of TSH, FT3, FT4 and NT-proBNP demonstrates high predictive value for hyperthyroidism induced arrhythmia. They can serve as important indicators for early clinical screening and intervention.

［**KEY WORDS**］ Hyperthyroidism; Arrhythmia; Thyroid stimulating hormone; Free triiodothyronine; Free thyroxine; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

---

基金项目：安徽省高校科研计划重点项目（2022AH051141）
作者单位：1. 安徽省濉溪县人民医院老年医学科，安徽，淮北 235139
2. 安徽医科大学第一附属医院内分泌科，安徽，合肥 230022
*通信作者：李玉，E-mail：13856153997@163.com

甲状腺功能亢进(简称甲亢)是临床常见的内分泌疾病,其由于甲状腺激素分泌过多,可引发一系列心血管系统异常,尤其以心律失常的发生最为常见且严重[1]。研究表明,甲状腺激素水平异常可通过多种机制影响心肌细胞的电生理特性,包括缩短动作电位时程、增加心肌兴奋性及促进异位起搏点形成,从而导致房性或室性心律失常[2]。因此,早期识别甲亢患者发生心律失常的风险,对于疾病干预及预后改善具有重要意义。促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone,TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)及游离甲状腺素(free thyroxine,FT4)是评估甲状腺功能状态的重要指标[3]。TSH水平下降及FT3、FT4升高常提示甲亢状态,与心血管系统并发症密切相关[4]。此外,N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)作为反映心脏负荷及功能异常的重要生物标志物,在心律失常及心功能变化监测中具有重要临床价值[5]。已有研究提示,NT-proBNP水平升高与甲亢相关心脏病及心律失常风险增加存在关联[6]。本研究将探讨TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP检测在甲亢患者心律失常风险预测中的应用价值,以期为临床早期识别高危患者、优化干预策略提供参考依据。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2025年1月安徽省濉溪县人民医院收治的102例甲亢患者。纳入标准:①符合中华医学会制定的甲亢诊断标准[7];②年龄≥18岁;③病历资料完整,具备完整的临床检查与实验室数据。排除标准:①妊娠期、哺乳期妇女或计划怀孕者;②合并其他类型甲状腺疾病,如亚急性甲状腺炎、甲状腺功能减退症等;③先天性心脏病。根据就诊时是否合并心律失常[8]分为心律失常组和非心律失常组。患者自愿参与并签署知情同意书,研究经医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过查阅病历收集患者基本资料及与甲状腺功能、心脏功能相关的临床信息,包括年龄、性别、身体质量指数(body mass index,BMI)、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、合并COPD、甲亢家族史、临床相关症状(手抖、心悸、多汗、食欲亢进、消瘦、睡眠障碍、甲状腺肿大、突眼)以及药物服用情况(服用抗甲状腺药物、服用β受体阻滞剂)。

1.2.2 实验室指标检测

所有研究对象于晨起空腹状态下采集肘静脉静脉血5 mL,置于采血促凝管内,室温放置30 min后3 000 rpm离心10 min(离心半径:15 cm),分离血清,于−80℃低温保存,待检测前复温。采用化学发光免疫分析法使用ARCHITECT i2000免疫测定分析仪(雅培医疗公司)检测TSH、FT3、FT4、总三碘甲状腺原氨酸(total-triiodothyronine,TT3)、总四碘甲状腺原氨酸(total Thyroxine,TT4)、NT-proBNP、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes,CK-MB),配套试剂由雅培公司提供,所有检测严格按照仪器操作规程进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行独立样本t检验。计数资料以n(%)表示,行χ^2或Fisher精确检验。使用Logistic回归分析筛选甲亢并发心律失常的影响因素,以Delong检验比较受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)差异。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较

102例甲亢患者有41例并发心律失常。两组年龄比较差异有统计学意义(P<0.05),两组性别、BMI、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、合并COPD、甲亢家族史比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 两组基本资料比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

因素		心律失常组(n=41)	非心律失常组(n=61)	t/χ^2/Fisher值	P值
年龄	<60岁	15(36.59)	38(62.30)	6.493	0.011
	≥60岁	26(63.41)	23(37.70)		
性别	男	9(21.95)	12(19.67)	0.632	0.427
	女	32(78.05)	49(80.33)		
BMI(kg/m^2)		23.71±2.53	23.24±2.34		
吸烟史		12(29.27)	14(22.95)	0.515	0.473
饮酒史		10(24.39)	13(21.31)	0.133	0.715
合并高血压		14(34.15)	15(24.59)	1.100	0.294
合并糖尿病		9(21.95)	10(16.39)	0.500	0.480
合并COPD		5(12.20)	4(6.56)		0.479
甲亢家族史		7(17.07)	11(18.03)	0.016	0.901

2.2 两组甲状腺功能与心脏功能相关指标比较

两组TSH、FT3、FT4、NT-proBNP比较差异有统计学意义(P<0.05),两组TT3、TT4、CK-MB比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

2.3 两组病情相关资料比较

两组手抖、心悸、多汗、食欲亢进、消瘦、睡眠障碍、甲状腺肿大、突眼、服用抗甲状腺药物、服用β受体阻滞剂情况比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

2.4 甲亢并发心律失常的多因素logistic分析

以甲亢并发心律失常为因变量,以表1~3中P<0.05的指标(赋值见下表)为自变量,logistic回归分析结果显示,高

表2 两组甲状腺功能与心脏功能相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

因素	n	TSH(μIU/mL)	FT3(pmol/mL)	FT4(pmol/mL)	TT3(nmol/mL)	TT4(nmol/mL)	NT-proBNP(pg/mL)	CK-MB(ng/mL)
心律失常组	41	0.03±0.01	9.69±1.45	4.92±0.86	5.32±1.64	186.50±44.65	425.65±78.39	18.63±4.75
非心律失常组	61	0.07±0.02	7.53±1.08	2.81±0.63	4.79±1.39	169.58±42.94	312.87±65.42	17.94±4.39
t值		11.837	8.617	14.298	1.755	1.920	7.877	0.753
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.082	0.058	<0.001	0.453

表3　两组病情相关资料比较［n(%)］

因素	心律失常组（n=41）	非心律失常组（n=61）	χ^2值	P值
手抖	32(78.05)	48(78.69)	0.006	0.939
心悸	34(82.93)	49(80.33)	0.109	0.741
多汗	30(73.17)	45(73.77)	0.005	0.946
食欲亢进	29(70.73)	41(67.21)	0.141	0.707
消瘦	31(75.61)	44(72.13)	0.152	0.696
睡眠障碍	26(63.41)	36(59.02)	0.199	0.656
甲状腺肿大	27(65.85)	40(65.57)	0.001	0.977
突眼	18(43.90)	24(39.34)	0.210	0.647
服用抗甲状腺药物	39(95.12)	57(93.44)	0.125	0.724
服用β受体阻滞剂	25(60.98)	35(57.38)	0.131	0.717

水平TSH是甲亢并发心律失常的保护因素（$P<0.05$），高水平FT3、FT4、NT-proBNP是甲亢并发心律失常的独立危险因素（$P<0.05$）。见表4。

表4　甲亢并发心律失常的多因素logistic分析

变量	赋值	β值	SE值	Wald χ^2值	OR值	95% CI	P值
年龄	<60岁=0，≥60岁=1	0.747	0.461	2.628	2.111	0.855~5.212	0.106
TSH	连续变量	−0.250	0.106	5.553	0.779	0.633~0.959	0.019
FT3	连续变量	0.126	0.054	5.474	1.135	1.021~1.261	0.020
FT4	连续变量	0.094	0.038	6.080	1.098	1.019~1.183	0.014
NT-proBNP	连续变量	0.627	0.257	5.958	1.873	1.132~3.099	0.015
常量		3.647	1.256	8.431			0.004

2.5　TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲亢并发心律失常的预测价值

TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲亢并发心律失常的预测价值均高于单一预测指标经Delong检验（$Z=3.435$、3.836、4.595、3.972，$P<0.05$）。见表5、图1。

3　讨论

甲亢是一种常见的内分泌疾病，其代谢亢进状态可显著影响心血管系统，常诱发心律失常，严重时可并发心力衰竭、血栓等，甚至危及生命[9]。由于甲亢合并心律失常的早期症状常被误认为甲亢本身表现，导致临床识别延迟[10]。本研究多因素Logistic回归分析发现，高水平TSH是甲亢并发心律失常的保护因素，高水平FT3、FT4是独立危险因素。胡哲恺[11]的研究指出，TSH是调节甲状腺激素的关键激素，其水平受FT3、FT4的负反馈调控，甲亢患者中TSH显著下降，FT3、FT4升高，反映甲状腺激素分泌亢进状态。本研究结果

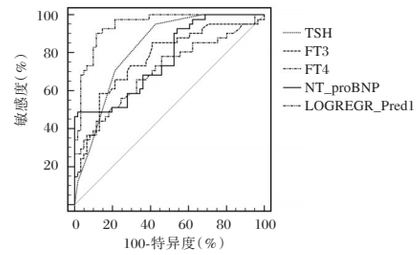


图1　ROC曲线

提示其不仅可作为甲亢诊断指标，也能间接反映甲状腺激素对心脏的影响。FT3和FT4是甲状腺激素的主要形式，FT3具有更强的生物活性。袁勋[12]的研究发现，高水平甲状腺激素可增加β-肾上腺素能受体密度，提升提高心肌对交感刺激的敏感性，导致心肌兴奋性增强，动作电位时程缩短，诱发心律失常。付光斌[13]的研究报道，甲状腺激素还可调控钠钾泵、钙通道等电生理通路，使心房颤动、室性早搏等异常节律更易发生。因此，本研究认为，TSH水平下降间接反映甲状腺激素分泌过度，而FT3、FT4在甲亢状态下升高，可增强心肌对交感神经的敏感性、缩短心肌动作电位时程、影响离子通道功能，从而成为心律失常的危险因素，这一结论与Takawale[14]的报道一致。NT-proBNP是反映心室压力和容量负荷的心脏应激标志物，广泛用于评估心功能状态。本研究结果显示，NT-proBNP水平升高是甲亢并发心律失常的独立危险因素。甲亢状态下，高代谢导致心脏负荷增加，心室壁张力增大，促使NT-proBNP释放。李欢[15]的研究报道，NT-proBNP水平与甲亢病程和心功能状态密切相关，NT-proBNP水平更高者更易发生不良心脏事件。此外，NT-proBNP不仅可反映结构变化，还可能通过电生理机制促进心律失常，其升高可能增加心肌细胞膜电位不稳定性，从而促进心律紊乱发生[16]。本研究ROC分析显示，TSH、FT3、FT4和NT-proBNP联合预测甲亢并发心律失常的AUC达0.945，显著高于任一单项指标，提示联合检测具有更高的预测效能，支持这四个指标联合检测用于临床早期筛查和风险评估。同时，从临床角度看，TSH、FT3、FT4、NT-proBNP检测简便、稳定、易获取，具有较高的实用性。

综上所述，TSH、FT3、FT4和NT-proBNP联合检测在预测甲亢并发心律失常方面具有较高的诊断价值，AUC值达到0.945，显著高于单一指标。该联合检测方法简便、稳定且易获取，适用于甲亢心律失常的临床早期筛查和风险评估，为其个体化治疗提供了有力支持。

表5　TSH、FT3、FT4联合NT-proBNP对甲亢并发心律失常的预测价值

变量	AUC	95% CI	Z值	约登指数	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	P值
TSH	0.825	0.737~0.893	8.310	0.525	0.04	95.12	57.38	<0.001
FT3	0.769	0.675~0.846	5.464	0.454	8.96	58.54	86.89	<0.001
FT4	0.708	0.610~0.794	3.819	0.330	4.14	65.85	67.21	<0.001
NT-proBNP	0.768	0.674~0.846	5.628	0.471	405.82	48.78	98.36	<0.001
联合	0.945	0.882~0.981	21.493	0.787		90.24	89.52	<0.001

（下转第1625页）

·论 著·

血清sTim-3、NLRP3联合肺损伤预测评分对脓毒症患者并发ARDS的预测价值

宋金云[1]★ 罗曼[2] 王文娟[3]

［摘 要］ **目的** 探讨血清可溶性T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(sTim-3)、核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)联合肺损伤预测评分(LIPS)对脓毒症患者并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的预测价值。**方法** 选取2022年5月至2024年5月安徽医科大学第一附属医院东区肥东县人民医院收治的92例脓毒症患者,分为发生ARDS的观察组(n=34)与未发生ARDS的对照组(n=58),比较两组临床基线资料,检测两组血清sTim-3、NLRP3水平,并评估患者LIPS评分和急性生理学与慢性健康状况评估系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分;分析脓毒症患者发生ARDS的危险因素及血清sTim-3、NLRP3、LIPS评分对于脓毒症患者并发ARDS的预测价值。**结果** 单因素分析结果显示,两组性别、年龄、合并症、饮酒史、吸烟史、身体质量指数(BMI)、ICU入住时间、机械通气时间、血糖、血肌酐比较差异无统计学意义(P>0.05);两组血气参数、血白蛋白、乳酸、LIPS评分、APACHEⅡ评分、sTim-3、NLRP3比较差异有统计学意义(P<0.05)。多因素Logistic回归分析结果显示,氧合指数(OI)降低、sTim-3、NLRP3及LIPS评分升高是脓毒症患者并发ARDS的独立风险因素(P<0.05)。Pearson相关性分析结果显示,血清sTim-3、NLRP3均分别与脓毒症并发ARDS患者LIPS评分、APACHEⅡ评分存在正相关性(P<0.05)。ROC曲线结果显示,血清sTim-3、NLRP3、LIPS评分三者联合对脓毒症患者并发ARDS预测价值高于单一检测(P<0.05)。**结论** 血清sTim-3、NLRP3联合肺损伤预测评分对脓毒症患者并发ARDS有较好的预测价值,对于探究脓毒症患者发生ARDS的分子机制和短期预后评估具有重要意义。

［关键词］ 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;可溶性T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3;核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3

Predictive value of serum sTim-3 and NLRP3 combined with lung injury prediction score in sepsis patients with concomitant ARDS

SONG Jinyun[1]★, LUO Man[2], WANG Wenjuan[3]
(1. Department of Intensive Care Medicine; 2. Department of Cardiovascular Medicine; 3. Department of General Medicine, Feidong County People's Hospital, East District, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 231600)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the predictive value of serum soluble T-lymphocyte immunoglobulin mucin molecule 3 (sTim-3) and nucleotide oligomerisation structural domain-like receptor protein 3 (NLRP3) combined with the lung injury prediction score (LIPS) in patients with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Ninety-two patients with sepsis admitted to our hospital from May 2022 to May 2024 were selected and divided into an observation group (n=34), where ARDS occurred, and a control group (n=58), where ARDS did not occur. The clinical baseline data of the two groups were compared, serum sTim-3 and NLRP3 levels were tested in each group, and the patients' LIPS score and Acute Physiology and Chronic Health Status Evaluation System Ⅱ (APACHEⅡ) scores were assessed. Risk factors for the development of ARDS in patients with sepsis and the predictive value of serum sTim-3, NLRP3, and LIPS scores for concomitant ARDS in patients with sepsis were analyzed. **Results** The results of univariate analysis showed no significant difference in gender, age, comorbidities, history of alcohol consumption, history of smoking, body mass index (BMI), duration of ICU stay, duration of mechanical ventilation, blood glucose,

基金项目:安徽省卫生健康委员会科研项目(AHWJ2021B037)
作者单位:1.安徽医科大学第一附属医院东区肥东县人民医院重症医学科,安徽省,合肥市 231600
2.安徽医科大学第一附属医院东区肥东县人民医院心血管内科,安徽省,合肥市 231600
3.安徽医科大学第一附属医院东区肥东县人民医院全科医学科,安徽省,合肥市 231600
★通信作者:宋金云,E-mail:13956092031@163.com

and blood creatinine between the two groups (P>0.05). However, statistically significant differences were found in blood gas parameters, blood albumin, lactate, LIPS score, APACHE Ⅱ score, sTim-3, and NLRP3 between the two groups (P<0.05). Multifactorial logistic regression analysis showed that a lower oxygenation index (OI), and higher sTim-3, NLRP3, and LIPS scores were independent risk factors for ARDS complications in patients with sepsis (P<0.05). Additionally, Pearson correlation analysis indicated positive correlations between serum sTim-3 and NLRP3 with LIPS score and APACHE Ⅱ score in patients with sepsis complicating ARDS, respectively (P<0.05). ROC curve analysis showed . The combination of serum sTim-3, NLRP3, and LIPS score had a higher predictive value for concurrent ARDS in sepsis patients compared to individual tests. **Conclusion** Serum sTim-3 and NLRP3 combined with the lung injury prediction score, have good predictive value for ARDS complications in sepsis patients. This is important for exploring the molecular mechanisms of ARDS occurrence in sepsis patients and for short-term prognostic assessment.

［**KEY WORDS**］ Sepsis; ARDS; sTim-3; NLRP3

脓毒症患者由于机体严重炎症反应，患者并发急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）的发生率较高。研究证实，脓毒症并发ARDS患者治疗难度和病死率明显增加[1-2]。因此，做好脓毒症发生ARDS的预防、在疾病早期对患者病情发展情况进行有效判断和评估具有重要意义。肺损伤预测评分（Lungs Injury Prediction Score，LIPS）为临床上常用的急性肺损伤预测模型，对于ARDS高风险患者评估具有良好价值。但研究显示，单纯LIPS评分应用具有一定的局限性，结合生物学标志物有助于提升ARDS疾病预测效果[3]。可溶性T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3（Soluble T-lymphocyte immunoglobulin mucin molecule 3，sTim-3）与机体感染、肿瘤、自身免疫性疾病等的发生密切相关。研究显示，sTim-3参与了脓毒症炎症反应发展过程[4]。核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3（Nucleotide oligomerisation structural domain-like receptor protein 3，NLRP3）是炎症疾病发生发展中的关键调控炎症小体，研究显示其与脓毒症病情及不良预后密切相关[5]。因此，本研究将探究血清sTim-3、NLRP3、LIPS评分三者联合预测脓毒症患者并发ARDS的临床价值，以期为患者的临床诊疗提供有效参考，具体结果如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2022年5月至2024年5月安徽医科大学第一附属医院东区肥东县人民医院收治的92例脓毒症患者，纳入标准：①脓毒症符合《中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识》的相关标准[6]；②ARDS符合ARDS柏林定义相关标准[7]；③急病发作≤7 d，序贯器官衰竭（sequential organ failure assessment，SOFA）评分>2分；④对本研究知情，自愿签署知情同意书。排除标准：①合并严重器质性病变、血液系统疾病及肺部疾病史者；②近期未接受激素药物、免疫抑制剂治疗；③临床资料缺失者；④放弃医学治疗及沟通障碍者。根据脓毒症患者是否发生ARDS的观察组（n=34）与未发生ARDS的对照组（n=58）。本研究通过医院伦理委员会批准通过。

1.2　方法

1.2.1　资料收集

收集92例脓毒症患者性别、年龄、合并症（糖尿病、高血压、冠心病）、饮酒史、吸烟史、身体质量指数（BMI）、ICU入住时间、机械通气时间等资料。

1.2.2　指标检测

患者入院立即抽取静脉血5 mL，3 000 rpm离心15 min分离血清，离心半径10 cm，采用美国雅培AEROSET1600全自动生化分析仪检测血糖、血肌酐水平。采用美国IL GEM Premier 3000全自动血气分析仪检测动脉氧分压（Arterial partial pressure of oxygen，Pao2）、动脉二氧化碳分压（Partial pressure of arterial carbon dioxide，PaCO2）、氧合指数（Oxygenation index，OI）水平。采用酶联免疫吸附法（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay，ELISA）及DNM-9606型多功能酶标分析仪（北京普朗医疗科技有限公司）检测血清sTim-3、NLRP3水平，试剂盒购自武汉博士德公司。

1.2.3　LIPS评分和急性生理学与慢性健康状况评估系统Ⅱ（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分[8]

患者入院立即评估LIPS评分及APACHE Ⅱ评分。LIPS评分从危险因素、创伤、诱因、高危手术等方面进行评估，总分越高肺损伤越严重。APACHE Ⅱ评分分为慢性健康状况、急性生理学和年龄评分3部分，慢性健康状况每项0~5分，急性生理学12项（每项0~4分），年龄评分0~6分，分数越高越严重。

1.3　统计学分析

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析，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。采用多因素Logistic回归分析脓毒症患者并发ARDS的危险因素；采用ROC曲线分析血清sTim-3、NLRP3联合LIPS评分对脓毒症患者并发ARDS的预测价值。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床资料比较

两组性别、年龄、合并症、饮酒史、吸烟史、身体质量指数（BMI）、ICU入住时间、机械通气时间、血糖、血肌酐比较差异无统计学意义（P>0.05）；两组血气参数（PaO_2、$PaCO_2$、OI）、血白蛋白、乳酸、LIPS评分、APACHE Ⅱ评分、sTim-3、NLRP3比较差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1 两组临床资料比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

项目		对照组(n=58)	观察组(n=34)	t/χ^2值	P值
性别	男	32(55.17)	20(58.82)	0.116	0.733
	女	26(44.83)	14(41.18)		
年龄(岁)		65.21±5.33	66.17±5.20	0.841	0.402
合并症	糖尿病	11(18.97)	5(14.71)	0.218	0.897
	高血压	14(24.14)	7(20.59)		
	冠心病	6(10.34)	4(11.76)		
饮酒史		7(12.07)	5(14.71)	0.131	0.717
吸烟史		9(15.52)	5(14.71)	0.011	0.917
BMI(kg/m^2)		23.89±2.25	23.96±1.83	0.154	0.878
ICU入住时间	<10 d	39(67.24)	23(67.65)	0.002	0.968
	≥10 d	19(32.76)	11(32.35)		
机械通气时间	<3 d	37(63.79)	20(58.82)	0.225	0.636
	≥3 d	21(36.21)	14(41.18)		
血糖(mmol/L)		8.35±1.25	8.51±1.19	0.603	0.548
血肌酐(μmol/L)		72.53±6.28	74.43±7.02	1.341	0.183
PaO_2(mmHg)		53.96±3.89	50.30±5.64	3.346	0.002
$PaCO_2$(mmHg)		76.31±8.23	71.15±6.99	3.063	0.003
OI(mmHg)		299.53±22.85	253.61±20.70	9.626	<0.001
乳酸(mmol/L)		1.53±0.30	1.91±0.25	6.223	<0.001
sTim-3(ng/L)		14.35±1.43	22.21±1.56	24.605	<0.001
NLRP3(ng/L)		115.27±11.45	150.37±11.72	14.070	<0.001
LIPS评分(分)		7.46±1.89	10.34±1.32	8.574	<0.001
APACHE Ⅱ评分(分)		15.16±1.77	24.38±2.55	18.617	<0.001

2.2 脓毒症患者并发ARDS的多因素Logistic回归分析

以脓毒症患者是否并发ARDS(未并发=0,并发=1)行多因素Logistic回归分析,结果显示,OI降低、sTim-3、NLRP3及LIPS升高评分是脓毒症患者并发ARDS的独立风险因素(P<0.05)。见表2。

2.3 血清sTim-3、NLRP3与脓毒症并发ARDS患者LIPS评分、APACHEⅡ评分的相关性

Pearson相关性分析结果显示,血清sTim-3、NLRP3均分别与脓毒症并发ARDS患者LIPS评分、APACHEⅡ评分存在正相关性(P<0.05)。见表3。

表3 血清sTim-3、NLRP3与脓毒症并发ARDS患者LIPS评分、APACHEⅡ评分的相关性

指标	LIPS评分		APACHEⅡ评分	
	r值	P值	r值	P值
sTim-3	0.431	<0.001	0.335	<0.001
NLRP3	0.426	<0.001	0.319	<0.001

2.4 血清sTim-3、NLRP3、LIPS评分对脓毒症患者并发ARDS预测的ROC曲线分析

ROC曲线结果显示,血清sTim-3、NLRP3、LIPS评分三者联合对脓毒症患者并发ARDS预测价值高于单一检测(P<0.05)。见图1和表4。

表4 血清sTim-3、NLRP3对脓毒症患者并发ARDS的预测价值

指标	最佳阈值	AUC	95% CI	特异度	敏感度
sTim-3	23.06 ng/L	0.787	0.720~0.855	0.753	0.856
NLRP3	155.85 ng/L	0.857	0.797~0.918	0.811	0.899
LIPS评分	10.96分	0.851	0.790~0.912	0.796	0.902
三者联合		0.903	0.931~0.945	0.882	0.934

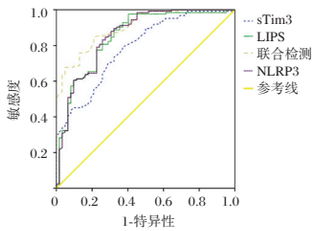


图1 ROC曲线

3 讨论

脓毒症并发ARDS患者极易出现低氧血症乃至进行性呼吸困难等症,如果不及时治疗,病情进一步发展可发生多器官功能障碍,死亡率极高[9]。选择合适的生物学标志物在早期对脓毒症并发ARDS做出预测和诊断,有助于提高患者的生存率,改善患者预后。脓毒症并发急ARDS的病理机制涉及复杂的免疫炎症反应网络,其核心在于多种免疫细胞因子与炎症介质的过度激活及其级联效应。sTim-3是一种免疫检查点分子,属于免疫球蛋白超家族,它在T细胞功能等免疫调节中起着重要作用[10]。研究认为[11],sTim-3可以与它的配体Tim-3结合,从而抑制T细胞的活化和功能,导致脓毒症患者机体炎症因子激增,加重器官损伤,引发ARDS。NLRP3也称为CIAS1或AIM2,是一种参与炎症反应和细胞死亡的炎症小体蛋白,当NLRP3激活后,可触发ARDS患者炎症小体的形成,进而激活caspase-1,导致细胞内IL-1β和IL-18等的成熟和分泌,加剧气道炎症发展[12]。在脓毒症并发ARDS患者中,NLRP3的激活与细胞内活性氧、细胞因子和其他炎症介质等的积累、以及病原体相关分子模式的识别等因素有关,这些因素导致NLRP3炎症小体的形成和细胞因子的释放,进而导致炎症反应的失控和组织损伤[13]。本研究结果提示二者水平升高预示着脓毒症患者病情逐渐加重,患者发生ARDS的风险增加。研究显示[14],sTim-3、NLRP3均可促进炎症介质释放,加重呼吸系统重症风险,因而血清sTim-3、NLRP3与脓毒症并发ARDS患者病情严重程度存在密切关联。

Logistic回归分析提示临床可关注sTim-3、NLRP3、LIPS变化来评估脓毒症患者并发ARDS的风险。LIPS评分对于肺损伤具预测具有较好的敏感性,其在ARDS高危患者预测评估中具有显著价值。赵春玲等[15]研究中,LIPS评分是ARDS

表2 脓毒症患者并发ARDS的多因素Logistic回归分析

因素	赋值	β值	SE值	$Wald$值	OR值	95% CI	P值
OI	<253.61 mmHg=0,≥253.61 mmHg=1	−0.172	0.049	12.309	0.842	0.765~0.927	0.003
sTim-3	<22.21 ng/L=0,≥22.21 ng/L=1	0.328	0.084	15.390	1.388	1.178~1.635	<0.001
NLRP3	<150.37 ng/L,≥150.37 ng/L=1	0.766	0.208	13.601	2.152	1.432~3.234	<0.001
LIPS评分	<10.34分,≥10.34分=1	0.464	0.086	29.441	1.590	1.345~1.881	<0.001

患者死亡的危险因素，证实了LIPS对于ARDS的预测价值。本研究进一步ROC曲线提示联合血清sTim-3、NLRP3、LIPS评分有助于脓毒症并发ARDS患者的疾病诊断。脓毒症并发ARDS患者疾病发生发展过程中伴随着瀑布样连锁反应启动，而血清sTim-3、NLRP3可共同作用激化瀑布样连锁反应，促进患者机体炎症反应进一步失控，加剧患者病情。sTim-3、NLRP3、LIPS评分三者结合既利用了血清分子标志物的高特异性，又结合了临床评分的实用性，从而在敏感度和特异度之间取得更好平衡。

综上所述，脓毒症并发ARDS患者血清sTim-3、NLRP3明显升高，血清sTim-3、NLRP3联合LIPS评分对脓毒症患者并发ARDS有较好的预测价值，对于探究脓毒症患者发生ARDS的分子机制和短期预后评估具有重要意义。

参考文献

[1] 闫冬，赵赞梅，马青变. 炎症反应在光气致急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. 中国急救医学，2024，44(2)：164-170.

[2] Leung G，Middleton AE. The role of platelets and megakaryocytes in sepsis and ARDS.[J]. J Physiol，2024，1113(1)：284879.

[3] 冯帆，冀志红，孟庆庆，等. 肺损伤预测评分联合红细胞分布宽度预测急性呼吸窘迫综合征预后[J]. 中国临床研究，2023，36(4)：553-557.

[4] 许凌峰，李艳，张丽，等. 急性胰腺炎并发脓毒症的危险因素及T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3基因多态性对其的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志，2023，33(11)：1670-1674.

[5] 史东剑，赵大铭，张坤. 血清NLRP3、Caspase-1对脓毒症患者疾病转归的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(9)：1721-1724.

[6] 王仲，于学忠，陈玉国，等. 中国"脓毒症早期预防与阻断"急诊专家共识[J]. 中华危重病急救医学，2020(5)：032.

[7] ARDS Definition Task Force，Ranieri VM，Rubenfeld GD，et al. Acute respiratory distress syndrome：the Berlin Definition[J]. JAMA，2012，307(23)：2526-2533.

[8] Trillo-Alvarez C，Cartin-Ceba R，Kor DJ，et al. Acute lung injury prediction score：derivation and validation in a population-based sample[J]. Eur Respir J，2011，37(3)：604-609.

[9] 熊亮，于杨，成爱玲，等. 烧伤脓毒症患者并发ARDS预测模型的构建[J]. 中国烧伤创疡杂志，2024，36(5)：362-366.

[10] Chavez GL，Ruiz A，Martinez EK，et al. Circulating levels of PD-L1，TIM-3 and MMP-7 are promising biomarkers to differentiate COVID-19 patients that require invasive mechanical ventilation[J]. Biomolecules，2022，12(3)：445.

[11] 唐莹，唐钊. 血清sTREM-1、sTim3、cullin4A与肺结核患者肺部受累情况的相关性[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(9)：1130-1134.

[12] Ma Y，Chen Y，Li Y，et al. A Probe into the Intervention Mechanism of Yiqi Huayu Jiedu Decoction on TLR4/NLRP3 Signal Pathway in Lipopolysaccharide-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2022，1(2022)：3051797.

[13] 林文武，李玉堂，杨少东，等. miR-548a-3p通过调节NLRP3炎性小体在脓毒症致ARDS中的机制研究[J]. 中国医药科学，2023，13(24)：17-21.

[14] 李晓佳，范学娟，于敬敬，等. 急性呼吸窘迫综合征合并肺部感染血清NLRP3 mRNA、miR-155-5p、miR-98-5p表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志，2024，34(22)：3392-3396.

[15] 赵春玲，袁红岩，尤丕聪，等. 肺损伤预测评分联合生物学标志物对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的预测价值[J]. 中国实用内科杂志，2023，43(9)：740-743.

(上接第1621页)

参考文献

[1] Wiersinga WM，Poppe KG，Effraimidis G. Hyperthyroidism：aetiology，pathogenesis，diagnosis，management，complications，and prognosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2023，11(4)：282-298.

[2] 李莎. 甲状腺功能亢进症急性心肌损害的病例研究[D]. 重庆：重庆医科大学，2020.

[3] Feng P，Wei D，Zhang Y，et al. Comparison on the consistency of Mindray and Siemens chemiluminescence analyzers for detecting FT3，FT4 and TSH in patients with hyper- and hypothyroidism[J]. Ann Transl Med，2022，10(20)：1133.

[4] 叶惠成，刘玉华，褚文婷. 甲状腺功能亢进症患者甲状腺激素水平变化及其与冠心病发生关系研究[J]. 陕西医学杂志，2024，53(6)：764-767，772.

[5] Chen C，Zheng H，Wang Y，et al. Changes in sST2 and NT-proBNP levels predict early cardiac arrhythmia in breast cancer patients treated with anthracycline-containing chemotherapies[J]. Front Cardiovasc Med，2024，11：1477679.

[6] 胡卫中，甘甜，何婧，等. 超声心动图及血清NT-proBNP检测对甲亢性心脏病的早期诊断价值[J]. 大连医科大学学报，2021，43(6)：505-508.

[7] 中华医学会，中华医学会临床药学分会，中华医学会杂志社，等. 甲状腺功能亢进症基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志，2021，20(5)：515-519.

[8] 中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会. 2020室性心律失常中国专家共识(2016共识升级版)[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志，2020，34(3)：189-253.

[9] Medina Y，Khan A，Spagnola J，et al. Resolution of Sinus Tachycardia Secondary to Hyperthyroidism With Ivabradine[J]. J Clin Med Res，2023，15(6)：336-339.

[10] 申泽雪，李树仁，郝潇，等. 亚临床甲状腺功能减退症对非ST段抬高型心肌梗死患者心律失常事件的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志，2021，13(2)：226-230.

[11] 胡哲恺，胡影，李思明，等. 基于心肝同治原则辨治甲亢并发快速性心律失常[J]. 北京中医药，2021，40(10)：1099-1101.

[12] 袁勋，班莉，田松麟，等. 甲状腺功能亢进激活心肌细胞β-catenin/FoxO1诱导大鼠心室重构的作用[J]. 中山大学学报(医学科学版)，2024，45(3)：393-411.

[13] 付光斌，翟华，翟宇，等. 伴或不伴甲状腺抗体阳性的甲状腺功能亢进患者的神经电生理分析[J]. 中华物理医学与康复杂志，2024，46(3)：257-259.

[14] Takawale A，Aguilar M，Bouchrit Y，et al. Mechanisms and Management of Thyroid Disease and Atrial Fibrillation：Impact of Atrial Electrical Remodeling and Cardiac Fibrosis[J]. Cells，2022，11(24)：4047.

[15] 李欢. 甲状腺功能亢进症患者左室舒张功能障碍患病情况及危险因素分析[D]. 湖北：华中科技大学，2021.

[16] 刘擎，金鑫馨，李奕宏，等. 不同类型房颤患者血浆CTRP3表达水平及与NT-proBNP水平的相关性[J]. 中国老年学杂志，2023，43(16)：3848-3851.

·论 著·

基于生长因子应答评估弹力圈套扎术与硬化注射治疗Ⅱ~Ⅲ度内痔的临床疗效

石健 刘茵 鲍炳州 卢灿省 张琦*

［摘 要］ **目的** 基于生长因子应答评估弹力圈套扎术与硬化注射在治疗Ⅱ~Ⅲ度内痔中的临床疗效。**方法** 研究2024年1月至2024年11月安徽中医药大学第一附属医院肛肠科门诊收治的Ⅱ至Ⅲ度内痔患者60例。根据患者接受的治疗方式分为两组，分别为套扎组（n=30，接受弹力圈套扎术治疗）和注射组（n=30，接受聚桂醇硬化剂注射治疗）。比较两组患者的围手术指标，血清转化生长因子-β（TGF-β）、血管内皮生长因子（VEGF）、血小板源性生长因子（PDGF）水平，手术疗效及并发症，术后复发率。**结果** 注射组的手术时间和住院时间均短于套扎组，差异有统计学意义（P<0.05）；两组术前、术后7 d疼痛评分相较，差异无统计学意义（P>0.05），但注射组术后1 d疼痛评分低于套扎组，差异有统计学意义（P<0.05）。术后14 d，套扎组TGF-β、VEGF、PDGF水平均高于注射组，差异有统计学意义（P<0.05）。术后1个月，套扎组总有效率高于注射组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组并发症发生率相较，差异无统计学意义（P>0.05），但套扎组复发率低于注射组，差异有统计学意义（P< 0.05）。**结论** 弹力圈套扎术和硬化剂注射疗法均展现了良好的疗效，套扎术的总体有效率更高，且术后复发率相对较低；而硬化剂注射术具有住院周期短，医疗费用低，疼痛度轻的优势。

［关键词］ 内痔；弹力圈套扎术；硬化剂注射疗法；生长因子

Evaluation of the clinical efficacy of elastic loop ligation and sclerosing injection in the treatment of grade Ⅱ~Ⅲ internal hemorrhoids based on growth factor response

SHI Jian, LIU Yin, BAO Bingzhou, LU Canxing, ZHANG Qi*
(Department of Anorectal, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Hefei, China, 230031)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To evaluate the clinical efficacy of elastic band ligation and sclerosing injection in the treatment of grade Ⅱ~Ⅲ internal hemorrhoids based on growth factor response. **Methods** From January 2024 to November 2024, 60 patients with grade Ⅱ~Ⅲ internal hemorrhoids who were admitted to the anorectal clinic of the First Affiliated Hospital of Anhui University of CM. Based on the treatment methods they received, the patients were divided into two groups: the ligation group (n=30, treated with elastic band ligation) and the injection group (n=30, treated with lauromacrogol sclerosing agent injection). The study compared perioperative indicators, serum levels of transforming growth factor-β (TGF-β), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), surgical efficacy, complications, and postoperative recurrence rates between the two groups. **Results** The surgical time and hospital stay in the injection group were shorter than those in the ligation group (P<0.05). There was no statistical significance in the pain scores between the two groups before surgery and 7 days after surgery (P>0.05), but the pain scores in the injection group were lower than those in the ligation group at 1 day after surgery (P<0.05). The levels of TGF-β, VEGF, and PDGF in the ligation group at 14 days after surgery were higher than those in the injection group (P<0.05). At 1 month after surgery, the total effective rate in the ligation group was higher than that in the injection group (P< 0.05). There was no statistical difference in the incidence of complications between the two groups (P>0.05), but the recurrence rate in the ligation group was lower than that in the injection group (P<0.05). **Conclusion** Both elastic loop ligation and sclerosing agent injection therapy showed good curative effects. However, the overall effective rate of ligation was higher, and the postoperative recurrence rate was relatively low. Patients underwent sclerosing agent injections had shorter hospital stays, lower medical costs, and experienced less pain.

［**KEY WORDS**］ Internal hemorrhoids; Elastic band ligation; Sclerosing agent injection therapy; Growth factor

基金项目：安徽省卫生健康科研项目（AHWJ2023A20362）；安徽省高校自然科学研究重点项目（2023AH050751）
作者单位：安徽中医药大学第一附属医院肛肠科，安徽，合肥 230031
*通信作者：张琦，E-mail：zhangqi0551zq@163.com

痔属于常见的肛肠疾病，是由肛管或直肠下端静脉丛充血肿大而形成，根据发生位置可分为内痔、外痔和混合痔[1]。其中内痔最为多见，以肛管内肛垫的异常下移进而引发静脉丛扩张为病理基础，主要症状涉及无痛性便血、痔核脱出等，往往伴随肛门坠胀、黏液渗出，严重时可出现嵌顿、坏死，尽早有效治疗是关键[2]。硬化剂注射疗法是治疗内痔的常见手段，通过向痔核内注射聚桂醇等硬化剂，引起血管闭塞和组织纤维化，以促进痔核逐渐萎缩并坏死、脱落，最终达到治疗目的[3]。内痔的套扎治疗同样是治疗内痔的关键途径之一，该技术利用粘合剂对痔核基底施加持续机械压力的胶圈弹力，以切断痔核的血液供应，使痔核逐渐因缺血而坏死，最终自行脱落[4]。对于Ⅰ度内痔，常规药物（膏剂、栓剂）保守治疗的效果尚可。然而，对于Ⅱ至Ⅲ度内痔，药物治疗的效果通常不佳。临床更多会选择采用弹力圈套扎术或硬化剂注射疗法。但目前尚未有文献报道这两种术式的疗效及预后对比差异。本研究进行分组对照分析，旨在从疼痛评分、血清因子、临床疗效及并发症等方面探索两种术式的治疗差异，以期为内痔的临床手术治疗方法提供更好的理论依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

研究2024年1月至2024年11月安徽中医药大学第一附属医院肛肠科门诊收治的Ⅱ至Ⅲ度内痔患者60例。本研究已通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准（审批编号：2024AH-54）。

纳入标准：①符合指南中Ⅱ期或Ⅲ期痔疮的诊断标准[5]；②年龄介于18至75岁；③签署知情同意书；④未接受过保守治疗或痔手术。排除标准如下：①合并其他肛肠疾病（如肛瘘、肛周脓肿、溃疡性结肠炎、克罗恩病）；②存在手术禁忌证；③凝血功能障碍；④聚桂醇过敏；⑤经期女性。根据治疗方式将患者分为套扎组（n=30，行弹力圈套扎术）和注射组（n=30，行聚桂醇硬化剂注射）。对比两组患者一般资料，差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1　两组患者一般资料对比［$(\bar{x}\pm s)$，n(%)］

组别	n	性别		平均年龄（岁）	内痔分期	
		男	女		Ⅱ度	Ⅲ度
套扎组	30	15（50）	15（50）	45.03±11.82	18（60）	12（40）
注射组	30	18（60）	12（40）	43.80±10.82	15（50）	15（50）
χ^2/t值		0.606		0.422	0.606	
P值		0.436		0.675	0.436	

1.2　治疗方法

两组患者术前均接受肛门指诊、肛门镜检查及常规实验室检查（血、尿、便常规、凝血常规）。术前常规肠道准备（术前晚禁食水、术晨灌肠）。麻醉方式均采用腰硬联合麻醉，患者取俯卧位。

套扎组采用弹力圈套扎术治疗：在肛门镜引导下，使用套扎器（CMH-III型，生产许可证编号：20160039，河南驼人药业科技股份有限公司）于齿状线上1~3 cm处对痔核基底部进行套扎。

注射组接受聚桂醇硬化剂注射治疗：在肛门镜引导下，使用5号针头将聚桂醇注射液（规格：10 mL：100 mg/支，批号：国药准字H20080445，陕西天宇制药有限公司）注射入内痔痔核内，以痔核充盈、颜色变白（“红色条纹征”）[6]为判断标准。

所有手术操作均由同一医疗团队完成。术后两组患者均给予相同的基础处理（放置痔疮栓、油纱等）及告知注意事项。

1.3　观察指标

1.3.1　围手术期指标

评估两组患者围术期相关指标情况，从手术时间、住院时间、术前及术后1 d、7 d视觉模拟评分法（VAS）评分[7]进行衡量：VAS共10分，分数越高代表患者疼痛程度越明显。

1.3.2　实验室指标

比较两组患者治疗前后实验室相关指标变化，从血清转化生长因子-β（TGF-β）、血管内皮生长因子（VEGF）、血小板源性生长因子（PDGF）进行衡量，分别于治疗前及治疗后14 d空腹状态下抽取5 mL肘静脉血，以3 500 r/min的离心转速、10 cm离心半径离心处理10 min，取上清，采用化学发光法（西门子ADVIA Centaur XPT化学发光免疫分析仪）测量上述指标值。

1.3.3　疗效

术后1月评估两组疗效：无效：伤口流脓、疼痛、瘙痒、痔核脱出或出血等症状持续；有效：创面未愈合，但上述症状减轻；显效：创面未愈合，但上述症状明显减轻；治愈：创面完全愈合，无症状。总有效率=（有效+显效+治愈）发生率之和。

1.3.4　手术并发症及复发情况

记录比较两组患者治疗后肛门狭窄、尿潴留、直肠脱垂、肛周感染等手术并发症的出现情况；并嘱患者治疗后6个月来院复诊，以痔核脱出和反复出血作为复发判断标准，记录比较两组复发情况。

1.4　统计学分析

采用SPSS 27.0软件分析统计数据，计量资料（服从正态分布）以$(\bar{x}\pm s)$表示，用t检验；计数资料以n(%)描述，用χ^2检验。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　围手术期指标

套扎组手术时间、住院时间均长于注射组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组术前、术后7 d VAS评分相较，差异无统计学意义（P>0.05）；注射组术后1 d VAS评分低于套扎组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2　两组患者围手术期指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	手术时间（min）	住院时间（d）	VAS评分		
				术前	术后1 d	术后7 d
套扎组	30	32.90±11.07	8.70±2.10	4.47±0.51	3.50±1.22	1.90±0.31
注射组	30	24.33±10.27	6.43±2.47	4.60±0.50	2.30±0.47	1.97±0.18
t值		3.108	3.824	1.055	25.157	1.070
P值		0.003	<0.001	0.309	<0.001	0.289

2.2 血清指标水平

术后14 d，套扎组TGB-β、VEGF、PDGF水平均高于注射组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表3。

2.3 临床疗效

术后1个月，套扎组总有效率高于注射组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表4。

2.4 并发症及复发率

两组并发症发生率相较，差异无统计学意义（$P>0.05$），套扎组复发率低于注射组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表5。

表4 两组患者疗效比较［n(%)］

组别	n	无效	有效	显效	治愈	总有效
套扎组	30	1(3.33)	2(6.67)	7(23.33)	20(66.67)	29(96.67)
注射组	30	6(20.00)	5(16.67)	10(33.33)	9(30.00)	24(80.00)
χ^2值						4.043
P值						0.044

表3 两组患者实验室指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	TGB-β(pg/mL)		VEGF(ng/mL)		PDGF(ng/mL)	
		术前	术后14 d	术前	术后14 d	术前	术后14 d
套扎组	30	0.62±0.13	1.08±0.24	162.70±10.31	213.60±9.74	38.45±3.45	82.67±5.65
注射组	30	0.61±0.11	0.76±0.18	162.46±8.07	200.54±9.61	39.10±4.63	66.64±2.91
t值		0.279	5.823	0.126	5.227	−0.615	13.819
P值		0.781	<0.001	0.901	<0.001	0.541	<0.001

表5 两组患者并发症及复发比较/例［n(%)，n=30］

组别	并发症				并发症发生率	复发
	肛门狭窄	直肠脱垂	尿潴留	肛周感染		
套扎组	0(0.00)	0(0.00)	3(10.00)	1(3.33)	4(13.33)	1(3.33)
注射组	0(0.00)	0(0.00)	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)	6(20.00)
χ^2值					0.162	4.043
P值					0.688	0.044

3 讨论

对于内痔程度达到Ⅱ至Ⅲ度且使用药物保守治疗效果不佳的患者，指南推荐采取手术治疗[8]。治疗内痔，套扎术、注射疗法各有其优缺点，前者在清晰手术视野下通过精确地束缚内痔基底部的上缘，能有效切断痔核的血液供应，且对肛门组织的损伤较小，有利于预后；后者通过聚桂醇中的高分子化合物发生缩聚反应，形成交联结构，阻塞血管，使血液纤维化，促进内痔坏死和脱落，从而达到治疗效果[9]。但目前两种治疗方法究竟孰优孰劣仍存在争议，疗效及安全性有待进一步证实。

TGF-β、VEGF和PDGF是创面愈合的关键生长因子，主要参与炎症调节、胶原合成、血管生成及成纤维细胞调控[10-11]。本研究显示，套扎组术后14d三种生长因子水平显著高于注射组，其机制在于套扎术通过机械性缺血坏死强烈激活修复反应，显著上调生长因子表达，从而促进愈合、减少出血及并发症[12]。但存在手术及住院时间长，术后早期疼痛明显等问题。硬化注射则通过化学刺激引发局部无菌性炎症导致血管闭塞和痔核萎缩[13]，虽也上调部分生长因子并促进纤维化[14]，但对痔核的提拉固定作用有限，复发率较高。然而，硬化剂注射较套扎手术具有创伤小、疼痛轻，患者恢复更快、住院时间短的优势。

本研究结果发现，套扎组复发率低于注射组。说明对于Ⅱ至Ⅲ度内痔患者而言，相较于聚桂醇硬化剂注射治疗，弹力圈套扎术治疗更能控制复发。究其原因：对脱出症状明显及一些较大的内痔或有多个痔核的内痔患者，套扎手术能有效减少痔核血液供应，并调控体内生长因子表达促进了创面愈合，促使内痔发生无菌性坏死，从而提高了内痔的根治率。而硬化剂注射可能因局部炎症反应较强，导致术后疼痛和出血风险增加，最终影响术后恢复[15]。但硬化剂注射治疗对于手术、麻醉风险高的特殊痔患者，是一种较为安全有效的选择[16]。

综上所述，弹力圈套扎术和硬化剂注射疗法均展现了良好的疗效，但套扎术的总体有效率更高，且术后复发率相对较低；而硬化剂注射术患者住院时间更短，能够节省一定的医疗费用，且疼痛度更低。然而，本研究也存在一定的局限性。当前样本量较少且随访时间较短，可能影响结果的准确性。鉴于此，本研究计划在未来增加样本量并延长随访时间，以获得更精确的结果。

参考文献

[1] 方松山. 吻合器痔上黏膜环切手术对环状混合痔患者术后疼痛、肛肠功能的影响及安全性分析[J]. 中外医疗, 2024, 43(34): 45-48.

[2] 陈卿奇, 郭殿华, 郑继统. 透明帽辅助内镜下内痔硬化对Ⅱ度Ⅲ度内痔患者的疗效及对血管形态的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(9): 1526-1531.

[3] 杨智, 仝巧云. 内镜下硬化剂注射治疗Ⅰ~Ⅲ度内痔的临床疗效分析[J]. 巴楚医学, 2024, 7(4): 83-87.

[4] 张彩芬, 范军伟, 丁瑜, 等. 内镜下内痔套扎术的临床应用效果分析[J]. 中国实用医药, 2024, 19(24): 42-45.

[5] 中国痔病诊疗指南(2020)[J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(5): 519-533.

[6] 张婷婷. 改良消痔灵注射术治疗内痔的临床疗效观察[D]. 山东中医药大学, 2024: 6.

[7] 朱涛, 覃永阳, 粟林程. 加味身痛逐瘀汤对气滞血瘀型骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折患者综合疗效及VAS、ODI、SF-36评分的影响[J/OL]. 右江医学, 1-6[2025-03-07].

[8] 任东林, 曾宪东, 马辉, 等. 中国痔病患者自我管理指南[J]. 结直肠肛门外科, 2024, 30(2): 129-141.

[9] 叶斌, 李创. 自动弹力线痔疮套扎术联合外剥内扎术治疗混合痔对患者肛管功能的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(13): 1-4.

（下转第1632页）

·论　著·

纳武利尤单抗联合粒子植入对肺癌患者疗效及T淋巴细胞含量的影响

熊丹雅　杨盼盼*　陆雨顺　涂畅　毛婷婷

［摘　要］ **目的**　探究纳武利尤单抗联合粒子植入对肺癌患者病情控制及T淋巴细胞含量的影响。**方法**　回顾性选取2022年7月到2023年7月于武汉大学中南医院确诊的肺癌患者共132例，根据不同治疗方法分为单一组（n=66）和联合组（n=66）。比较两组患者的临床疗效、自我效能（CPSS）评分、生存质量评分［生活质量（QOL）评分、Karnofsky功能状态（KPS）评分］、T淋巴细胞（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$）含量、肿瘤标志物水平［（细胞角蛋白19（CK-19）、肿瘤特异性生长因子（TSGF）、糖类癌抗原125（CA125）、血清癌胚抗原（CEA）］以及不良反应发生情况。**结果**　单一组的治疗总有效率（28.79%）显著低于联合组（53.03%），差异有统计学意义（P<0.05）；与治疗前相比，治疗后单一组与联合组的CPSS、QOL、KPS评分均显著升高，且联合组显著高于单一组，差异有统计学意义（P<0.05）；治疗后两组患者的CK-19、TSGF、CA125、CEA水平较治疗前均显著下降，且联合组显著低于单一组，差异有统计学意义（P<0.05）；两组的不良反应总发生率比较差异无统计学意义（P>0.05）。**结论**　纳武利尤单抗联合粒子植入可控制肺癌患者的病情进展，有效抑制癌细胞扩散，同时促进T淋巴细胞增殖，提高患者免疫能力。

［关键词］ 纳武利尤单抗；粒子植入；肺癌；T淋巴细胞

Effect of nivolumab combined with particle implantation on the efficacy and T lymphocyte content in patients with lung cancer

XIONG Danya, YANG Panpan*, LU Yushun, TU Chang, MAO Tingting
(Department of Pulmonary Tumor Radiotherapy and Chemotherapy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430061)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To investigate the impacts of nivolumab combined with particle implantation on disease control and T lymphocyte cell content in patients with lung cancer. **Methods**　A total of 132 lung cancer patients diagnosed at Wuhan University Zhongnan Hospital from July 2022 to July 2023 were retrospectively selected and divided into a single group (n=66) and a combination group (n=66) based on different treatment methods. Clinical efficacy, Chronic Pain Self-efficacy Scale (CPSS) score, quality of life score [quality of life (QOL) score, Karnofsky functional state (KPS) score], T lymphocyte ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) content, tumor marker levels [cytokeratin-19 (CK-19), tumor specific growth factor (TSGF), carbohydrate cancer antigen 125 (CA125), serum carcinoembryonic antigen (CEA)], and adverse reactions were compared. **Results**　The total effective rate of treatment in the single group (28.79%) was significantly lower than that in the combination group (53.03%), with a statistically significant difference (P<0.05). After treatment, the CPSS, QOL, and KPS scores of both the single group and the combination group significantly increased compared to before treatment. The scores in the combination group were significantly higher than in the single group, and the difference is statistically significant (P<0.05). After treatment, the levels of CK-19, TSGF, CA125, and CEA in both groups significantly decreased. The levels in the combination group were significantly lower than in the single group, and the difference is statistically significant (P<0.05). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion**　The combination of nivolumab and particle implantation can effectively control the progression of lung cancer in patients. It inhibits the spread of cancer cells, promotes T lymphocyte proliferation, and improves the patient's immune ability.

［**KEY WORDS**］ Nivolumab; Particle implantation; Lung cancer; T lymphocytes

基金项目：湖北省卫生健康科研立项项目（WJ2023M058）
作者单位：武汉大学中南医院肺部肿瘤放化疗科，湖北，武汉 430061
*通信作者：杨盼盼，E-mail：2291863435@qq.com

据调查，癌症已成为多个国家发病率和致死率第二高的疾病，全球肺癌的发病率高达11.4%，致死率高达18.0%[1]。肺癌在临床上多表现为支气管粘膜上皮或肺泡发生恶性癌变，早期发病时常表现为咳嗽、咳血、低热等症状，易与常见的呼吸系统疾病混淆，因此，大多数患者确诊时已为中晚期[2]。目前临床上关于癌症的治疗方法主要有化疗、手术治疗等，这些方法均会对人体正常细胞造成一定的伤害，预后效果均有待提高[3]。近年来，粒子植入术凭借其微创技术、治疗周期短、生存质量高的优势逐渐进入大众视野，该方法是通过影像技术引导将放射性核素植入肿瘤内部，达到杀死肿瘤细胞的作用，治疗全身各个部位实体瘤效果显著[4]。纳武利尤单抗是我国首个批准的用于临床治疗癌症的免疫疗法药物，在治疗肺癌疾病方面疗效显著，可有效控制癌症进展[5]。T淋巴细胞是存在于骨髓的多能干细胞，在人体发挥着重要的免疫调节作用[6]。为了探究粒子植入术联合纳武利尤单抗对肺癌的病情控制及对机体免疫能力的影响，本研究选取于武汉大学中南医院确诊的肺癌患者132例，对比分析单一粒子植入术治疗和粒子植入术联合纳武利尤单抗治疗肺癌的临床疗效，以期为临床治疗肺癌提供更多治疗参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年7月至2023年7月本院收治的132例肺癌患者为研究对象，根据不同治疗方法将其分为单一组（采用^{125}Ⅰ粒子植入术治疗，n=66）和联合组（采用纳武利尤单抗联合粒子植入治疗，n=66）。两组患者一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），见表1。本研究已获得医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①经病理学检查，符合肺癌的诊断标准[7]；②生存周期大于6个月；③临床资料完整；④依从性强。排除标准：①粒子植入术禁忌症者；②对纳武利尤单抗注射液过敏者；③合并其他恶性肿瘤者；④免疫系统疾病者；⑤严重肝肾功能障碍者；⑥精神疾病者。

1.3 治疗方法

单一组患者接受^{125}Ⅰ粒子植入术治疗，患者治疗前1周通过CT图像扫描定位，将图像导入治疗计划系统，进行靶区勾画，粒子布源，选用的粒子活度范围为0.5~0.8 Ci，处方剂量为140 Gy，确定植入危机并计算粒子植入的数量，采用局部麻醉进行粒子植入术，粒子之间的间距为0.5 cm左右。

联合组在单一组的治疗基础上接受纳武利尤单抗注射液（Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma，Ltd. Liability Company，国药准字SJ20180015，100 mg/10 mL）治疗，3 mg/kg，每2周一次，每次静脉输注持续60分钟。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

具体评价标准参照《实体瘤治疗疗效评价标准》[8]。完全缓解：患者病灶完全消失；部分缓解：患者临床症状显著改善且肿瘤直径减少≥30%；稳定：患者临床症状减轻，肿瘤直径减少<30%；进展：患者病情无改善或加重。治疗有效率=（完全缓解+部分缓解）例数/总例数×100%。

1.4.2 自我效能感（chronic pain self-efficacy scale，CPSS）评分[9]

评分项目包含疼痛管理自我效能感（self-efficacy for pain management，PSE）、功能管理自我效能感（self-efficacy for physical function，FSE）、症状应对管理自我效能感（computer self-efficacy，CSE）评分，总分分别为30、30、40分，分数越高，自我效能感越好。

1.4.3 生活质量评分

采用生活质量（quality of life，QOL）评分[10]和Karnofsky功能状态（karnofsky performance scale，KPS）评分[11]，其中QOL总分为60分，KPS总分100分，分数越高，患者的生活质量越好。

1.4.4 T淋巴细胞含量

在治疗前后，采集患者的空腹静脉血5 mL，离心（10 min，3 000 r/min，离心半径8 cm）分离血清，采用流式细胞仪测定两组患者的T淋巴细胞$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$的含量。

1.4.5 肿瘤标志物指标

采用酶联免疫吸附测定法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒检测患者细胞角蛋白19（cytokeratin 19，CK-19）（货号：ml023946）、肿瘤特异性生长因子（tumor supplied group of factors，TSGF）（货号：ml058329）、糖类癌抗原125（cancer antigen 125，CA125）（货号：ml063596）、血清癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）（货号：ml038471）水平，试剂盒均购自于上海酶联公司。

1.4.6 不良反应发生情况

记录两组患者治疗期间恶心呕吐、贫血、白细胞水平降低、血小板含量减少以及肝肾功能异常情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据，计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验；计量资料均符合正态分布，用

表1 患者的一般资料比较[($\bar{x}\pm s$)，n(%)]

组别	n	性别		年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	TNM分期		
		男	女			Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
单一组	66	37(56.06)	29(43.94)	53.48±6.87	22.87±2.21	21(31.82)	26(39.39)	19(28.79)
联合组	66	39(59.09)	27(40.91)	55.29±6.21	23.10±2.54	23(34.85)	23(34.85)	20(30.30)
χ^2/t值		0.124		1.588	0.555		0.300	
P值		0.725		0.115	0.580		0.861	

($\bar{x}\pm s$)表示，组内比较采用配对样本t检验，组间采用独立样本t检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床疗效比较

单一组的治疗总有效率(28.79%)显著低于联合组(53.03%)，差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2　两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
单一组	66	0(0.00)	19(28.79)	36(54.55)	11(16.67)	19(28.79)
联合组	66	0(0.00)	35(53.03)	28(42.42)	3(4.55)	35(53.03)
χ^2值						8.023
P值						0.005

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

2.2　两组治疗前后CPSS评分比较

与治疗前相比，治疗后单一组与联合组的PSE、FSE、CSE评分均显著升高，且联合组显著高于单一组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3　两组生存质量评分比较

与治疗前相比，治疗后单一组与联合组的QOL、KPS评分均显著升高，且联合组显著高于单一组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4　两组治疗前后T淋巴细胞含量比较

治疗后两组患者的$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均比治疗前显著升高，且联合组显著高于单一组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表4　两组治疗前后生活质量评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	QOL(分)		KPS(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一组	66	29.95±3.21	43.25±5.87[a]	71.73±7.28	78.74±8.05[a]
联合组	66	30.76±3.98	47.84±5.34[a]	72.11±7.34	83.29±8.51[a]
t值		1.287	4.699	0.299	3.156
P值		0.200	<0.001	0.766	0.002

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

2.5　两组治疗前后肿瘤标志物水平比较

治疗后两组患者的CK-19、TSGF、CA125、CEA水平较治疗前均显著下降，且联合组显著低于单一组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

2.6　两组不良反应发生情况比较

治疗结束后，统计两组患者的不良反应发生情况，经比较，两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表7。

表7　两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	贫血	白细胞水平降低	血小板含量减少	肝肾功能异常	总发生率
单一组	66	2(3.03)	0(0.00)	2(3.03)	2(3.03)	1(1.52)	7(10.61)
联合组	66	2(3.03)	3(4.55)	2(3.03)	1(1.52)	2(3.03)	10(15.15)
χ^2值							0.608
P值							0.436

3　讨论

粒子植入术可促进肿瘤细胞凋亡，还可精确控制剂量，减少放射性物质对邻近正常组织细胞的伤害，已成为临床治

表3　两组治疗前后CPSS评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PSE(分)		FSE(分)		CSE(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一组	66	8.95±1.21	13.25±1.87[a]	18.73±2.11	28.74±3.05[a]	15.87±3.05	23.84±2.87[a]
联合组	66	8.76±0.98	17.84±2.34[a]	19.11±2.09	33.29±3.51[a]	14.92±3.51	28.71±3.21[a]
t值		0.991	12.449	1.039	7.949	1.660	9.188
P值		0.323	<0.001	0.301	<0.001	0.099	<0.001

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

表5　两组治疗前后T淋巴细胞含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	$CD3^+$(%)		$CD4^+$(%)		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一组	66	35.26±4.20	46.28±5.01[a]	24.82±2.84	35.14±3.76[a]	0.86±0.09	0.94±0.13[a]
联合组	66	34.98±3.92	52.19±5.37[a]	25.01±3.08	38.97±4.27[a]	0.89±0.12	1.05±0.17[a]
t值		0.396	6.538	0.368	5.469	1.625	4.176
P值		0.693	<0.001	0.713	<0.001	0.107	<0.001

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

表6　两组治疗前后肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CK-19(μg/mL)		TSGF(ng/mL)		CA125(U/mL)		CEA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单一组	66	163.24±17.05	135.81±15.03[a]	89.46±9.24	65.38±7.03[a]	45.14±4.79	30.49±4.35[a]	71.08±8.02	42.15±5.21[a]
联合组	66	159.67±16.39	112.56±12.78[a]	88.75±10.17	52.49±5.84[a]	46.08±5.14	24.16±3.28[a]	69.94±7.63	33.07±4.05[a]
t值		1.226	9.574	0.420	11.458	1.087	9.439	0.837	11.178
P值		0.222	<0.001	0.675	<0.001	0.279	<0.001	0.404	<0.001

疗中晚期肺癌的常用方法[12]。纳武利尤单抗是我国首个批准的抗程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)受体免疫疗法药,可与肿瘤细胞的PD-1受体相结合,阻止肿瘤细胞对机体T细胞的增殖抑制,控制肿瘤细胞的进一步发展,联合其他治疗方案可有效控制癌细胞扩散,延长患者生命周期[13]。两种方法在治疗原理上相辅相成,且都为综合治疗癌症的可靠方法。本研究将进一步确定两种方法联合应用对肺癌的治疗效果。

本研究采用纳武利尤单抗联合粒子植入对肺癌患者进行治疗,观察其对患者临床疗效的影响。结果显示,单一组的治疗总有效率显著低于联合组,提示纳武利尤单抗联合粒子植入可有效控制肺癌病情进展,控制肿瘤细胞进一步扩散。QOL、CPSS、KPS评分是评价患者生活质量和健康状况的评分。本研究发现,治疗后联合组的CPSS评分、QOL、KPS评分均显著高于单一组,表明患者在经过纳武利尤单抗联合粒子植入治疗后,其健康状态、身体功能和生活质量均显著提升[14]。结果提示^{125}Ⅰ粒子植入后对人体正常细胞的伤害较小,结合纳武利尤单抗可保护免疫系统,二者联合可有效提高患者生存质量和健康状况。治疗后联合组T淋巴细胞含量水平显著高于单一组,分析其原因:粒子植入术中的^{125}Ⅰ粒子可精确用量和位置,能有效减少治疗过程中对正常器官组织的伤害,结合纳武利尤单抗对肿瘤细胞PD-L1通路的阻断,有效地保护机体T细胞的的增殖和相关因子的分泌,增强患者免疫功能[15]。CK-19、TSGF、CA125、CEA均为肺癌相关的肿瘤生物标志物。治疗后联合组患者CK-19、TSGF、CA125、CEA水平显著低于单一组,提示纳武利尤单抗联合粒子植入可控制癌症扩散和发展,显著降低肺癌患者体内的肿瘤标志物。进一步研究结果显示,两组的不良反应总发生率比较无明显差异,表明纳武利尤单抗联合粒子植入不会增加对患者的不良反应,安全性较高,在临床治疗癌症方面具有一定的应用价值。

综上所述,纳武利尤单抗联合粒子植入治疗可以有效控制肺癌患者病情进展,抑制癌细胞扩散,同时促进T淋巴细胞的分泌,提高患者自身免疫功能,在临床治疗肺癌疾病、延长患者生命周期具有一定的应用价值。

参考文献

[1] Cuttano R, Colangelo T, Guarize J, et al. miRNome profiling of lung cancer metastases revealed a key role for miRNA-PD-L1 axis in the modulation of chemotherapy response[J]. J Hematol Oncol, 2022,15(1):178.

[2] 朱彤, 曾广红, 周杰. 免疫检查点抑制剂在神经胶质瘤治疗中的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024,18(5):87-91.

[3] 梁杰, 于瑞静, 杨越. CA724、NSE及ProGRP在非小细胞肺癌化疗预后评估中的作用[J]. 感染、炎症、修复, 2025,26(1):57-60.

[4] 边永霞, 张继朋, 李桂珍, 等. 胸腔镜肺叶切除联合纵隔淋巴结清扫治疗ⅢA期非小细胞肺癌的疗效[J]. 保健医学研究与实践, 2024,21(5):78-84.

[5] Zhou D, Luo X, Zhou Z, et al. Cost-effectiveness analysis of tislelizumab, nivolumab and docetaxel as second- and third-line for advanced or metastatic non-small cell lung cancer in China[J]. Front Pharmacol, 2022,13(1):880280.

[6] 徐秋燕, 张向东, 邓医宇. 补体C3、C4和T淋巴细胞亚群表达水平与ARDS患者病情及预后的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025,17(3):413-420.

[7] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021,101(23):1725-1757.

[8] Song P, Zhang J, Shang C, et al. Curative effect assessment of immunotherapy for non-small cell lung cancer: The "blind area" of Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST)[J]. Thorac Cancer, 2019,10(4):587-592.

[9] 张村,岳慧玲. 认知行为干预对腰椎间盘突出症患者术后疼痛自我效能感、康复训练行为和恢复质量的影响[J]. 中国医药导报, 2022,19(15):163-166.

[10] 曾忠,钱旭雯,单文倩,等. 椎间孔及浅筋膜内注射三氧活化的自体血浆治疗带状疱疹后神经痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024,30(5):356-362.

[11] 李小舟,邱泽亮,赵广阔,等. 卡诺夫斯基健康状况量表评分对老年脓毒症患者预后的评估价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2022,31(11):1451-1456.

[12] 吴慕云, 韩翠云, 张道荣, 等. 平均血小板体积/淋巴细胞比值与晚期肺癌患者临床特征、铂类化疗预后的关系[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(3):376-380.

[13] Khushalani NI, Ott PA, Ferris RL, et al. Final results of urelumab, an anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in combination with cetuximab or nivolumab in patients with advanced solid tumors[J]. J Immunother Cancer, 2024,12(3):1-15.

[14] 崔海琳, 孙莉, 田应选. 老年晚期肺癌患者生活质量评估研究现状及进展[J]. 中华老年医学杂志, 2023,42(12):1495-1499.

[15] 杨艳莉, 刘红梅, 余静丽. 信迪利单抗对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的影响及其治疗效果研究[J]. 癌症进展, 2023, 21(3):301-304.

(上接第1628页)

[10] 毛婷婷,蒋琼,王燕,等. 血清转化生长因子-β1、胰岛素样生长因子-1与子宫腺肌症患者病理特征及术后复发的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2025,29(4):103-107.

[11] 杜昊洋,高原,付海琪,等. 托里消毒散加减治疗肛周脓肿术后患者的临床疗效及对STAT3/VEGF信号通路的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-13[2025-03-07].

[12] 李敏,李忠信,杨会举. 复方黄柏液联合利多卡因注射液保留灌肠缓解内痔套扎术后肛门坠胀不适临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021,37(6):984-985.

[13] 任东林. 聚桂醇? 内痔硬化注射疗法专家共识(2021版)[J]. 结直肠肛门外科, 2021,27(3):183-187.

[14] 贾镜立,张晶晶,李伊. 紫草素调控TGF-β1/p38 MAPK信号通路促进大鼠皮肤创面愈合[J]. 大理大学学报, 2025,10(2):4-9.

[15] 黄佳,黄理,杨月华,等. 内镜硬化剂注射术联合套扎术治疗内痔的疗效及预后影响因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2023,29(10):26-34.

[16] 曾祥盛,叶辉,于杰,等. 聚多卡醇泡沫硬化剂治疗62例特殊痔患者的短期临床疗效和安全性分析[J]. 结直肠肛门外科, 2024,30(4):460-464.

·论　著·

老年特应性皮炎患者外周血IgE、EOS及25(OH)D水平变化及临床意义

赵玲一[1]*　沈金翠[1]　陶蜀杭[2]　冯燕艳[1]

［摘　要］ **目的**　分析老年特应性皮炎(AD)患者外周血免疫球蛋白E(IgE)、嗜酸性粒细胞(EOS)及25-羟基维生素D[25(OH)D]水平变化及其临床意义。**方法**　选取2020年1月至2024年12月成都市第二人民医院120例AD患者为AD组，根据SCORAD评分分为轻度组(n=32)、中度组(n=47)、重度组(n=41)，选取同期老年健康体检者50例为对照组，比较AD组与对照组、AD患者不同严重程度的IgE、EOS及25(OH)D水平，采用Logistic多因素回归分析重度AD的独立影响因素，采用Pearson相关性分析AD患者IgE、EOS及25(OH)D指标之间的相关性。**结果**　AD组外周血EOS计数及血清总IgE水平均高于对照组，血清25(OH)D水平低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)；外周血EOS计数及血清总IgE水平：重度组>中度组>轻度组，25(OH)D水平：重度组<中度组<轻度组，差异均有统计学意义(P<0.05)；外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平均为重度AD的独立影响因素(P<0.05)；EOS与IgE水平呈正相关(P<0.05)，25(OH)D与EOS、IgE水平呈负相关(P<0.05)。**结论**　老年AD存在IgE、EOS升高和25(OH)D缺乏现象，三指标均与病情严重程度相关，且均为重度AD的独立预测因子，可为临床病情评估提供依据。

［关键词］ 特应性皮炎；老年；免疫球蛋白E；嗜酸性粒细胞；25-羟基维生素D

Changes and clinical significance of peripheral blood IgE, EOS and 25(OH)D levels in elderly patients with atopic dermatitis

ZHAO Lingyi[1]*, SHEN Jincui[1], TAO Shuhang[2], FENG Yanyan[1]
(1. Dermatology Department, 2. Laboratory Department, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610066)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To analyze the changes and clinical significance of peripheral blood immunoglobulin E (IgE), eosinophil (EOS) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in elderly patients with atopic dermatitis (AD). **Methods**　120 patients with AD admitted to Chengdu Second People's Hospital from January 2020 to December 2024 were selected for the AD group. They were further divided into mild (n=32), moderate (n=47), and severe (n=41) groups based on their SCORAD scores. Additionally, 50 healthy elderly subjects who underwent physical examinations were chosen as the control group. The levels of IgE, EOS, and 25(OH)D were compared between the AD group and the control group as well as among AD patients with varying severities. Logistic multivariate regression analysis was used to identify independent factors influencing severe AD. Pearson correlation analysis was conducted to examine the relationship between IgE, EOS, and 25(OH)D levels in AD patients. **Results**　The peripheral blood EOS count and serum total IgE level in the AD group were higher than those in the control group, while the level of serum 25(OH)D was lower, with statistical differences (P<0.05). The peripheral blood EOS count and serum total IgE level were expressed as severe group > moderate group > mild group while the 25(OH)D level was presented as severe group <moderate group <mild group, and the differences were statistically significant (P<0.05). Peripheral blood EOS count and serum total IgE and 25(OH)D were independent influencing factors of severe AD (P<0.05). EOS was positively correlated with IgE (P<0.05), and 25(OH)D was negatively correlated with EOS and IgE (P<0.05). **Conclusion**　Elderly patients with AD often have elevated levels of IgE and EOS, and deficiency in 25(OH)D. These three indicators are related to the severity of the disease and can serve as independent predictors of severe AD. They can also pro-

基金项目：四川省科技厅重点攻关项目(2022YFQ0055)
作者单位：1. 成都市第二人民医院皮肤科，四川，成都 610066
2. 成都市第二人民医院检验科，四川，成都 610066
通信作者：赵玲一，E-mail：zh00103@126.com

vide a basis for clinical assessment of the disease's condition.

[**KEY WORDS**] Atopic dermatitis; Elderly; Immunoglobulin E; Eosinophil; 25-hydroxyvitamin D

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。随着人口老龄化进程加剧,老年AD患病人数增加,但其临床特征与发病机制不同于儿童[1-2]。免疫失衡是AD的核心机制,免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)与嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)是介导AD经典Th2型炎症反应的关键效应分子,其水平升高常与疾病活动性相关[3]。此外,25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]作为一种重要的免疫调节剂,其缺乏被证实与多种过敏性及炎症性疾病的发生发展密切相关[4-5]。目前,老年AD的发病机制尚未完全明了,但已有研究表明免疫反应、过敏性炎症和维生素D缺乏可能是疾病发展的关键因素[6]。基于上述背景,本研究旨在探讨老年AD患者外周血IgE、EOS及25(OH)D的水平变化,并分析其与疾病严重程度的相关性,以期为临床评估和治疗提供新依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2024年12月期间成都市第二人民医院120例AD患者纳入AD组。纳入标准:①年龄≥60岁;②符合《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》中AD诊断标准[7];③入组前4周内未接受系统抗炎治疗。排除标准:①合并银屑病、皮肤T细胞淋巴瘤等慢性炎症性皮肤病;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病或严重心脑血管疾病;③存在慢性肾脏病、严重肝病或克罗恩病、乳糜泻等消化道吸收不良综合征;④近3个月内使用免疫抑制剂(如甲氨蝶呤、环孢素)、糖皮质激素(≥10 mg/d泼尼松等效剂量)或生物制剂(如度普利尤单抗);⑤仅3个月内规律服用维生素D补充剂(定义为每日剂量>400 IU)或含有维生素D的钙剂;⑥存在精神障碍或认知功能障碍,无法理解研究内容或配合检查。另选取同期老年健康体检者50名为对照组,纳入标准:①年龄≥60岁,无AD或其他过敏性疾病史;②近3个月无感染、未使用免疫调节药物或维生素D补充剂,排除标准同AD组。AD组男58例,女62例;年龄60~82岁,平均(68.24±6.37)岁;体质量指数(body mass index, BMI)18.5~29.7 kg/m^2,平均(24.13±3.28)kg/m^2;合并高血压45例(37.5%),糖尿病28例(23.3%),高脂血症35例(29.2%)。对照组男24例,女26例;年龄60~80岁,平均(67.85±5.92)岁;体质量指数(body mass index, BMI)19.1~28.9 kg/m^2,平均(23.87±2.94)kg/m^2。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。本研究已通过医院伦理委员会审批,受试者已签署知情同意书。

1.2 疾病严重程度及分组

采用SCORAD评分系统[8]对AD患者疾病严重程度进行评估,该系统包含皮损范围(A)、皮损严重程度(B)、主观症状(C)三部分,总分范围为0~103分,分值越高则症状越严重。AD组患者根据SCORAD评分分为轻度组(SCORAD<25分,n=32)、中度组(25分≤SCORAD<50分,n=47)、重度组(SCORAD≥50分,n=41)。

1.3 指标检测方法

研究对象于清晨空腹状态下采集静脉血5 mL,2 mL注入EDTA抗凝管(用于EOS检测),3 mL注入促凝管,室温静置30 min后,3 000 r/min(离心半径15 cm)离心10 min,分离血清[用于IgE和25(OH)D检测]。采用Sysmex(希森美康)XN-20全自动血细胞分析仪测定外周血EOS计数;分别采用西门子BNⅡ全自动特定蛋白分析仪、罗氏cobas e601全自动化学发光分析仪测定血清总IgE、25(OH)D水平。所有检测均严格按照仪器操作规程和试剂说明书进行。

1.4 统计学处理

使用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较行独立样本t检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用Bonferroni法;计数资料以n(%)表示,行χ^2检验;采用多因素Logistic回归模型分析重度AD的独立影响因素;采用*Pearson*相关性分析IgE、EOS、25(OH)D指标间的相关性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD组与对照组外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平比较

AD组外周血EOS计数及血清总IgE水平均高于对照组,血清25(OH)D水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 AD组与对照组外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	EOS计数(×10^9/L)	总IgE(IU/mL)	25(OH)D(ng/mL)
AD组	120	0.81±0.36	952.79±313.68	17.70±6.05
对照组	50	0.16±0.07	45.23±21.79	31.82±8.63
t值		12.647	20.403	12.152
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同AD严重程度患者外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平比较

外周血EOS计数及血清总IgE水平:重度组>中度组>轻度组,25(OH)D水平:重度组<中度组<轻度组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 不同AD严重程度患者外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	EOS计数(×10^9/L)	总IgE(IU/mL)	25(OH)D(ng/mL)
重度组	41	1.03±0.33^{ab}	1256.83±282.90^{ab}	13.26±4.57^{ab}
中度组	47	0.81±0.26^{a}	987.42±236.27^{a}	17.85±5.93^{a}
轻度组	32	0.52±0.21	512.36±187.15	23.17±5.22
F值		30.963	85.798	31.342
P值		<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。

2.3　重度AD的独立影响因素分析

以AD严重程度为因变量（重度=1，轻/中度=0），外周血EOS计数，血清总IgE、25(OH)D水平以及年龄、性别、BMI、合并症（高血压、糖尿病、高脂血症）为自变量，进行Logistic多因素回归分析，结果显示外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平均为重度AD的独立影响因素（P<0.05）。见表3。

表3　重度AD的独立影响因素分析

因素	赋值	β	SE	$Wald\ \chi^2$	OR值	P值	95% CI
年龄	连续变量	0.068	0.053	1.646	1.070	0.200	0.965~1.188
性别	男=1，女=0	0.115	0.201	0.327	1.122	0.568	0.757~1.664
BMI	连续变量	0.049	0.060	0.667	1.050	0.415	0.934~1.181
高血压	有=1，无=0	0.251	0.173	2.105	1.285	0.148	0.916~1.804
糖尿病	有=1，无=0	0.194	0.248	0.612	1.214	0.435	0.747~1.974
高脂血症	有=1，无=0	0.109	0.229	0.227	1.115	0.634	0.712~1.747
EOS计数	连续变量	1.872	0.424	19.493	6.501	<0.001	2.832~14.925
总IgE	连续变量	1.236	0.385	10.307	3.442	0.001	1.618~7.320
25(OH)D	连续变量	−1.542	0.452	11.638	0.214	<0.001	0.088~0.519

2.4　外周血EOS计数及血清总IgE、25(OH)D水平指标间相关性分析

Pearson相关性分析显示，AD患者外周血EOS计数与血清总IgE水平呈正相关（r=0.427，P<0.001），血清25(OH)D水平与外周血EOS计数、血清总IgE水平均呈负相关（r=−0.327、−0.386，P均<0.001）。

3　讨论

AD的病机复杂，目前认为免疫失衡是核心环节，IgE和EOS在其中的作用已受到广泛关注[9]。此外，维生素D在免疫调节中的作用也逐渐成为临床研究热点[10]。

本研究结果显示，老年AD患者血清总IgE与外周血EOS计数高于健康对照组，且重度组>中度组>轻度组，两指标均为重度AD的独立危险因素。结果与既往针对儿童及成人AD的研究结论[11-12]相符，提示经典的Th2免疫通路在老年AD的发病中同样扮演重要角色。有研究在国内成人AD队列中观察到，IgE和EOS水平与SCORAD评分呈显著正相关性[13]。IgE是Th2通路的关键下游产物，通过激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放炎症介质，直接导致瘙痒和皮损；EOS是重要的炎症效应细胞，其组织浸润和脱颗粒会释放毒性蛋白，破坏皮肤屏障，加剧慢性炎症。本研究中，老年AD患者IgE与EOS水平随病情加重而同步升高，且两者呈正相关，提示Th2型炎症可能参与老年AD进展，但需结合细胞因子检测以明确通路活化。因此，监测外周血IgE和EOS水平有助于评估老年AD患者的疾病活动度和炎症活动度，同时可为靶向Th2通路的治疗策略提供依据。

此外，本研究显示，老年AD患者血清25(OH)D水平显著低于对照组，且重度组<中度组<轻度组，Logistic回归分析进一步证实，25(OH)D是重度AD的独立影响因素。既往研究显示，AD患者普遍存在维生素D水平偏低现象，且其水平与疾病严重程度呈负相关[14]。本研究检测的血清25(OH)D是维生素D的储存形式，其活性形式1,25-二羟基维生素D_3[1,25-Dihydroxyvitamin D_3，1,25$(OH)_2D_3$]可通过与角质形成细胞和树突状细胞内的维生素D受体结合，抑制其产生和分泌胸腺基质淋巴细胞生成素（Thymic Stromal Lymphopoietin，TSLP），而TSLP是启动Th2免疫反应的关键上游信号[15]。因此，当体内25(OH)D水平不足时，局部组织中生成的活性1,25$(OH)_2D_3$相应减少，受损皮肤释放的TSLP等信号无法得到有效拮抗，Th2通路被过度激活。此外，维生素D对维持皮肤屏障完整性和诱导抗菌肽生成的作用也不容忽视[16]。老年人因户外活动减少、皮肤合成能力下降等原因本就是维生素D缺乏的高危人群，本研究结果提示，评估和纠正维生素D缺乏状态可能成为老年AD综合管理中一个不容忽视的环节。

本研究地处成都，受地理位置和气候影响，年均日照时数约为1 070小时，是我国年日照时数最低的区域之一，同时，该地区年平均相对湿度常年维持在80%左右，多云雾天气频发，可能通过削弱紫外线穿透率及减少老年人户外活动时间，双重影响皮肤维生素D_3合成。

综上所述，老年AD患者存在IgE、EOS升高和25(OH)D缺乏，且外周血IgE、EOS及25(OH)D表达水平与疾病严重程度密切相关，均为重度AD的潜在标志物，可将上述指标作为老年AD患者早期诊断和评估的生物标志物。

参考文献

[1]　邱娇娇，陈伟，刘爱美，等. 老年特应性皮炎发病的居家习惯及外界环境危险因素分析及预测模型建立[J]. 实用皮肤病学杂志，2024，17(6)：332-336.

[2]　管徐佳，刘安齐，任旭琦. 老年特应性皮炎的研究进展[J]. 中华老年医学杂志，2024，43(6)：764-768.

[3]　Yepes-Nuñez JJ，Guyatt GH，Gómez-Escobar LG，et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis：Systematic review and meta-analysis of benefits and harms[J]. J Allergy Clin Immunol，2023，151(1)：147-158.

[4]　陈玉迪，刘琬，杨敏，等. 肥大细胞在特应性皮炎发病中的作用及相关治疗进展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志，2024，18(2)：174-180.

[5]　Ramírez-Marín HA，Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis[J]. Pediatr Dermatol，2022，39(3)：345-353.

（下转第1639页）

·论 著·

解毒疏肝组方改善原发性肝癌介入术后综合征及调控p53和SLC7A11表达的临床研究

李媛媛[1] 曹玉娟[2] 王爽[3] 张彦芳[1]*

［摘 要］ **目的** 研究解毒疏肝组方对原发性肝癌患者介入术后综合征的改善作用及对肿瘤蛋白53(p53)、溶质载体家族7成员11(SLC7A11)表达的影响。**方法** 将2021年2月至2023年8月于沧州市第三医院接受肝动脉化疗栓塞术的原发性肝癌患者随机分为对照组(术后进行常规治疗,n=60)和观察组(术后进行常规治疗联合解毒疏肝组方治疗,n=60)。术后28 d时评价两组实体瘤疗效;观察两组术后综合征各症状持续时间;术后1 d及28 d时,评价两组中医证候积分,采用生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB),采用酶联免疫吸附法检测血清p53、SLC7A11水平。**结果** 两组实体瘤总有效率比较,差异无统计学意义(P>0.05);观察组的术后综合征发热、肝区疼痛、腹胀、黄疸持续时间短于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);与对照组比较,介入术后加用解毒疏肝方治疗的观察组患者术后28 d时的中医证候积分显著降低,差异有统计学意义(P<0.05);与对照组比较,介入术后加用解毒疏肝方治疗的观察组患者术后28 d时的血清ALT、AST水平显著降低,血清ALB水平显著增加,差异有统计学意义(P<0.05);介入术后加用解毒疏肝方治疗的观察组患者术后28 d时的p53水平显著升高,SLC7A11水平显著降低,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 解毒疏肝组方可改善原发性肝癌介入术后综合征并调控p53和SLC7A11表达。

［关键词］ 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞术;介入术后综合征;肿瘤蛋白53;溶质载体家族7成员11

Clinical study of Jiedu Shugan prescription in improving post-interventional syndrome of primary liver cancer and regulating the expression of p53 and SLC7A11

LI Yuanyuan[1], CAO Yujuan[2], WANG Shuang[3], ZHANG Yanfang[1]*
(1. Hepatology Department; 2. Hepatology Department; 3. Radiology Department, Cangzhou Third Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061001)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To study the improvement effect of Jiedu Shugan prescription on post-interventional syndrome of primary hepatocellular carcinoma patients and its effect on the expression of tumor protein 53 (p53) and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11). **Methods** Patients with primary hepatocellular carcinoma who underwent transarterial chemoembolization at the Third Hospital of Cangzhou City from February 2021 to August 2023 were randomly assigned to either the control group (received conventional treatment, n=60) or the observation group (received conventional treatment combined with Jiedu Shugan prescription, n=60). The therapeutic efficacy of solid tumors in both groups were assessed 28 days post-operation. The duration of postoperative syndrome symptoms in both groups was also recorded. TCM syndrome scores evaluated at one day and 28 days after surgery for both groups. Additionally, serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin (ALB) were measured using a biochemical analyzer, while levels of p53 and SLC7A11 were determined via enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The comparison of the total effective rate of solid tumors between the two groups showed that the difference was not statistically significant (P>0.05). The duration of postoperative syndrome fever, liver pain, abdominal distension, and jaundice in the observation group was shorter than in the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). Compared to the control group, the TCM syndrome score of patients in the observation

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2020527)
作者单位:1.沧州市第三医院肝病五科,河北,沧州 061001
2.沧州市第三医院肝病一科,河北,沧州 061001
3.沧州市第三医院放射科,河北,沧州 061001
*通信作者:张彦芳, E-mail:13513177051@163.com

group treated with the Jiedu Shugan prescription after interventional surgery was significantly reduced 28 days after the operation, and the difference was statistically significant (P<0.05). Additionally, the levels of serum ALT and AST in the observation group treated with the Jiedu Shugan prescription after interventional surgery significantly decreased, while the level of serum ALB was significantly increased 28 days after the operation, and the differences were statistically significant (P<0.05). Furthermore, the p53 level of patients treated with the Jiedu Shugan prescription after interventional surgery was significantly increased, and the SLC7A11 level was significantly decreased 28 days after the operation, and the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** The Jiedu Shugan prescription improves the post-interventional syndrome of primary hepatocellular carcinoma and regulates the expression of p53 and SLC7A11.

[**KEY WORDS**] Primary hepatocellular carcinoma; Transarterial chemoembolization; Post-interventional syndrome; Tumor protein 53; Solute Carrier Family 7 Member 11

原发性肝癌是恶性程度较高的消化系统恶性肿瘤，严重威胁国民的生命健康。肝动脉化疗栓塞术是原发性肝癌常用的介入手段之一，能够有效杀伤癌细胞、缩小肿瘤病灶并控制病情、延长生存时间[1-2]。但是，介入术后患者会出现以发热、肝区疼痛、腹胀等临床症状为特征的介入术后综合征，增加患者痛苦、影响术后康复[3]。因此，针对介入术后综合征进行防治在肝癌临床治疗中具有重要意义。西医防治介入术后综合征的方法是止痛、护肝、退热等对症处理，但效果并不尽如人意。近些年，中医方剂在恶性肿瘤治疗中的价值备受关注，中医认为肝癌介入术后综合征的发生与外来毒邪引起的肝失疏泄、脾失健运、胃失和降有关，进行解毒疏肝能够针对中医病机发挥治疗作用[4-5]。相关的基础研究显示，解毒疏肝的中药方通过调控肿瘤蛋白53（tumor protein 53，p53）/溶质载体家族7成员11（Solute Carrier Family 7 Member 11，SLC7A11）通路调控发挥肝癌细胞的杀伤作用[6]，但该方剂在肝癌介入术后综合征中的改善作用及可能机制仍有待深入探索。因此，本研究对解毒疏肝组方改善原发性肝癌介入术后综合征的作用及对p53和SLC7A11表达的影响展开分析。

1　资料与方法

1.1　一般资料

对2021年2月至2023年8月符合纳入和排除标准的120例原发性肝癌患者进行研究。纳入标准：①符合原发性肝癌的诊断标准[7]；②拟行肝动脉化疗栓塞术；③术前卡氏功能状态量表评分≥60分；④预期生存时间≥3月；⑤术前肝功能Child-Pugh分级A~B级。排除标准：①既往接受过介入治疗；②既往有其他恶性肿瘤病史；③合并心肺肾功能不全；④对本研究使用药物过敏的患者。研究经沧州市第三医院伦理委员会批准，入组患者签署知情同意书。

120例原发性肝癌患者随机分为对照组（术后进行常规治疗，n=60）和观察组（术后进行常规治疗联合解毒疏肝组方治疗，n=60）。观察组中男42例、女性18例，年龄（62.33±8.51）岁，体质量指数（22.58±3.94）kg/m^2，卡氏评分（66.79±8.19）分，肝癌分期Ⅱ期21例、Ⅲ期39例；对照组中男44例、女16例，年龄（61.95±8.22）岁，体质量指数（22.19±3.88）kg/m^2，卡氏评分（67.14±8.04）分，肝癌分期Ⅱ期19例、Ⅲ期41例。观察组和对照组性别、年龄、体质量指数、卡氏评分、肝癌分期的比较，差异无统计学意义（P>0.05）。

1.2　治疗方法

两组均由同一组医生完成介入治疗，术后进行常规营养支持并给予护肝、退热、镇痛、抗感染、保护胃黏膜等药物。观察组在术后常规治疗的基础上给予解毒疏肝组方治疗，组方如下：元胡、香附、栀子、姜半夏各9 g，白花蛇舌草、滑石各18 g，甘草3 g，姜竹茹、枳壳、陈皮、青蒿、黄芩、柴胡各12 g，水煎取药汁300 mL，每日1剂，分2次服用，共治疗4周。

1.3　观察指标

1.3.1　综合疗效

术后28 d时进行上腹部CT检查并评估实体瘤疗效[7]，计算治疗总有效率=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。

1.3.2　术后综合征的症状

每日评估术后综合征的症状，包括发热、肝区疼痛、腹胀、黄疸，记录各症状持续时间。

1.3.3　中医证候积分

术后1 d和术后28 d时，对患者的中医主症肝区疼痛、发热、恶心、呕吐以及中医次症腹胀、腹泻进行评价，主症的得分由轻至重为0、2、4、6分，次症的得分由轻至重为0、1、2、3分。主症得分与次症得分之和为中医证候积分[8]。

1.3.4　血清生化指标

术后1 d和术后28 d时，空腹状态下采集静脉血3 mL，采用全自动生化分析仪检测白蛋白（ALB）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transami-nase，AST）。

1.3.5　外周血p53和SLC7A11

术后1 d和术后28 d时，空腹状态下采集静脉血3 mL，分别采用人p53酶联免疫吸附法试剂盒（货号CB10185-Hu，上海科艾博生物技术有限公司）和人SLC7A11酶联免疫吸附法试剂盒（货号CB20748-Hu，上海科艾博生物技术有限公司）检测p53和SLC7A11水平。

1.4　统计学处理

采用SPSS25.0软件进行统计学处理，计数资料采用n（%）表示，采用χ^2检验；符合正态分布的计量资料使用（$\bar{x}\pm s$）表示，采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后28 d时的实体瘤疗效比较

术后28 d时，观察组的总有效率高于对照组差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1 两组实体瘤疗效比较［n(%)］

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率
观察组	60	11	20	12	17	43(71.67)
对照组	60	10	21	9	20	40(66.67)
χ^2值						0.352
P值						0.553

2.2 两组术后综合征各症状持续时间比较

观察组患者术后综合征的发热、肝区疼痛、腹胀、黄疸持续时间均较对照组缩短，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2 两组术后发热、肝区疼痛、腹胀、黄疸持续时间比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	发热持续时间(d)	肝区疼痛持续时间(d)	腹胀持续时间(d)	黄疸持续时间(d)
观察组	60	3.10±0.49	4.82±0.64	5.37±0.69	3.04±0.46
对照组	60	3.89±0.54	5.21±0.71	5.88±0.81	3.56±0.53
t值		8.392	3.160	3.713	5.740
P值		<0.001	0.002	<0.001	<0.001

2.3 两组术后1 d和28 d时中医证候积分比较

与对照组比较，介入术后加用解毒疏肝方治疗的观察组患者术后28 d时的中医证候积分显著降低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3 两组术后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	术后1 d	术后28 d
观察组	60	22.50±5.68	10.44±1.65[a]
对照组	60	22.89±5.91	13.75±1.94[a]
t值		0.369	10.067
P值		0.713	<0.001

注：与术后1 d比较，[a]P<0.05

2.4 两组术后生化指标比较

与对照组比较，介入术后加用解毒疏肝方治疗的观察组患者术后28 d时的血清ALT、AST水平显著降低，血清ALB水平显著增加，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

2.5 两组术后血清p53、SLC7A11比较

与对照组比较，介入术后加用解毒疏肝方治疗的观察组患者术后28 d时的p53水平显著升高，SLC7A11水平显著降低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

表5 两组术后血清p53、SLC7A11比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	p53(pg/mL)		ALB(ng/mL)	
		术后1 d	术后28 d	术后1 d	术后28 d
观察组	60	214.41±33.51	276.66±37.69[a]	31.24±4.12	22.35±4.22[a]
对照组	60	209.58±34.12	240.32±41.23[a]	30.88±4.83	26.14±4.84[a]
t值		0.782	5.039	0.439	4.572
P值		0.436	<0.001	0.439	<0.001

注：与术后1 d比较，[a]P<0.05。

3 讨论

肝动脉化疗栓塞术是治疗原发　性肝癌的有效手段，但同时也会引起发热、肝区疼痛、腹胀等不良反应。相关临床研究将肝动脉化疗栓塞术的不良反应统称为介入术后综合征。近些年陆续有临床研究在常规西药药物的基础上使用中医方剂对介入术后综合征进行治疗，相关研究结果显示，中医方剂可显著改善介入术后综合征[9-10]。中医认为原发性肝癌属于“肝积”范畴，发病的中医病机在于气血虚亏基础上发生气、血、湿、热、瘀、毒互结，最终出现肝失疏泄[11-12]。肝动脉化疗栓塞术治疗所使用的化疗药物以及栓塞剂均为外邪，侵犯人体会导致邪毒入侵肝脏、伤气耗阴，进而加重肝失疏泄、引起脾胃运化失调，最终出现介入术后综合征的表现[13]。解毒疏肝组方所用药物具有疏肝理气、和胃健脾、清热解毒的功效，能够针对介入术后综合征的中医病机发挥治疗作用，减轻肝失疏泄、脾胃失调所致的各种临床症状[14]。

本研究介入术后加用解毒疏肝方治疗，对实体瘤疗效的评价显示：两组患者术后28 d时的总有效率比较无显著差异，而介入术后综合征各症状的持续时间明显缩短，表明介入术后加用解毒疏肝组方治疗不仅不会影响介入治疗效果，还能改善介入术后综合征、有利于术后恢复。进一步行中医证候积分的评价以及实验室指标的检测，结果显示：介入术后加用解毒疏肝方治疗的患者术后28 d时的中医证候积分以及ALT、AST、TBIL水平显著降低，ALB水平显著升高，表明解毒疏肝组方在介入术后可改善中医证候、减轻肝损害。以上结果与国内杨元磊的研究[14]结果相似，印证了解毒疏肝组方改善介入术后综合征的作用。

最后，本研究对解毒疏肝组方发挥介入术后综合征改善作用的相关分子机制进行初步探索。蔡晓钧的研究显示疏肝祛瘀解毒方调控p53和SLC7A11的表达，p53是一种抑癌

表4 两组术后生化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)		ALB(g/L)	
		术后1 d	术后28 d	术后1 d	术后28 d	术后1 d	术后28 d	术后1 d	术后28 d
观察组	60	134.58±20.12	54.41±7.61[a]	117.61±18.57	49.59±6.65[a]	40.11±6.64	27.79±4.09[a]	34.41±4.68	39.55±4.47[a]
对照组	60	135.77±19.84	60.84±8.31[a]	119.04±19.24	53.61±7.46[a]	39.84±6.29	30.14±3.58[a]	33.94±5.03	36.34±5.51[a]
t值		0.329	4.420	0.4141	3.116	0.229	3.340	0.535	3.504
P值		0.743	<0.001	0.679	0.002	0.820	0.001	0.593	0.001

注：与术后1 d比较，[a]P<0.05。

蛋白，能够减少SLC7A11表达及谷胱甘肽生成，进而使细胞的抗氧化能力减弱、引起细胞发生氧化损伤[15]。本研究对血清p53和SLC7A11的检测结果显示：介入术后加用解毒疏肝方治疗的患者术后28 d时的p53水平显著升高，SLC7A11水平显著降低，表明解毒疏肝组方对肝癌介入术后p53he SLC7A11的表达具有调控作用，与基础研究中该方剂调控p53/SLC7A11通路的效应一致[16]，提示解毒疏肝组方对介入术后综合征的改善作用可能与调控p53和SLC7A11的表达相关。

综上所述，解毒疏肝组方对原发性肝癌介入术后综合征具有改善作用，同时也对p53和SLC7A11的表达具有调控作用。

参考文献

[1] 吕嘉晖，吴嘉艺，黄晓晓，等. 补救性肝动脉化疗栓塞术在联合肝脏分隔和门静脉结扎的二步肝切除术治疗肝硬化肝癌中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志，2020，19(12)：1332-1335.

[2] Makary MS，Alexander J，Regalado LE，et al. Clinical outcomes of DEB-TACE in locally advanced hepatocellular carcinoma：A 5-year real world experience[J]. PLoS One，2024，19(9)：e0309693.

[3] Roehlen N，Stoehr F，Müller L，et al. Prediction of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and its impact on prognosis[J]. Hepatol Commun，2023，7(10)：e0252.

[4] 俞婷婷，罗毅. 罗毅教授治疗肝癌介入化疗栓塞术后综合征经验撷英[J]. 现代中西医结合杂志，2023，32(5)：643-645+717.

[5] 于倩，王亚华，李辉，等. 理气化痰、和胃利胆法对肝癌动脉栓塞术后细胞免疫和肝功能的影响[J]. 中医学报，2020，35(10)：2231-2235.

[6] 蔡晓钧，杨仁义，王智槟，等. 基于p53/SLC7A11/GPX4通路研究疏肝祛瘀解毒方诱导肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(8)：74-82.

[7] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华外科杂志，2022，60(4)：273-309.

[8] 中华中医药学会肝胆病分会. 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志，2024，40(5)：919-927.

[9] Chen X，Wang P，Yang M，et al. Therapeutic effect of Jianpi Liqi Fang combined with transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and spleen deficiency syndrome[J]. J Tradit Chin Med，2021，41(1)：157-166.

[10] 赵容，李静，严涵，等. 柴胡化积方对原发性肝癌TACE术后综合征外周血炎症因子及bFGF、MMP-9、VEGF水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2023，43(12)：2328-2334.

[11] Gao K，Cao W，He Z，et al. Network medicine analysis for dissecting the therapeutic mechanism of consensus TCM formulae in treating hepatocellular carcinoma with different TCM syndromes[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2024，15(15)：1373054.

[12] Wu Z，Wei C，Wang L，et al. Determining the Traditional Chinese Medicine (TCM) Syndrome with the Best Prognosis of HBV-Related HCC and Exploring the Related Mechanism Using Network Pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，29(2021)：9991533.

[13] 韩明，周军，魏海梁，等. 肝癌经导管动脉化疗栓塞术后栓塞综合征中医治疗进展[J]. 中国中医药信息杂志，2021，28(11)：138-142.

[14] 杨元磊，孙韬，曹玉鹃，等. 自拟解毒疏肝组方对原发性肝癌介入术后综合征的疗效观察[J]. 临床消化病杂志，2022，34(4)：273-277.

[15] Zhang X，Zheng Q，Yue X，et al. ZNF498 promotes hepatocellular carcinogenesis by suppressing p53-mediated apoptosis and ferroptosis via the attenuation of p53 Ser46 phosphorylation[J]. J Exp Clin Cancer Res，2022，41(1)：79.

[16] Yuan X，Wang Y，Jiao S，et al. Identification of SLC7A11-AS1/SLC7A11 pair as a ferroptosis-related therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med，2024，28(13)：e18496.

(上接第1635页)

[6] Eichenfield LF，Stripling S，Fung S，et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis：A Focus on Epidemiology，Pathophysiology，and Treatment in the Pediatric Setting[J]. Paediatr Drugs，2022，24(4)：293-305.

[7] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组，特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志，2020，53(2)：81-88.

[8] Chopra R，Vakharia PP，Sacotte R，et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI)，modified EASI，Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)，objective SCORAD，Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol，2017，177(5)：1316-1321.

[9] 陈文莉，韩大飞，何广卫，等. 基于特应性皮炎严重程度的临床生物标志物研究进展[J]. 中国现代应用药学，2022，39(13)：1762-1766.

[10] 李蕙彤，任鲁宁，王菲，等. IL-18，IL-18BP，IL-18R在特应性皮炎患者外周血B淋巴细胞及单核细胞中的表达[J]. 中国医科大学学报，2024，53(9)：782-787.

[11] 侍姝彤，包军. 25-羟基维生素D与特应性皮炎[J]. 临床皮肤科杂志，2024，53(1)：62-64.

[12] Schuler CF 4th，Tsoi LC，Billi AC，et al. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis[J]. J Invest Dermatol，2024，144(5)：954-968.

[13] 郭明贞，董建红，赵琳，等. 特应性皮炎患儿外周血淋巴细胞亚群分布和血清总IgE水平变化[J]. 山东医药，2024，64(16)：83-85.

[14] 陈曦，王佳宁，孙丹，等. 特应性皮炎患儿血清维生素D水平和补充维生素D疗效的系统评价[J]. 中国医药导报，2023，20(27)：108-112.

[15] 张英，傅巧婷，季文英，等. 上海某区老年特应性皮炎临床特征分析[J]. 中国临床医学，2022，29(2)：224-228.

[16] 张慧娟，朱雅琳. 特应性皮炎发病机制研究进展[J]. 医学综述，2024，30(23)：2839-2843.

·论 著·

老年高血压患者血清NPTX2、Netrin-1水平与认知功能障碍的关系

徐晓辉[1]★ 黄家贵[2] 刘董得[1] 袁露萍[1] 衣火呷莫[1]

［摘 要］ **目的** 探讨老年高血压患者血清神经元五聚蛋白2(NPTX2)、神经轴突导向因子-1(Netrin-1)水平与认知功能障碍的关系。**方法** 选取2021年1月至2024年6月雅江县人民医院收治的老年高血压患者190例,根据患者认知功能评分结果分入认知功能障碍组和认知功能正常组。收集所有患者临床资料,采用酶联免疫吸附法测定血清NPTX2、Netrin-1水平。应用受试者工作特性(ROC)曲线评价血清NPTX2、Netrin-1对老年高血压患者认知功能障碍的预测价值。采用多因素logistic回归分析探讨老年高血压患者认知功能障碍的影响因素。**结果** 认知功能障碍组血清NPTX2、Netrin-1低于认知功能正常组,差异有统计学意义(P<0.05)。血清NPTX2、Netrin-1两者联合预测老年高血压患者认知功能障碍的AUC为0.842。认知功能障碍组患者年龄≥70岁的人数占比和BMI、高血压病程均高于认知功能正常组,受教育年限低于认知功能正常组,差异有统计学意义(P<0.05)。多因素分析显示,年龄≥70岁,血清NPTX2<62.76 ng/mL,血清Netrin-1<315.60 pg/mL是老年高血压患者认知功能障碍的影响因素(P<0.05)。**结论** 老年高血压患者血清NPTX2和Netrin-1水平降低,两指标与患者认知功能损害密切相关,联合检测有望成为预测认知功能障碍的血清学指标。

［关键词］ 高血压;认知功能障碍;神经元五聚蛋白2;神经轴突导向因子-1

Relationship between serum NPTX2, Netrin-1 levels and cognitive dysfunction in elderly patients with hypertension

XU Xiaohui[1]★, HUANG Jiagui[2], LIU Dongde[1], YUAN Luping[1], YIHUO Gamo[1]
(1. Department of Emergency, Yajiang County People's Hospital, Yajiang, Sichuan, China, 627450; 2. Department of Neurology, Yibin Second People's Hospital, Yibin, Sichuan, China, 644000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the relationship between serum levels of neuronal pentamerin 2 (NPTX2), neuronal axon-directing factor-1 (Netrin-1) and cognitive dysfunction in elderly cases with hypertension. **Methods** 90 elderly hypertensive patients admitted to our hospital from January 2021 to June 2024 were selected. They were divided into two groups: a cognitive dysfunction group and a normal cognitive function group based on cognitive function scores. Clinical data for all patients were collected, and serum levels of NPTX2 and Netrin-1 were measured using ELISA. The predictive capability of serum NPTX2 and Netrin-1 for cognitive dysfunction in elderly hypertension patients was assessed using ROC analysis. Additionally, potential factors influencing cognitive dysfunction in elderly hypertension patients were investigated through multivariate logistic regression. **Results** The serum levels of NPTX2 and Netrin-1 in the cognitive impairment group were lower than those in the normal cognitive function group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The AUC of serum NPTX2, Netrin-1, and their combination in predicting cognitive dysfunction in elderly individuals with hypertension were, respectively. The proportion of patients aged ≥70 years old, BMI, and hypertension duration in the cognitive dysfunction group were higher than those in the normal cognitive function group. The years of education were lower in the cognitive dysfunction group, and the difference was statistically significant (P<0.05). Multivariate analysis showed that: Age ≥70 years, serum NPTX2 <62.76 ng/mL, and serum Netrin-1<315.60 pg/mL were influential factors for cognitive dysfunction in elderly individuals with hypertension (P<0.05). **Conclusion** The levels of NPTX2 and Netrin-1 in the serum of elderly hypertensive patients de-

基金项目:四川省医学科研课题(S17079)
作者单位:1. 雅江县人民医院急诊科,四川,雅江 627450
2. 宜宾市第二人民医院神经内科,四川,宜宾 644000
★通信作者:徐晓辉, E-mail:18283631052@163.com

creased, and these two indicators are closely associated with cognitive impairment in patients. The combined detection of these indicators is expected to serve as a serological marker for predicting cognitive dysfunction.

［**KEY WORDS**］ Hypertension; Cognitive dysfunction; NPTX2; Netrin-1

高血压是老年人群最常见的慢性疾病，其引发的脑血流动力学异常和血管内皮损伤会导致大脑结构和功能发生变化，影响患者记忆力、注意力、执行功能等认知功能[1]。研究表明，约30%的高血压患者伴随不同程度认知功能损害，但其分子机制尚未完全阐明[2]。因此，寻找可早期预警高血压认知障碍的血清生物标志物具有重要临床意义。神经元五聚蛋白2（recombinant neuronal pentraxin II，NPTX2）是突触可塑性的关键调控因子，通过促进AMPA受体聚集维持神经网络稳定性。在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中，NPTX2降低可导致突触丢失和神经网络解体，与记忆编码障碍密切相关[3]。神经轴突导向因子-1（Netrin-1）是一种轴突导向分子，近年在成人大脑中的作用逐渐引起关注[4]。已有研究提出，NPTX2和Netrin-1的减少可能与突触功能障碍和认知衰退有关[5-6]。而高血压慢性脑低灌注可能通过氧化应激及血管内皮损伤途径调控上述蛋白水平。本研究主要探讨老年高血压患者血清NPTX2、Netrin-1水平与认知功能障碍的关系，以期为预防和治疗老年高血压患者认知障碍提供新的思路，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2021年1月至2024年6月雅江县人民医院收治的老年高血压患者190例，其中男性患者98例，女性患者92例。纳入标准：①符合高血压诊断标准[7]；②年龄60~80岁；③临床数据完整；④患者或家属知情同意本研究，院医学伦理委员审核批准本研究。排除标准：①合并恶性肿瘤者；②严重肝肾功能不全者；③既往有脑血管病病史者；④有抑郁症史；⑤继发性高血压者；⑥严重视力、听力障碍及肢体活动障碍者；⑦吸毒史；⑧酗酒史。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集

收集190例患者的临床资料，包括：年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、性别、高血压病程、婚姻情况、受教育年限、空腹血糖、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、是否合并糖尿病、是否合并冠心病、吸烟史、饮酒史等。

1.2.2　血清NPTX2、Netrin-1水平检测

入院48 h内，采集所有患者空腹静脉血2 mL，置于室温静置30 min后，以离心半径15 cm，3 000 r/min离心15 min，留取上清液并保存于−80℃待测。采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定血清NPTX2和Netrin-1水平，具体操作严格参照试剂盒说明书（NPTX2检测试剂盒：武汉天正源生物科技有限公司；Netrin-1试剂盒：上海创祥生物科技有限公司）。

1.2.3　认知功能障碍判定标准及分组

所有患者入院时，均采用简易智力状况量表（MMSE）评分[8]进行认知功能障碍评估。具体标准：MMSE评分总分30分，包括定向力（10分）、注意力和计算力（5分）、记忆力（3分）、语言能力（9分）、回忆能力（3分），评分越低说明患者认知功能障碍越严重。其中大学及以上患者<23分、初中或高中患者<22分、小学及以下患者<20分分入认知功能障碍组，其余患者分入认知功能正常组。

1.3　统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件分析数据，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，行t检验；计数资料以n（%）表示，行χ^2检验。绘制受试者工作特性（ROC）曲线评价血清NPTX2、Netrin-1对老年高血压患者认知功能障碍的预测价值。采用多因素logistic回归分析探讨老年高血压患者认知功能障碍的影响因素，P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组血清NPTX2、Netrin-1水平比较

根据患者入院时认知功能评分结果分组，认知功能正常组共计161例，认知功能障碍组共计29例。认知功能障碍组血清NPTX2、Netrin-1低于认知功能正常组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1　两组血清NPTX2、Netrin-1水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NPTX2（ng/mL）	Netrin-1（pg/mL）
认知功能正常组	161	86.95±13.04	398.21±79.64
认知功能障碍组	29	45.27±6.33	264.94±47.68
t值		16.832	8.723
P值		<0.001	<0.001

2.2　血清NPTX2、Netrin-1对老年高血压患者认知功能障碍的预测价值

血清NPTX2、Netrin-1及两者联合预测老年高血压患者认知功能障碍的AUC（95%*CI*）分别为0.842（0.797~0.892）、0.736（0.691~0.786）、0.919（0.874~0.969）。见表2、图1。

表2　血清NPTX2、Netrin-1对老年高血压患者认知功能障碍的预测价值

检测指标	AUC	95% *CI*	截点值	特异度	灵敏度
NPTX2	0.842	0.797~0.892	62.76ng/mL	0.671	0.897
Netrin-1	0.736	0.691~0.786	315.60pg/mL	0.584	0.897
NPTX2+Netrin-1	0.919	0.874~0.969		0.870	0.862

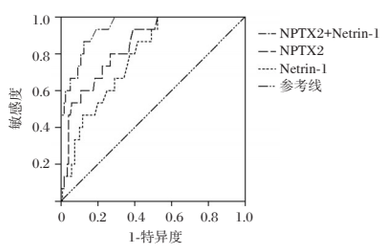


图1　ROC曲线

2.3 老年高血压患者认知功能障碍的单因素分析

认知功能障碍组患者年龄≥70岁的人数占比和BMI、高血压病程均高于认知功能正常组，受教育年限低于认知功能正常组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3 老年高血压患者认知功能障碍的单因素分析

[$(\bar{x}\pm s)$，n(%)]

指标		认知功能正常组（n=161）	认知功能障碍组（n=29）	t/χ^2值	P值
年龄				6.203	0.013
<70岁		67(41.61)	5(17.24)		
≥70岁		94(58.39)	24(82.76)		
BMI(kg/m^2)		23.15±2.64	25.39±3.01	4.115	<0.001
性别	男	84(52.17)	16(55.17)	0.089	0.766
	女	77(47.83)	13(44.83)		
高血压病程(年)		15.75±3.93	18.56±4.30	3.494	0.001
婚姻情况	已婚	128(79.50)	20(68.97)	1.585	0.208
	离异丧偶	33(20.50)	9(31.03)		
受教育年限		9.72±2.43	7.03±1.41	5.781	<0.001
空腹血糖(mmol/L)		5.46±1.91	5.87±1.82	1.071	0.285
收缩压(mmHg)		155.42±22.46	156.92±23.18	0.329	0.742
舒张压(mmHg)		80.50±10.25	79.65±11.19	0.405	0.686
总胆固醇(mmol/L)		4.92±0.85	5.13±0.79	1.237	0.218
甘油三酯(mmol/L)		1.94±0.56	1.93±0.54	0.089	0.929
合并糖尿病	有	31(19.25)	8(27.59)	1.046	0.307
	无	130(80.75)	21(72.41)		
合并冠心病	有	65(40.37)	16(55.17)	2.201	0.138
	无	96(59.63)	13(44.83)		
吸烟史	有	37(22.98)	8(27.59)	0.288	0.591
	无	124(77.02)	21(72.41)		
饮酒史	有	19(11.80)	3(10.34)	0.008	0.821
	无	142(88.20)	26(89.66)		

2.4 老年高血压患者认知功能障碍的多因素分析

以老年高血压患者是否认知功能障碍作为因变量（否=0、是=1），将单因素分析筛选出有意义的指标及血清NPTX2、Netrin-1作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析，结果显示：年龄≥70岁，血清NPTX2<62.76 ng/mL，血清Netrin-1<315.60 pg/mL是老年高血压患者认知功能障碍的影响因素（P<0.05）。见表4。

3 讨论

对于在老年人群而言，高血压不仅是心血管事件的主要危险因素，而且与多种神经精神疾病的发生和发展密切相关。有研究报道称，高血压患者的认知损害高于普通人群，其中执行功能和语义记忆是受影响最大的认知领域[9]。因此，寻找有效预测和评估老年高血压患者认知功能障碍的血清学指标，对于早期干预和预防具有重要意义。

高血压和认知功能障碍在病理生理机制上存在诸多共同点，高血压患者常伴有血管病变、炎症反应、氧化应激和神经元损伤等病理改变，这些同样也是认知功能障碍的重要病理基础[10]。NPTX2作为神经元pentraxin蛋白家族的一员，主要参与突触可塑性和神经元信号传递。在健康大脑中，NPTX2有助于维持突触功能和神经网络的稳定性。既往研究表明，精神分裂症患者神经系统的海马、大脑皮层和小脑中NPTX2表达降低，推测NPTX2通过适应性增强电路抑制，在维持兴奋性稳态中发挥重要作用[11]。Netrin-1则参与神经元的存活和分化，并在突触形成和神经网络的可塑性方面发挥关键作用。研究还发现，Netrin-1可抑制神经炎症反应，支持血脑屏障的完整性，减轻神经元细胞凋亡[12]。

本研究发现，认知功能障碍组血清NPTX2、Netrin-1低于认知功能正常组。分析其原因，大脑血管病变是老年高血压患者的一个重要病理特征。高血压导致的脑血管损伤可以引起慢性脑供血不足，而这种供血不足又会影响神经元的代谢和功能。慢性缺血状态首先可能会导致神经元能量代谢障碍，尤其是线粒体功能受损，从而影响NPTX2和Netrin-1的合成和分泌。线粒体是细胞的能量工厂，其功能障碍会导致腺苷三磷酸的生成减少，从而影响蛋白质合成所需的能量供应[13]。既往研究也显示，NPTX2和Netrin-1的合成和分泌需要足够的能量支持，而慢性缺血状态可能导致这些过程中断[14-15]。慢性缺血还可能引发神经元内的氧化应激反应，进一步损害细胞内的蛋白质合成途径。氧化应激会导致细胞内自由基生成增多，损伤DNA、蛋白质和脂质，从而影响NPTX2和Netrin-1的稳定性。除此之外，高血压患者常伴有持续的低度炎症状态，炎症反应可导致血脑屏障破坏，使血液中的有害因子进入大脑，进一步损害神经元和突触结构，这可能也是认知功能障碍组患者NPTX2和Netrin-1水平降低的一个重要因素。

进一步ROC曲线结果提示两者联合检测预测老年高血压患者认知功能障碍的准确性更高。多因素分析显示，年龄≥70岁、血清NPTX2<62.76 ng/mL、血清Netrin-1<315.60 pg/mL是老年高血压患者认知功能障碍的影响因素，提示在临床管理中需要更加重视高龄患者的认知功能保护。

综上所述，老年高血压患者血清NPTX2和Netrin-1水平降低与患者认知功能损害密切相关，两者联合检测有望成为预测其认知功能障碍的血清学指标。未来可在多中心队列中验证两指标对轻度认知损害的预测阈值，并整合血液生物标志物与脑影像特征构建多模态预警模型，推动精准干预体系的建立。

表4 老年高血压患者认知功能障碍的多因素分析

变量	赋值	β值	SE值	$Wald\ \chi^2$值	OR(95% CI)	P值
年龄	<70岁=0；≥70岁=1	0.873	0.325	7.215	2.394(1.266~4.527)	0.007
NPTX2	≥62.76 ng/mL=0；<62.76 ng/mL=1	1.253	0.308	16.550	3.501(1.914~6.402)	<0.001
Netrin-1	≥315.60 pg/mL=0；<315.60 pg/mL=1	1.298	0.350	13.754	3.662(1.844~7.272)	<0.001

（下转第1646页）

·论　著·

老年慢性心力衰竭患者并发肺部感染与*TGF-β1/Smads*信号通路相关分子表达的关系

宋金玉[1]　霍红秋[2*]　杨静[3]　冯宝静[1]　崔凯[2]

［摘　要］ **目的**　探究老年慢性心力衰竭患者并发肺部感染与转化生长因子β1（*TGF-β1*）/*Smads*信号通路相关分子表达的关系。**方法**　选取2023年2月至2025年2月于开滦总医院治疗的慢性心力衰竭并发肺部感染患者114例为感染组，其中纽约心脏病协会（NYHA）心功能分级Ⅰ~Ⅱ级46例（Ⅰ~Ⅱ级组），Ⅲ~Ⅳ级68例（Ⅲ~Ⅳ级组）；并募集同期未发生肺部感染的慢性心力衰竭患者100例为无感染组。比较各组心功能［心肌肌钙蛋白Ⅰ（cTnⅠ）、N端脑钠肽元（NT-proBNP）］、炎症因子［白细胞介素（IL-6、IL-8）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）］及*TGF-β1/Smads*信号通路*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平，采用*Pearson*法分析*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平与心功能、炎症因子水平的相关性。**结果**　感染组患者cTnⅠ、NT-proBNP、IL-6、IL-8、TNF-α、*TGF-β1*及*Smad3* mRNA水平高于无感染组，*Smad7* mRNA水平低于无感染组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；对于并发肺部感染的慢性心力衰竭患者，Ⅰ~Ⅱ级组*TGF-β1*、*Smad3* mRNA水平低于Ⅲ~Ⅳ级组，*Smad7* mRNA水平高于Ⅲ~Ⅳ级组（*P*<0.05）；相关性分析显示，*TGF-β1*、*Smad3* mRNA水平分别与cTnⅠ、NT-proBNP、IL-6、IL-8及TNF-α呈正相关（*P*<0.05），*Smad7* mRNA水平分别与cTnⅠ、NT-proBNP、IL-6、IL-8及TNF-α呈负相关（*P*<0.05）。**结论**　老年慢性心力衰竭并发肺部感染后*TGF-β1*、*Smad3* mRNA升高、*Smad7* mRNA降低，三指标水平与患者心功能、炎症因子水平显著相关。

［关键词］ 慢性心力衰竭；*TGF-β1*；*Smads*；心功能；炎症因子

Relationship between lung infection and *TGF-β1/Smads* signaling pathway-related molecules in elderly patients with chronic heart failure

SONG Jinyu[1], HUO Hongqiu[2*], YANG Jing[3], FENG Baojing[1], CUI Kai[2]
(1. Second Ward of Respiratory and Critical Care Medicine Department, 2. First Ward of Cardiovasology Department, 3. Cardiovascular Laboratory, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To explore the relationship between lung infection and transforming growth factor β1 (*TGF-β1*)/*Smads* signaling pathway-related molecules in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods**　A total of 114 patients with lung infection complicated by CHF at Kailuan General Hospital were enrolled in the infection group between February 2023 and February 2025. Based on the cardiac function grading according to the New York Heart Association (NYHA), there were 46 cases at grade Ⅰ~Ⅱ (grade Ⅰ~Ⅱ group) and 68 cases at grade Ⅲ~Ⅳ (grade Ⅲ~Ⅳ group). Additionally, 100 CHF patients without lung infections during the same period were enrolled as the non-infection group. The cardiac function markers [cardiac troponin I (cTnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)], inflammatory factors [interleukin (IL-6, IL-8), tumor necrosis factor-α (TNF-α)] and mRNA levels of *TGF-β1/Smads* signaling pathways (*TGF-β1*, *Smad3*, *Smad7*) in different groups were compared. The correlation between the mRNA levels of *TGF-β1*, *Smad3*, and *Smad7* and cardiac function, as well as inflammatory factors was analyzed using *Pearson's correlation coefficient*. **Results**　The levels of cTnI, NT-proBNP, IL-6, IL-8, and TNF-α, mRNA levels of *TGF-β1* and *Smad3* in the infection group were higher than those in the non-infection group, while the mRNA level of *Smad7* was lower in the infection group (*P*<0.05). In patients with lung infection complicated by CHF, the mRNA levels of *TGF-β1* and *Smad3* in grade Ⅰ~Ⅱ group were lower than those in grade Ⅲ~Ⅳ group, while mRNA level of *Smad7* was higher than that in grade Ⅲ~Ⅳ group (*P*<0.05). Correlation analysis showed that

基金项目：河北省医学科学研究课题（20221573）
作者单位：1. 开滦总医院呼吸与危重症医学科二病区，河北，唐山 063000
2. 开滦总医院心血管内科一病区，河北，唐山 063000
3. 开滦总医院心血管实验室，河北，唐山 063000
*通信作者：霍红秋，E-mail：804961525@qq.com

mRNA levels of *TGF-β1* and *Smad3* were positively correlated with the levels of cTnI, NT-proBNP, IL-6, IL-8, and TNF-α (P<0.05), while the mRNA level of *Smad7* was negatively correlated with them (P<0.05). **Conclusion** The mRNA levels of *TGF-β1* and *Smad3* are increased, while the mRNA level of *Smad7* is decreased in elderly patients with lung infections complicated by CHF. All the three indicators are significantly correlated with cardiac function and inflammatory factors.

[**KEY WORDS**] Chronic heart failure; *TGF-β1*; *Smads*; Cardiac function; Inflammatory factor

慢性心力衰竭作为各类心脏疾病进展至终末阶段的综合征，是导致心脏疾病患者死亡的首要原因，严重威胁患者生命健康[1]。流行病学数据显示，老年已成为心力衰竭发病的核心人群[2]。老年患者由于心脏泵血功能减弱，肺循环压力升高，大多存在不同程度的肺淤血、水肿，加之整体免疫力降低，使得肺部更容易受到病原体的侵袭，是肺部感染的高危人群[3]。肺部感染不仅可加重老年慢性心力衰竭患者病情，还严重影响其心功能，故积极防控肺部感染对改善此类患者的预后十分重要[4]。研究显示，心肌纤维化贯穿心脏损伤的始终，是心力衰竭极为重要的病理生理过程[5]。转化生长因子β1（transforming growth factor β1，*TGF-β1*）/*Smads*信号通路在维持内环境稳定方面发挥重要作用，可参与心肌纤维化过程的调控[6]。本研究将分析老年慢性心力衰竭患者并发肺部感染与*TGF-β1/Smads*信号通路相关分子表达的关系，以期为此类患者的临床诊治提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年2月至2025年2月开滦总医院慢性心力衰竭并发肺部感染患者114例，纳入标准：①符合心力衰竭的诊断[7]；②符合肺部感染的诊断[8]；③年龄60~80岁；④患者及家属签署知情同意书。排除标准：①合并其他肺部疾病，或因肺部疾病引起肺部感染；②严重肝肾功能障碍；③合并恶性肿瘤、代谢疾病；④既往精神病史。将114例慢性心力衰竭并发肺部感染患者纳入感染组，其中男性64例，女性50例；平均年龄（68.53±4.15）岁；吸烟史36例，饮酒史44例；美国纽约心脏病协会（NYHA）心功能分级：Ⅰ级6例，Ⅱ级40例，Ⅲ级46例，Ⅳ级22例。募集同期未发生肺部感染的慢性心力衰竭患者100例为无感染组，纳入标准：①符合心力衰竭的诊断[7]；②未发生肺部感染；③年龄60~80岁；④患者及家属签署知情同意书。排除标准同上，其中男性58例，女性42例；平均年龄（69.26±4.68）岁；吸烟史28例，饮酒史33例；NYHA分级：Ⅰ级11例，Ⅱ级36例，Ⅲ级41例，Ⅳ级12例。两组基线资料比较差异无统计学意义（P>0.05）。本研究已通过开滦总医院伦理委员会审批。

1.2 心功能分级分组

参照NYHA心功能分级[9]，对慢性心力衰竭并发肺部感染患者进行分组，将Ⅰ~Ⅱ级患者纳入Ⅰ~Ⅱ级组，Ⅲ~Ⅳ级者纳入Ⅲ~Ⅳ级组，分别有46例和68例。

1.3 方法

1.3.1 心功能指标检测

患者入组后采集空腹肘部静脉血3 mL，以3 000 r/m离心10 min，离心半径为15 cm，分离血清，采用BS-600型全自动生化分析仪（深圳迈瑞生物公司）检测血清心肌肌钙蛋白Ⅰ（cardiac troponinⅠ，cTnⅠ），采用化学发光法检测N端脑钠肽元（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）水平，试剂盒购自天津博奥赛斯生物公司。

1.3.2 血清炎症因子水平检测

采集患者空腹肘部静脉血3 mL，以3 000 r/m离心10 min，离心半径为15 cm，分离血清，采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-8、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），试剂盒购自上海西唐生物公司。

1.3.3 实时荧光定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）检测TGF-β1/Smads信号通路表达

采集患者空腹肘部静脉血2 mL，抗凝血处理，添加Trizol试剂（美国Sigma）提取总RNA，经反转录试剂盒（加拿大Fermentas）合成cDNA模板链，再添加荧光染料（美国Invitrogen）、各基因引物进行PCR扩增，*TGF-β1*上游引物GTGTGGAGCAACATGTGGACTCTA，下游引物TTGGTTCAGCCACTGCCGTA；*Smad3*上游引物GTCAACAAGTGGTGGGGTGCCA，下游引物GACTGGGTGTTTTCGATGCAA；*Smad7*上游引物AATGTTTTAAAGCGTAGCTAGAA，下游引物ACGCGCGCGCTTTAGCTAAGCTC；甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，*GAPDH*）上游引物AGAAGGCTGGGGCTCATTTG，下游引物AGGGGCCATCCACAGTCTTC。扩增参数：95℃预变性3 min；95℃变性15 s，58℃退火30 s，共38个循环。以GAPDH为内参，应用$2^{-\Delta\Delta Ct}$公式计算*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据，正态计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验；等级资料的比较采用秩和检验；相关性分析采用*Pearson*相关性分析法。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心功能指标水平的比较

感染组患者cTnⅠ和NT-proBNP水平高于无感染组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

2.2 两组炎症因子水平的比较

感染组患者IL-6、IL-8及TNF-α水平高于无感染组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.3 两组*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平的比较

感染组患者*TGF-β1*、*Smad3* mRNA水平高于无感染组，

表1　两组心功能指标水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	*n*	cTnⅠ（μg/mL）	NT-proBNP（μg/L）
感染组	114	43.24±10.48	12.27±3.52
无感染组	100	29.53±9.53	9.56±2.31
*t*值		9.959	6.558
*P*值		<0.001	<0.001

表2　两组炎症因子水平的比较［分，（$\bar{x}\pm s$）］

组别	*n*	IL-6（ng/L）	IL-8（ng/L）	TNF-α（ng/L）
感染组	114	68.71±10.39	21.63±4.57	36.29±7.21
无感染组	100	45.69±8.23	9.54±1.60	28.54±5.84
*t*值		17.793	25.132	8.563
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001

Smad7 mRNA水平低于无感染组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表3。

表3　两组*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	*n*	*TGF-β1* mRNA	*Smad3* mRNA	*Smad7* mRNA
感染组	114	3.64±0.48	3.16±0.44	1.13±0.22
无感染组	100	1.25±0.21	2.52±0.26	1.64±0.28
*t*值		46.065	12.725	14.900
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4　不同心功能分级慢性心力衰竭患者TGF-β1、Smad3、Smad7 mRNA水平的比较

Ⅰ~Ⅱ级组*TGF-β1*、*Smad3* mRNA水平低于Ⅲ~Ⅳ级组，*Smad7* mRNA水平高于Ⅲ~Ⅳ级组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表4。

表4　不同心功能分级慢性心力衰竭患者*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	*n*	*TGF-β1* mRNA	*Smad3* mRNA	*Smad7* mRNA
Ⅰ~Ⅱ级组	46	3.26±0.37	2.77±0.40	1.42±0.25
Ⅲ~Ⅳ级组	68	3.90±0.49	3.42±0.47	0.93±0.16
*t*值		7.522	7.682	12.766
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5　*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平与心功能、炎症因子水平的相关性分析

TGF-β1、*Smad3* mRNA水平分别与cTnⅠ、NT-proBNP、IL-6、IL-8及TNF-α呈正相关（*P*<0.05），*Smad7* mRNA水平分别与cTnⅠ、NT-proBNP、IL-6、IL-8及TNF-α呈负相关（*P*<0.05）。见表5。

表5　*TGF-β1*、*Smad3*、*Smad7* mRNA水平与心功能、炎症因子水平的相关性分析

指标	*TGF-β1* mRNA		*Smad3* mRNA		*Smad7* mRNA	
	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值
cTnⅠ（μg/L）	0.458	<0.001	0.395	0.002	−0.358	0.006
NT-proBNP（μg/L）	0.401	<0.001	0.421	<0.001	−0.375	0.004
IL-6（ng/L）	0.564	<0.001	0.468	<0.001	−0.562	<0.001
IL-8（ng/L）	0.328	0.008	0.493	<0.001	−0.528	<0.001
TNF-α（ng/L）	0.455	<0.001	0.519	<0.001	−0.551	<0.001

3　讨论

研究证实，肺部感染是慢性心力衰竭急性发作的常见诱因[10]。对于老年患者而言，其机体免疫功能随年龄增长呈进行性衰退，呼吸道黏膜纤毛清除能力下降，且常合并多种基础疾病，更易发生肺部感染。随着慢性心力衰竭的疾病进程，心排出量的下降引起肺动脉淤血及肺动脉高压，致使肺部顺应性下降，而老年患者本身肺组织弹性减弱、肺泡扩张能力差的生理特点，进一步加剧了肺部感染风险。因此，针对老年慢性心力衰竭患者开展肺部感染的临床防治，具有重要的临床意义。

TGF-β1是研究最多的细胞外基质调节因子，也是重要的成纤维化因子，可介导Smads信号途径、蛋白激酶C途径等发挥生物学作用，参与肿瘤、自身免疫性疾病、心血管疾病及器官纤维化等病理生理过程。Smads蛋白是TGF-β1下游信号分子，也是TGF-β1唯一的底物，包括受体激活型（如Smad2、3）、通用调节型（Smad4）和抑制型（如Smad6、7）。心肌纤维化是冠心病、心肌梗死、高血压等心脏疾病向心力衰竭进展的必然过程，诸多致心肌纤维化过程中均会产生中介物TGF-β1，体内TGF-β1表达上调，促进Smad2、3磷酸化，增加促纤维化因子的基因转录，而Smad7高表达可阻断TGF-β1介导的心肌纤维化。大量基础研究结果表明，阻滞TGF-β1/Smads信号通路的活化，可减轻心肌纤维化[11]。Ckn等[12]研究显示，末期心力衰竭患者心肌间质纤维化显著，TGF-β1、骨膜蛋白、骨桥蛋白水平明显升高，从患者心脏中分离出来的成纤维细胞中TGF-β1通路异常激活。本研究结果表明，NYHA分级高的患者T*GF-β1*、*Smad3* mRNA水平高，而*Smad7* mRNA水平低，表明上述基因水平还可反映患者病情严重程度。

TGF-β1/Smads信号通路在感染性疾病中的研究已有报道。国内研究显示，肝癌患者术后肺部感染患者血清TGF-β1和TNF-α水平升高，可作为确定诊断的重要标志[13]。本研究发现，相较于无感染的患者，并发肺部感染患者*TGF-β1*、*Smad3* mRNA水平更高，*Smad7* mRNA水平更低，与上述研究结果相符，对于慢性心力衰竭患者来说，并发肺部感染后外周血*TGF-β1*、*Smad3* mRNA升高、*Smad7* mRNA降低。

cTnⅠ、NT-proBNP是反映心力衰竭疾病状态的有效指标。本研究发现，并发肺部感染患者cTnⅠ、NT-proBNP水平明显升高，这与既往文献报道[14]结果一致，结果提示肺部感染会加重慢性心力衰竭患者心肌损伤。肺部感染可激活炎症细胞，释放大量炎症因子，如IL-6、IL-8、TNF-α等，其中IL-6是急性反应期炎症介质，IL-8可趋化、激活中性粒细胞释放炎症介质，TNF-α可刺激IL-6、IL-8等多种炎症因子的释放，加剧炎症反应[15]，这可能是肺部感染对慢性心力衰竭患者不良影响的潜在机制。进一步Pearson相关分析发现，*TGF-β1*、*Smad3* mRNA水平分别与cTnⅠ、NT-proBNP、IL-6、IL-8及TNF-α呈正相关，而*Smad7* mRNA水平分别与上述指标呈负相关，提示*TGF-β1/Smads*信号通路可能参与慢性心力衰竭并发肺部感染的发生发展。

综上所述，老年慢性心力衰竭并发肺部感染后*TGF-β1*、*Smad3* mRNA升高、*Smad7* mRNA降低，三指标水平与患者心功能、炎症因子水平显著相关。

参考文献

[1] 张盛，李佳，刘金成，等. 慢性心力衰竭患者肾素、血管紧张素Ⅱ及BNP变化及其与心功能的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(2)：300-303.

[2] Adamo M，Chioncel O，Pagnesi M，et al. Epidemiology，pathophysiology，diagnosis and management of chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association（HFA）and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions（EAPCI）of the ESC[J]. Eur J Heart Fail，2024，26(1)：18-33.

[3] 梁逸强，芩倩，温志浩，等. 辅酶Ⅰ对缺血性心衰伴肺部感染患者基质金属蛋白酶等的影响[J]. 西北药学杂志，2022，37(6)：105-110.

[4] Yamaguchi K，Konishi M，Kagiyama N，et al. Association of low muscle strength with incident pneumonia in older patients with heart failure[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2024，80(1)：glae266.

[5] Ghazal R，Wang M，Liu D，et al. Cardiac fibrosis in the multi-omics era：implications for heart failure[J]. Circ Res，2025，136(7)：773-802.

[6] Shi Y，Liu C，Yang C，et al. A rat model of metabolic syndrome-related heart failure with preserved ejection fraction phenotype：pathological alterations and possible molecular mechanisms[J]. Front Cardiovasc Med，2023，10：1208370.

[7] 中华医学会心血管病学分会，中国医师协会心血管内科医师分会，中国医师协会心力衰竭专业委员会，等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. 中华心血管病杂志，2024，52(3)：235-275.

[8] 申采玉，王帅，周锐盈，等. 慢性心力衰竭合并肺部感染患者院内死亡风险预测：基于可解释性机器学习方法[J]. 南方医科大学学报，2024，44(6)：1141-1148.

[9] Caraballo C，Desai NR，Mulder H，et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification[J]. J Am Heart Assoc，2019，8(23)：14240-14258.

[10] 任莉霞，贾旭，王志浩，等. 基层医院慢性心力衰竭治疗转归的影响因素研究[J]. 中国全科医学，2021，24(14)：1769-1775.

[11] Ren Y，Wu Y，He W，et al. SMOC2 plays a role in heart failure via regulating TGF-beta1/Smad3 pathway-mediated autophagy[J]. Open Med（Wars），2023，18(1)：20230752.

[12] Ckn A，Elr A，Ma A，et al. Myofibroblast phenotype and reversibility of fibrosis in patients with end-stage heart failure[J]. J Am Coll Cardiol，2019，73(18)：2267-2282.

[13] 陈洋伟，廖成磊，夏丰，等. 肝癌患者术后肺部感染病原菌及TGF-β1/Smads信号通路蛋白和Th17/Treg水平[J]. 中华医院感染学杂志，2024，34(20)：3074-3078.

[14] 顾伟，姚玲玉，郭雪琪，等. 老年慢性心力衰竭合并肺部感染患者IL-6和CRP及PCT水平与心功能及预后的关系[J]. 热带医学杂志，2024，24(4)：509-512.

[15] Tamamura Y，Matsuura M，Shiba S，et al. Effect of comorbid heart failure assessed by plasma B-type natriuretic peptide level on the activities of daily living in patients with hospitalization-associated disability after aspiration pneumonia[J]. Eur Geriatr Med，2024，15(1)：67-72.

（上接第1642页）

参考文献

[1] 胡丽玲，余杰，郑绪莲. 双轨道互动护理联合全程式护理在老年高血压合并急性心力衰竭患者护理中的应用效果[J]. 保健医学研究与实践，2022，19(8)：132-136.

[2] 施勇，谢月萍，张春丽. 老年高血压患者认知功能障碍与ApoA5 IVS3+476G>A基因多态性关系[J]. 分子诊断与治疗杂志，2021，13(7)：1043-1046.

[3] Massa F，Martinuzzo C，Gómez de San José N，et al. Cerebrospinal fluid NPTX2 changes and relationship with regional brain metabolism metrics across mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease[J]. J Neurol，2024，271(4)：1999-2009.

[4] Ahmed G，Shinmyo Y. Multiple Functions of Draxin/Netrin-1 Signaling in the Development of Neural Circuits in the Spinal Cord and the Brain[J]. Front Neuroanat，2021，15：766911.

[5] Shao K，Shan S，Ru W，et al. Association between serum NPTX2 and cognitive function in patients with vascular dementia[J]. Brain Behav，2020，10(10)：e01779.

[6] 甘宇涛，尹祖斌，胡淯清，等. 抑郁症患者血清Galectin-3、Netrin-1、IL-33水平与其认知功能损害的关系[J]. 标记免疫分析与临床，2021，28(4)：617-621.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟(中国)，中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会，等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文)，2024，32(7)：603-700.

[8] Chan DKY，Chen J，Chen RF，et al. Plasma biomarkers inclusive of α-synuclein/amyloid-beta40 ratio strongly correlate with Mini-Mental State Examination score in Parkinson's disease and predict cognitive impairment[J]. J Neurol，2022，269(12)：6377-6385.

[9] Hainsworth AH，Markus HS，Schneider JA. Cerebral Small Vessel Disease，Hypertension，and Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia[J]. Hypertension，2024，81(1)：75-86.

[10] 刘志勇，龙乾发，郭世文. 间充质干细胞来源的细胞外囊泡：治疗创伤性颅脑损伤的新策略[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2024，18(5)：76-79.

[11] Xiao MF，Roh SE，Zhou J，et al. A biomarker-authenticated model of schizophrenia implicating NPTX2 loss of function[J]. Sci Adv，2021，7(48)：eabf6935.

[12] Li K，Wang J，Chen L，et al. Netrin-1 Ameliorates Postoperative Delirium-Like Behavior in Aged Mice by Suppressing Neuroinflammation and Restoring Impaired Blood-Brain Barrier Permeability[J]. Front Mol Neurosci，2022，14：751570.

[13] 周湘忠，杨书凤，李玉捷，等. 线粒体自噬探讨5-Fu心肌毒性及黄芪甲苷的干预机制[J]. 分子诊断与治疗杂志，2023，15(10)：1791-1795.

[14] Wang R，Man Y，Zhou M，et al. Neuropathic pain-induced cognitive dysfunction and down-regulation of neuronal pentraxin 2 in the cortex and hippocampus[J]. Neuroreport，2021，32(3)：274-283.

[15] 宋芳芳，赵高峰. 右美托咪定术前滴鼻对小儿眼科手术后麻醉恢复及躁动和镇静的影响[J]. 感染、炎症、修复，2022，23(3)：162-164.

·论　著·

安徽省滁州地区女性人乳头瘤病毒的流行情况及基因型分布

张茂川　李莉*

［摘　要］ **目的**　了解安徽省滁州地区女性人乳头瘤病毒的流行情况及基因型分布，为制定本地区的宫颈癌筛查计划和HPV疫苗接种策略提供依据。**方法**　纳入2022年1月至2024年11月期间在滁州市第一人民医院接受HPV检测的30 400例女性，采用PCR-反向斑点杂交法定性检测28种HPV基因型。采用SPSS21.0和GraphPad Prism 8统计学处理软件，对数据进行描述性统计分析和组间比较。**结果**　HPV总体感染率为20.35%，呈现随年龄增加的U型曲线变化。感染类型以单一、双重和3重感染为主，多重感染中检出1例11重感染。HPV52、HPV53、HPV16、HPV61和HPV58为该地区主要流行基因型。二价、四价和九价疫苗覆盖的基因型感染率分别为15.76%、20.08%和57.03%。**结论**　滁州地区女性HPV感染率较高，且存在年龄特异性流行率的“U”形变化。主要流行基因型为HPV52、HPV53、HPV16、HPV61和HPV58。九价疫苗仅覆盖部分感染，提示需关注HPV基因型53、61等的预防工作。

［关键词］ 人类乳头瘤病毒；宫颈癌；感染率；基因型

Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among women in Chuzhou, Anhui Province

ZHANG Maochuan, LI Li*

(Department of Laboratory Medicine, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou, Anhui, 239000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To understand the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) among women in Chuzhou, Anhui Province, and to provide a basis for the development of a cervical cancer screening program and HPV vaccination strategy in this region. **Methods**　A total of 30, 400 women who underwent HPV testing at the First People's Hospital of Chuzhou City between January 2022 and November 2024 were included in this study. Twenty-eight HPV genotypes were qualitatively detected using PCR-reverse speckle hybridization. Descriptive statistical analysis and group comparisons were conducted using SPSS 21.0 and GraphPad Prism 8 statistical processing software. **Results**　The overall HPV infection rate was 20.35%, demonstrating a U-shaped curve with increasing age. The types of infection were mainly single, double and triple infections, with one case of 11-fold infection detected among multiple infections. The major prevalent genotypes in the region were HPV52, HPV53, HPV16, HPV61, and HPV58. The infection rates of genotypes covered by bivalent, quadrivalent, and nine-valent vaccines were 15.76%, 20.08% and 57.03%, respectively. **Conclusion**　The prevalence of HPV infection among women in Chuzhou is high, with a U-shaped age-specific prevalence pattern. The main prevalent genotypes were HPV52, HPV53, HPV16, HPV61, and HPV58. The nine-valent vaccine only covered some of the infections, indicating that efforts should be focused on preventing HPV genotypes 53, 61, and others.

［**KEY WORDS**］ Human papillomavirus; Cervical cancer; Infection rate; Genotype

在全球范围内，宫颈癌已成为女性中第四常见癌症和第四癌症死因。根据2020年的数据，全球新发宫颈癌病例约为60.4万例，死亡人数约为34.2万例，其中约88.1%的新发病例和约90%的死亡病例发生在中低收入国家。我国作为人口众多的发展中国家之一，承担了全球18%的宫颈癌发病率和17%的死亡率[1]。人类乳头瘤病毒(Human papillomavirus，HPV)的持续感染是宫颈癌发生的必要条件，大多数(87%~100%)宫颈癌患者HPV检测为阳性[2]。因此，早期筛查高风险HPV感染对预防宫颈癌至关重要。然而，HPV的感染率和基因型分布受到种族背景、地理区域及文化习俗等多重因素的影响，各地区和不同群体间存在显著差异[3]。因此，深入了解特定地区HPV的感染特征，对于制定有效的

作者单位：安徽医科大学附属滁州医院/滁州市第一人民医院检验科，安徽，滁州 239000
*通信作者：李莉，E-mail：2590130350@qq.com

宫颈癌筛查计划和HPV疫苗接种策略具有重要意义。本研究回顾性分析了在本院接受HPV检测的女性数据，旨在揭示该地区HPV感染率及基因型分布，为本地区的宫颈癌筛查和HPV疫苗接种策略的制定提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年1月至2024年11月期间在滁州市第一人民医院进行HPV检测的30 400例女性为研究对象，平均年龄（43.61±12.01）岁，最小14岁，最大95岁。依据年龄分成6组：≤20岁组181名（0.60%），21~30岁组3 980名（13.09%），31~40岁组9 071名（29.84%），41~50岁组8 187名（26.93%），51~60岁组6 725名（22.12%），>60岁组2 256名（7.42%）。纳入标准：滁州地区女性，有性生活史，处于非妊娠状态，处于非月经期。排除标准：子宫切除者，宫颈手术者，盆腔放疗者，妊娠期妇女、资料不完整者。本研究经本院医学伦理委员会批准并豁免患者知情同意。

1.2 标本采集

在进行临床样本采集时，务必严格遵守相关的操作规范。采样前24小时内应避免性生活，前3天内应避免使用任何阴道内药物或进行阴道冲洗。推荐在月经结束后3~7天内进行样本采集，因此时女性生殖道的状态较为适宜，既无经血干扰，也无过多分泌物，便于采样和后续检测。

1.3 仪器和试剂

ABI7500型实时荧光定量PCR仪（美国应用生物）、BSC4800核酸杂交仪（广州和实生物技术有限公司）、TU-10恒温金属浴（上海一恒）、TGL-1850高速冷冻离心机（四川蜀科）。人乳头瘤病毒核酸检测及分型试剂盒（PCR-反向斑点杂交法）均为广州和实生物技术有限公司的产品。

1.4 HPV分型检测方法

HPV基因型的检测主要通过聚合酶链反应（Polymerase Chain Reaction，PCR）和反向斑点杂交技术进行。煮沸法手工提取DNA，采用ABI7500型实时荧光定量PCR仪进行核酸扩增，扩增结束后产物在98℃变性8 min，立即取出置于冰水浴中（2分钟以上），将PCR扩增产物送至核酸杂交区用HS4800核酸杂交仪进行反向斑点杂交。人乳头瘤病毒核酸检测及分型试剂盒可对28种HPV基因型进行定性分型检测。

1.5 统计学方法

使用SPSS 21.0和GraphPad Prism 8统计软件进行数据分析。计数资料以n或（%）表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher's确切概率法。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV感染率

共纳入30 400例，感染HPV为6 185例，HPV总体感染率为20.35%。依据年龄分组后，显示随年龄增加感染率呈U型曲线变化。≤20岁组感染率最高，随后降低，至51~60岁时感染率再次上升，之后保持稳定。见表1。

表1 HPV感染率［n，（%）］

分组	总数	感染数	未感染数	感染率（%）
总体	30 400	6 185	24 215	20.35
≤20	181	66	115	36.46
21~30	3 980	760	3 220	19.10
31~40	9 071	1 591	7 480	17.54
41~50	8 187	1 538	6 649	18.79
51~60	6 725	1 681	5 044	25.00
>60	2 256	549	1 707	24.34

2.2 HPV感染类型分析

共检出HPV感染6 185例，感染类型主要为单一感染（71.43%）、双重感染（19.21%）和3重感染（6.24%），4重及以上感染占（3.12%），多重感染中检出1例11重感染。依年龄分组后，各组感染类型也主要为单一、双重和3重感染。见表2。

2.3 HPV感染基因型分布

共6 185例HPV感染，28种HPV基因型均有检出。前五位HPV基因型分别为HPV52（20.0%）、HPV53（11.7%）、HPV16（11.0%）、HPV61（8.9%）、HPV58（8.3%）。见图1。HPV基因型在不同年龄组中的感染率有波动，在所有年龄组中HPV52型的感染率都是最高的。见图2。

2.4 HPV疫苗覆盖的基因型感染情况

三种疫苗保护的主要基因型为HPV16、HPV18、HPV6、HPV11、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58。其中，二价疫苗保护的基因型占15.76%，四价疫苗保护的基因型占20.08%，九价疫苗保护的基因型占57.03%。见表3。

表2 6 185例HPV阳性感染类型检出情况［n（%）］

分组	总体	≤20	21~30	31~40	41~50	51~60	>60
单一	4 418（71.4）	43（65.2）	537（70.7）	1 198（75.3）	1 197（77.8）	1 108（65.9）	335（61.0）
双重	1 188（19.2）	13（19.7）	145（19.1）	302（19.0）	243（15.8）	365（21.7）	120（21.9）
3重	386（6.2）	4（6.1）	56（7.4）	72（4.5）	70（4.6）	131（7.8）	53（9.7）
4重	111（1.8）	3（4.5）	12（1.6）	14（0.9）	16（1.0）	47（2.8）	19（3.5）
5重	54（0.9）	1（1.5）	8（1.1）	2（0.1）	10（0.7）	23（1.4）	10（1.8）
6重	11（0.2）	0（0.0）	1（0.1）	0（0.0）	1（0.1）	2（0.1）	7（1.3）
7重	9（0.1）	1（1.5）	0（0.0）	3（0.2）	0（0.0）	2（0.1）	3（0.5）
8重	3（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.1）	2（0.1）	0（0.0）
9重	4（0.1）	1（1.5）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.1）	2（0.4）
11重	1（0.0）	0（0.0）	1（0.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

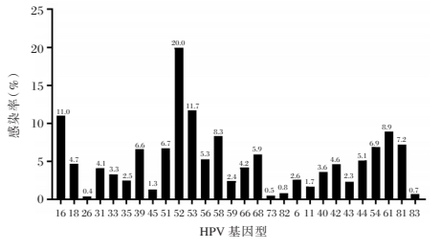


图1　阳性人群HPV基因型分布

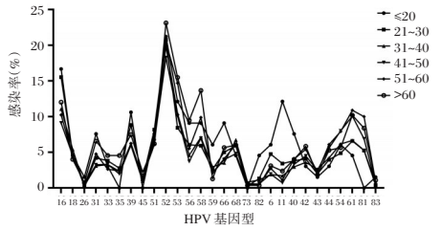


图2　年龄分组HPV基因型分布

3　讨论

HPV感染在宫颈癌的发生与发展中扮演着至关重要的角色。HPV的感染率受多种因素影响，包括地理位置、社会文化特征、经济状况、医疗卫生条件、生活习惯及人口迁移等，这些因素共同作用导致了HPV感染率在不同地区表现出显著差异。既往研究[4-5]表明，我国的HPV流行率介于6.70%至44.50%之间。从2015年至2017年，人类乳头瘤病毒（HPV）的感染率显著下降，从23.35%降至13.71%。然而，在2020年该比率有所回升，上升到18.35%[6]。社会经济的发展状况在这一时期内对HPV感染率的波动起到了关键作用。本研究中，HPV的总体感染率为20.35%，高于北京（12.18%）[7]和武汉（15.33）[8]，但低于吉林（34.40%）[9]，与广州（21.66%）[10]接近。不同地区间HPV感染率的差异可能归因于经济状况、医疗保健水平、性行为模式以及个人防护意识在不同地区存在差异。HPV感染率与年龄呈现出一种U型分布特征，女性在20岁之前的感染率呈现较高水平，之后这一比率逐渐降低，直至绝经期后再次升高。对于20岁以下女性中观察到的较高感染率现象，其背后的原因可能与青春期过早发生性行为、缺乏足够的性安全意识以及伴侣关系不稳定等因素增加了病毒暴露的风险。在中年女性中，HPV感染率呈现下降趋势，这可能是因为这一时期免疫系统功能最为强盛，同时性伴侣关系较为稳定。在50岁以上的女性群体中，HPV感染率的增加或许与年龄增长所伴随的内分泌系统变化、免疫力下降，以及由于不再担忧意外怀孕而忽视采取性行为防护措施等因素相关。这种U型分布模式在不同地区和国家的研究中都有观察到，尽管各地的具体年龄分布与感染率存在差异。成都的一项研究[11]也指出了年轻女性与老年女性感染率呈现双峰趋势的现象。HPV疫苗的普及程度、筛查政策以及性教育的覆盖率等因素，均会影响HPV感染的流行趋势。有研究显示[12]，老年妇女中与HPV相关的癌症发病率持续上升，这进一步强调了通过公共卫生措施应对这一问题的重要性。因此，需提升对20岁以下和50岁以上女性群体在性安全措施、HPV感染预防及宫颈癌等相关知识宣教。HPV感染类型主要为单一感染（71.43%），依年龄分组后，各组感染类型也主要为单一感染，这与北京地区的一项研究一致[13]。多重感染，特别是当感染中包含HPV16型病毒时，可能会触发一系列复杂的生物效应，加速宫颈病变的进程。在多重感染的情况下，其他病原体的存在可能加剧HPV16对宫颈细胞的损伤，加速宫颈病变的进程。

不同地区的HPV基因型分布存在显著差异，了解本地区HPV基因型分布对制定最佳的疫苗保护策略具有重要意义。本研究揭示了滁州地区HPV基因型的分布特征，HPV52、HPV53、HPV16、HPV61和HPV58为该地区的主要流行基因型。在不同年龄组中HPV基因型的感染率有波动，但所有年龄组中HPV52型的感染率都是最高的。这也与中国北方[14]以HPV16为主要基因型，南方[15]以HPV52为主要基因型的地理分布差异报告相一致。不同年龄组基因型流行率的差异可能反映了不同时期的易感性和性行为随时间变化的影响。这些变化可能与社会文化因素、性教育水平、性行为模式以及疫苗接种率有关。根据本研究的数据，HPV九价疫苗仅能覆盖本地区约35.57%的感染，这一数据提示除了九价疫苗覆盖的基因型外，还需关注本地区HPV基因型53、61等的预防工作。

表3　三种疫苗覆盖基因型感染情况（n=6 185）[n(%)]

基因型	HPV16	HPV18	HPV6	HPV11	HPV31	HPV33	HPV45	HPV52	HPV58
检出例数	683	292	163	104	252	203	80	1 238	512
二价疫苗					975(15.76)				
四价疫苗					1 242(20.08)				
九价疫苗					3 527(57.03)				

综上所述，本地区女性人群总体感染率较高，HPV感染的年龄特异性流行率呈现“U”形曲线。以单一感染为主，主要流行的HPV基因型为HPV52、HPV53、HPV16、HPV61、HPV58。九价疫苗虽然覆盖了部分感染，但仍需关注HPV基因型53、61等的预防。本研究为单中心回顾性分析，可能导致样本选择上的偏差，限制了研究结果的外推性，本文通过加大样本量来确保样本的统计效力。本研究是横断面的，这限制了追踪HPV流行率和基因型分布随时间变化的能力，下一步将进行纵向跟踪研究，以追踪未来HPV流行率和基因型分布的变化特点。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

（下转第1653页）

·论 著·

血清甲状腺功能指标、CHOL、TG在妊娠合并甲状腺功能减退症中的应用价值

高武[1]* 谢本钱[2]

［摘 要］ **目的** 分析血清甲状腺功能指标［甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、抗甲状腺球蛋白抗体（TGAb）］、总胆固醇（CHOL）、甘油三酯（TG）在妊娠合并甲状腺功能减退症中的应用价值。**方法** 选取2021年1月至2024年12月芜湖市中西医结合医院（湾沚区总医院）患有甲状腺功能减退症的孕妇并纳入甲减组（n=39），选取同时期甲状腺功能检查正常的孕妇作为正常组（n=67），比较两组一般资料和血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG水平差异；采用*Logistic*回归分析甲状腺功能减退症发生的影响因素。绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG对甲状腺功能减退症的诊断效能。**结果** 甲减组受教育年限低于正常组，妊娠期糖尿病和二手烟暴露占比高于正常组，血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG均水平高于正常组，差异有统计学意义（P<0.05）；*Logistic*回归分析显示，教育年限短、妊娠期糖尿病、二手烟暴露、血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG水平高均为甲状腺功能减退症发生的危险因素（P<0.05）；ROC曲线显示，血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG联合指标对妊娠女性甲状腺功能减退症的曲线下面积分别为0.911，敏感度分别为0.85，特异度为0.84。**结论** 妊娠甲状腺功能减退症患者血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG异常升高，四指标联合检测能够提高对妊娠女性甲状腺功能减退症的诊断价值。

［关键词］ 妊娠合并甲状腺功能减退症；甲状腺功能指标；总胆固醇；甘油三酯

Application value of serum thyroid function indicators, CHOL and TG in pregnancy complicated with hypothyroidism

GAO Wu[1]*, XIE Benqian[2]

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Respiratory Medicine, Wuhu Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine (Bay Islet General Hospital), Wuhu, Anhui, China, 241100)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To analyze the application value of serum thyroid function indicators [thyroid peroxidase antibody (TPOAb), anti-thyroglobulin antibody (TGAb)], total cholesterol (CHOL) and triglyceride (TG) in pregnancy with hypothyroidism. **Methods** Pregnant women diagnosed with hypothyroidism at Wuhu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wanzhi District General Hospital) from January 2021 to December 2024 were included in the hypothyroidism group (n=39). Pregnant women with normal thyroid function during the same period were chosen for the normal control group(n=67). General data and serum levels of TPOAb, TGAb, CHOL, and TG were compared between the two groups. *Logistic* regression analysis was used to identify influencing factors of hypothyroidism. A Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic accuracy of serum TPOAb, TGAb, CHOL, and TG for hypothyroidism. **Results** Among 106 pregnant women, 39 cases (36.79%) who suffered from hypothyroidism were included in the hypothyroidism group, and the remaining 67 cases were included in the normal group. The number of years of education in the hypothyroidism group was significantly shorter than that in the normal group, with the differences being statistically significant (P<0.05). Additionally, the proportions of gestational diabetes mellitus and exposure to second-hand smoke were higher in the hypothyroidism group compared to the normal group (P<0.05). Furthermore, the levels of serum TPOAb, TGAb, CHOL, and TG were also higher in the hypothyroidism group compared to the normal group (P<0.05). Logistic regression analysis showed that in the short education years,

基金项目：安徽省自然科学基金项目（2008085MH243）

作者单位：1. 芜湖市中西医结合医院（湾沚区总医院）妇产科，安徽，芜湖 241100

2. 芜湖市中西医结合医院（湾沚区总医院）呼吸内科，安徽，芜湖 241100

*通信作者：高武，E-mail：gw28617738@163.com

gestational diabetes mellitus, exposure to second-hand smoke, and high levels of serum TPOAb, TGAb, CHOL, and TG were identified as risk factors for hypothyroidism (P<0.05). The ROC curve demonstrated that the areas under the curves for serum TPOAb, TGAb, CHOL, TG, and combined indicators for hypothyroidism in pregnant women were 0.911, respectively. The corresponding sensitivities were 0.85, while the specificities were 0.84 respectively. **Conclusion**　Among pregnant patients with hypothyroidism, serum TPOAb, TGAb, CHOL, and TG levels are abnormally elevated. The combined detection of these four indicators can significantly improve the diagnostic value for hypothyroidism in pregnant women compared to single detection.

[**KEY WORDS**]　Pregnancy with hypothyroidism; Thyroid function indexes; CHOL; TG

显性甲状腺功能减退症表现为促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)升高、低甲状腺素血症;亚临床甲状腺功能减退症为TSH升高、游离甲状腺素(Free Thyroxine, FT4)正常且无临床症状[1-2]。目前甲状腺功能减退症的诊断依赖血清TSH和FT4水平,但孕期生理变化增加检测复杂性。妊娠期甲状腺功能减退症与流产、早产、胎盘早剥、妊娠期糖尿病、妊娠高血压疾病、先兆子痫、宫内生长受限、大于胎龄和低出生体重的风险增加有关[3]。因此,充分筛查和管理孕妇甲状腺功能减退症至关重要。甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid Peroxidase Antibodies, TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TGAb)是常见的甲状腺功能指标[4],且妊娠期脂质状况与甲状腺疾病发病机制存在潜在联系[5]。因此,本研究旨在探讨妊娠早期血清甲状腺功能指标、血脂异常与甲状腺功能减退症之间的联系。

1　资料与方法

1.1　一般资料

将2021年1月至2024年12月芜湖市中西医结合医院(湾沚区总医院)患有甲状腺功能减退症的孕妇纳入甲减组(n=39)。纳入标准:①于本院产科门诊首次建立产检档案的孕妇(孕周小于14周);②单胎妊娠;③年龄在21至35岁之间;④确诊为甲状腺功能减退症。排除标准:①妊娠早期经超声证实的非单胎妊娠;②孕前甲状腺疾病(包括孕前甲状腺功能障碍、甲状腺肿瘤、甲状腺手术、甲状腺炎或甲状腺囊肿);③怀孕前服用影响甲状腺功能的药物(如胺碘酮、三环类抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂和二甲双胍);④有多胎妊娠、流产史或死产史;⑤通过辅助生殖技术实现怀孕。选取同时期甲状腺功能检查正常的孕妇作为正常组(n=67),除纳入标准④外,其余纳入排除标准同甲减组。本研究经芜湖市中西医结合医院(湾沚区总医院)伦理委员会批准通过,并获得孕妇及家属知情同意。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集

收集孕妇一般资料,包括年龄、体质量指数、教育年限、孕周、既往孕次、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、二手烟暴露(通过问卷评估,将在过去一周内平均每日被动吸入他人吸烟产生的烟雾超过15 min定义为"二手烟暴露")等情况。

1.2.2　甲状腺功能减退症诊断标准

在初次产前检查(妊娠6~13^{+6}周)时,在禁食8至10小时后从孕妇身上采集静脉血样本5 mL。使用安图A2000全自动化学发光测定仪进行分析血清TSH和FT4水平。根据美国甲状腺协会2017年的建议[6],孕早期TSH水平的正常临界值上限应通过从孕前TSH值中减去0.5 mIU/L来获得。如果该值未知,则应将4.0 mIU/L视为截止值。由于无法获得孕前TSH水平,本研究将TSH的临界值定为4.0 mIU/L。亚临床甲状腺功能减退被认为是TSH水平为2.5~4.0 μIU/ml,FT4水平正常。在FT4水平降低和TSH水平升高的情况下,认为存在显性甲状腺功能减退。根据甲状腺功能结果,参与者出现显性甲状腺功能减退和亚临床甲状腺功能减退被分为甲减组,表现正常则被分为正常组。

1.2.3　实验室指标检测

所有患者采集空腹静脉外周血样本4 mL,严格遵循标准化离心处理流程(离心速率3 400 r/min,离心半径12.5 cm,持续12 min),经精密分离后提取血清。使用安图A2000全自动化学发光测定仪通过化学发光免疫测定法测定血清TPOAb、TGAb水平。采用贝克曼库尔特全自动生化分析系统AU480检测总胆固醇(Cholesterol, CHOL)、甘油三酯(Triglycerides, TG)水平。

1.3　统计学分析

使用SPSS 26.0统计学软件分析数据,计量资料均符合正态分布,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。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG对甲状腺功能减退症的诊断效能。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　甲状腺功能减退症患病情况及两组孕妇一般资料、血清指标比较

甲减组中,28例为亚临床甲状腺功能减退症,11例为显性甲状腺功能减退。甲减组受教育年限低于正常组,妊娠期糖尿病和二手烟暴露占比高于正常组,血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG均水平高于正常组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2　妊娠女性甲状腺功能减退症的Logistic回归分析

使用logistic回归分析,以妊娠女性甲减发生情况为因变量(甲减=1,正常=0),以上述结果中P<0.05项目为自变量进行多因素Logistic回归分析。教育年限、TPOAb、TGAb、CHOL、TG均原值输入。教育年限短、妊娠期糖尿

表1 两组一般资料及血清指标比较[$(\bar{x}\pm s)$,n(%)]

项目	甲减组(n=39)	正常组(n=67)	t/χ^2值	P值
年龄	30.52±4.13	29.96±4.03	0.684	0.496
体质量指数(kg/m²)	25.62±2.16	25.42±2.05	0.475	0.636
孕周(周)	9.26±1.43	9.51±1.64	0.792	0.430
既往孕次(次)	1.34±0.26	1.29±0.15	1.257	0.211
受教育年限(年)	19.59±2.68	21.16±3.34	2.502	0.014
妊娠期高血压	6(15.38)	9(13.43)	0.077	0.781
妊娠期糖尿病	12(30.77)	9(13.43)	4.664	0.031
二手烟暴露	16(41.03)	15(22.39)	4.138	0.042
游离三碘甲状腺原氨酸(pmol/L)	5.70±0.95	5.62±0.85	0.447	0.656
TPOAb(IU/ml)	32.35±5.42	25.96±3.96	6.976	<0.001
TGAb(IU/L)	1.54±0.19	1.36±0.11	6.186	<0.001
CHOL(mmol/L)	6.24±0.96	5.86±0.79	2.204	0.030
TG(mmol/L)	3.17±0.43	2.79±0.35	4.950	<0.001

病、二手烟暴露、血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG水平高均为甲状腺功能减退症发生的危险因素(P<0.05)。见表2。

2.3 血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG对妊娠女性甲状腺功能减退症的诊断价值

ROC曲线显示,血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG联合指标对妊娠女性甲状腺功能减退症的曲线下面积为0.911,敏感度为0.85,特异度为0.84。见表3、图1。

表3 血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG对妊娠女性甲状腺功能减退症的ROC参数

变量	曲线下面积	敏感度	特异度	约登指数	截断值	95% *CI*
TPOAb	0.806	0.69	0.82	0.513	29.03	0.715~0.897
TGAb	0.727	0.62	0.82	0.436	1.46	0.618~0.837
CHOL	0.597	0.44	0.78	0.212	6.43	0.481~0.713
TG	0.793	0.90	0.64	0.539	2.83	0.699~0.887
联合	0.911	0.85	0.84	0.682		0.857~0.966

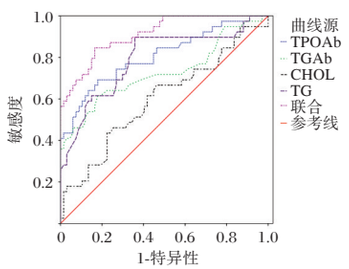


图1 血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG对妊娠女性甲状腺功能减退症的ROC曲线

3 讨论

在怀孕期间,hCG和甲状腺素结合球蛋白的动态相互作用会影响下丘脑-垂体-甲状腺轴,导致TSH浓度升高和FT4水平降低[7]。甲状腺功能减退症是因甲状腺激素分泌不足的内分泌紊乱,对母体和胎儿健康有深远影响,妊娠期甲减与孕产妇并发症风险增加相关,可增加孕产妇发病率、围产期发病率和死亡率[8]。

本研究中,甲减组中,28例为亚临床甲状腺功能减退症,11例为显性甲状腺功能减退,与谢玲娟等[9]研究结果相似。进一步研究发现,受教育年限短、妊娠期糖尿病、二手烟暴露、血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG水平高均为甲状腺功能减退症发生的危险因素。受教育年限与个体健康素养有一定相关性,可在一定程度上反映个体对健康信息的接收与理解能力、生活行为选择以及对环境风险的规避能力,从而对甲状腺健康产生间接影响。妊娠期糖尿病的高血糖状态会引起激素水平紊乱、炎症反应和自身免疫异常,干扰甲状腺激素合成和代谢。二手烟中的有害物质会通过毒性作用、氧化应激和免疫调节异常损伤甲状腺组织。血清TPOAb和TGAb水平高提示自身免疫反应攻击甲状腺,导致甲状腺功能减退。血清CHOL和TG水平高可能与甲状腺激素合成原料异常、代谢紊乱及运输障碍相关,可影响甲状腺激素的正常功能,最终增加甲状腺功能减退症的发病风险。

本研究经ROC曲线发现,血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG水平联合检测可有效诊断妊娠甲状腺功能减退症。分析原因,在孕期母体甲状腺激素分泌需求显著增加,甲状腺素总浓度需提升20%~50%以维持正常功能。TPOAb是甲状腺自身免疫性抗体,能结合甲状腺过氧化物酶,激活细胞毒性作用并催化甲状腺球蛋白水解,拮抗甲状腺激素合成,导致甲状腺功能减退[9]。TGAb是细胞内破坏性抗体,其水平升高会削弱甲状腺储备功能,影响甲状腺素分泌[10]。因此高水平的TPOAb和TGAb导致不良妊娠结局。而孕期脂质水平生理性升高以满足母体和胎儿需求,但过高的脂质水平会导致脂质毒性,影响胎盘发育、炎症和代谢,导致不良围产期结局和后代健康问题[11]。甲状腺功能减退会干扰肝脏脂质代谢,导致CHOL和TG代谢失调[12]。TSH升高可增强胆固醇合成相关酶的活性,促进肝细胞和脂肪细胞内CHOL积累[13]。此外,TSH可通过信号通路促进脂肪细胞中TG合成,进一步升高TG水平[14]。一项叙利亚的横断面研究也发现,显性甲状

表2 妊娠女性甲状腺功能减退症的Logistic回归分析

变量	变量赋值	β值	SE值	$Wald/\chi^2$值	OR值	95% *CI*	P值
教育年限	连续变量	1.268	0.315	16.204	3.554	1.917~6.589	<0.001
妊娠期糖尿病	有妊娠期糖尿病=1,无妊娠期糖尿病=0	2.246	0.581	14.944	9.450	3.026~29.511	<0.001
二手烟暴露	有二手烟暴露=1,无二手烟暴露=0	2.136	0.495	18.621	8.466	3.208~22.336	<0.001
TPOAb	连续变量	1.765	0.435	16.463	5.842	2.490~13.703	<0.001
TGAb	连续变量	0.593	0.118	25.255	1.809	1.436~2.280	<0.001
CHOL	连续变量	0.963	0.435	4.901	2.620	1.117~6.145	0.027
TG	连续变量	0.586	0.173	11.474	1.797	1.280~2.522	0.001

腺功能减退患者CHOL和TG水平高于亚临床甲状腺功能减退和正常人群，证实甲状腺功能减退与血脂异常密切相关[15]。

综上所述，血清TPOAb、TGAb、CHOL、TG在妊娠甲状腺功能减退症患者中异常升高，上述指标有望成为妊娠女性预测甲状腺功能减退症的关键指标。

参考文献

[1] Huang K, Su S, Wang X, et al. Association Between Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Gestational Diabetes: A Prospective Cohort Study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(2): e780-e787.

[2] 高婷婷，周玉荣，葛勇，等. 2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症患者HOMA-IR HOMA-ISLET与TSH水平的关系研究[J]. 河北医学，2025,31(1):146-150.

[3] Wu M, Chi C, Yang Y, et al. Dynamics of gut microbiota during pregnancy in women with TPOAb-positive subclinical hypothyroidism: a prospective cohort study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 592.

[4] 杨朝霞，袁小燕，李为. ^{131}治疗甲状腺乳头状癌临床疗效及对甲状腺相关抗体和基质金属蛋白酶水平的影响[J]. 中南医学科学杂志，2021,49(3):340-343.

[5] 沈娟娟，哈丽亚·哈力木别克，王登兰，等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者血清IL-6、TNF-α、IGF-1水平与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系[J]. 疑难病杂志，2023,22(2):176-181.

[6] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum[J]. Thyroid, 2017, 27(3):315-389.

[7] 杨延杰，应鸿飞，柳保成，等. 剪切波弹性成像在妊娠期女性正常甲状腺硬度测量中的应用[J]. 复旦学报(医学版)，2022,49(6):955-960+978.

[8] 张世芳，马海燕，刘晓静. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清细胞间黏附分子-1、C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9水平及其与妊娠结局的关系[J]. 检验医学与临床，2024,21(22):3364-3368.

[9] 谢玲娟，张雅丽，赵雪卉. 血清维生素A、D、E水平与妊娠晚期甲状腺功能减退的关系及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼健康研究，2024,35(12):59-65.

[10] 王力川，王舒婷，李玫蓉，等. TPOAb、TRAb、TGAb与妊娠期合并甲减患者甲状腺功能关系及预测妊娠结局价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2021,13(7):1106-1109.

[11] 刘治红，欧海涛，王云川. 妊娠期甲状腺功能异常患者血清TPOAb、Tg、Tg-Ab变化及与妊娠结局的关系[J]. 公共卫生与预防医学，2024,35(6):161-164.

[12] 蔡琰钧，许雅娟，李晶晶，等. 妊娠合并甲状腺功能减退症患者血浆脂质组学分析及临床意义[J]. 实用妇产科杂志，2023,39(10):787-791.

[13] 张媛媛，倪英群，李玲，等. 甲状腺激素对2型糖尿病大鼠脂代谢、氧化应激、炎症及血清Alarin水平的影响[J]. 河北医药，2023,45(21):3217-3220+3225.

[14] Wang X, Zhang E, Tian Z, et al. The association between dyslipidaemia in the first trimester and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with subclinical hypothyroidism: a cohort study[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1):13.

[15] Tarboush F, Alsultan M, Alourfi Z. The correlation of lipid profile with subclinical and overt hypothyroidism: A cross-sectional study from Syria[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(37):e34959.

(上接第1649页)

[2] Yoshida H, Shiraishi K, Kato T. Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers[J]. Cancers, 2021,13(24):6351.

[3] Guo C, Du H, Qu X, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Among Chinese Han and Mongols Minority Women in Inner Mongolia, China: Reflected by Self-Collected Samples in CHIMUST[J]. Front Public Health, 2022,10:840879.

[4] Li K, Li Q, Song L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China[J]. Cancer, 2019,125(7):1030-1037.

[5] Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020,302(6):1329-1337.

[6] Chen Q, Qu W, Zhao Y, et al. The prevalence of HPV among 164,137 women in China exhibited some unique epidemiological characteristics[J]. Infect Agent Cancer, 2023,18(1):72.

[7] Yu H, Yi J, Dou Y, et al. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus Among Healthy Females in Beijing, China, 2016-2019[J]. Infect Drug Resist, 2021, 10(14):4173-4182.

[8] Guo W, Hu Z, Yan J, et al. Epidemiological study of human papillomavirus infection in 105,679 women in Wuhan, China[J]. BMC Infect Dis, 2024,24(1):1111.

[9] Hao S, Wang C, Liu S, et al. HPV genotypic spectrum in Jilin province, China, where non-vaccine-covered HPV53 and 51 are prevalent, exhibits a bimodal age-specific pattern[J]. PLoS One, 2020,15(3):e0230640.

[10] Yang X, Li Y, Tang Y, et al. Cervical HPV infection in Guangzhou, China: an epidemiological study of 198, 111 women from 2015 to 2021[J]. Emerg Microbes Infect, 2023, 12(1):e2176009.

[11] Zhang J, Zha T, Wang X, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infections among women in Chengdu, China[J]. Virol J, 2024,21(1):52.

[12] Huiyun J, Yuebo Y, Xiaomao L. Prevalence of human papillomavirus and cervical lesions among elderly women: an unignored challenge to cervical cancer prevention[J]. Ann Med, 2024,56(1):2404548.

[13] Wang J, Li H, Zhang J, et al. Epidemiology and genotypes analysis of human papillomavirus infection in Beijing, China[J]. Virol J, 2024,21(1):19.

[14] Zhao S, Zhao X, Hu S, et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China[J]. Chin J Cancer Res, 2019,31(4):663-672.

[15] Guo C, Du H, Belinson J L, et al. The prevalence and distribution of human papillomavirus among 10,867 Chinese Han women[J]. Infec Agent Cancer, 2021,16(1):21.

·论 著·

血清CGRP、CHI3L1、PG对十二指肠溃疡患者疗效的预测价值

杨洋 沈阳* 陈志坚

［摘 要］ **目的** 探究血清降钙素基因相关肽（CGRP）、壳多糖酶3样蛋白1（CHI3L1）、胃蛋白酶原（PG）对十二指肠溃疡（DU）患者疗效的预测价值。**方法** 前瞻性选择2023年1月至2024年10月建湖县人民医院收治的181例DU患者为研究对象，采用常规四联方案治疗2周后参照《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见（2017年）》中的标准评估疗效将患者分为有效组及无效组，比较两组血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ、PGⅠ/PGⅡ水平，并采用受试者工作特征（ROC）曲及曲线下面积（AUC）分析上述指标对疗效的预测价值。**结果** 治疗2周后，181例患者中诊断临床治愈、显效、有效者分为有效组（n=151），诊断无效者分为无效组（n=30），无效组不规律服药占比、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ水平均高于有效组，血清CGRP、PGⅠ/PGⅡ水平低于有效组，差异有统计学意义（P<0.05）；ROC分析显示，CGRP+CHI3L1+PGⅠ/PGⅡ联合评估的AUC为0.966，大于CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ、PGⅠ/PGⅡ单独评估（P<0.05）。**结论** 血清CGRP、CHI3L1、PG在预测DU患者常规四联方案疗效方面具有良好的临床价值，且CGRP、CHI3L1、PGⅠ/PGⅡ联合评估的预测价值更高。

［关键词］ 十二指肠溃疡；降钙素基因相关肽；壳多糖酶3样蛋白1；胃蛋白酶原

Predictive value of serum CGRP, CHI3L1, and PG for curative effect in patients with duodenal ulcer

YANG Yang, SHEN Yang*, CHEN Zhijian
(Department of Gastroenterology, Jianhu County People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China, 224700)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the predictive value of serum calcitonin gene-related peptide (CGRP), chitosaccharidase 3-like protein 1 (CHI3L1) and propepsin (PG) for curative effect in patients with duodenal ulcer (DU). **Methods** A total of 181 patients with DU who were admitted to Jianhu County People's Hospital were prospectively enrolled as research subjects between January 2023 and October 2024. After receiving a 2-weeks routine quadruple regimen, the patients were divided into the effective group and the ineffective group based on the treatment's success evaluated according to the critical outline in the *Consensus Opinions on the Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer with Integrated Chinese and Western Medicine* (*2017*). The levels of serum CGRP, CHI3L1, PGⅠ, PGⅡ, and the PGⅠ/PGⅡ ratio were compared between the two groups. The predictive value of these indicators in determining treatment effectiveness was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves and the area under the curve (AUC). **Results** After two weeks of treatment, there were 151 cases (clinical cure, obviously effective, effective) in the effective group and 30 cases (ineffective) in the ineffective group. The proportion of irregular medication, levels of CHI3L1, PGⅠ, and PGⅡ in the ineffective group were higher than those in the effective group, while the levels of serum CGRP and PGⅠ/PGⅡ were lower than those in the effective group (P<0.05). ROC curve analysis showed. the AUC of CGRP+CHI3L1+PGⅠ/PGⅡ was 0.966 (P<0.05), greater than that of CGRP, CHI3L1, PGⅠ, PGⅡ and PGⅠ/PGⅡ alone (P<0.05). **Conclusion** Serum levels of CGRP, CHI3L1, and PG all have good clinical predictive value in determining the effectiveness of the routine quadruple regimen in DU patients. The predictive value is even higher when these markers are detected in combination (CGRP, CHI3L1, PGⅠ/PGⅡ).

［**KEY WORDS**］ Duodenal ulcer; CGRP; CHI3L1; PG

基金项目：盐城市科学技术局项目（YK2018095）
作者单位：建湖县人民医院消化内科，江苏，盐城 224700
*通信作者：沈阳，E-mail：jhshenyang10283@sina.com

十二指肠溃疡(Duodenal ulcer,DU)是由诸多因素导致十二指肠黏膜出现溃疡,引发周期性上腹、剑突下疼痛的急腹症[1]。据统计[2],超过90%DU患者由幽门螺杆菌(Helicobacter pylori,Hp)感染引发,故临床推荐质子泵抑制剂+两种抗菌药+铋剂的四联方案来根除Hp,但仍存在部分患者疗效不佳的情况。故如何选择合适的指标评估DU患者的疗效以改善预后成为当前研究的重点。胃蛋白酶与胃酸共同参与DU病变过程,其活性越高提示DU病情越严重,临床更多以胃蛋白酶原(Pepsinogen,PG)来进行评价,是指南推荐的首要标志物[3]。研究发现[4],十二指肠内分布着丰富的降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide,CGRP),可在DU治疗黏膜修复的作用机制中发挥显著效果。此外[5],壳多糖酶3样蛋白1(Chitosaccharidase 3-like protein 1,CHI3L1)作为一种由多种免疫炎症细胞合成、分泌的新型炎症标志物也可影响DU的预后。为分析上述指标对疗效的预测价值,丰富DU患者预后评估依据,本文以181例DU患者开展研究。

1　资料与方法

1.1　一般资料

前瞻性选择2023年1月至2024年10月建湖县人民医院收治的181例DU患者为研究对象。纳入标准:①参照《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)》[6]中标准诊断DU,Hp阳性,处于活动期;②首次发病,年龄≥18岁,认知及沟通正常;③入组前未接受会影响血清指标水平的诊疗;④临床诊疗资料完整。排除标准:①合并消化道肿瘤、功能性消化不良、胃溃疡、胃炎等其他消化疾病或非活动期DU;②合并幽门梗阻、溃疡穿孔、出血等严重DU并发症;③既往有十二指肠病史、手术史疾对症药物治疗史;④合并免疫疾病、脏器功能不全、凝血功能障碍、全身感染、精神疾病等;⑤对本研究四联方案存在使用禁忌;⑥妊娠期、哺乳期女性。本研究获伦理委员会批准,患者及家属已签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　一般资料收集

于医院电子病历管理系统中收集入组患者性别、年龄、文化水平、病程、溃疡直径、胃镜下溃疡分期、烟酒史、服药情况、药物不良反应。

1.2.2　治疗方法

患者均行四联抗Hp治疗,予以每日2次口服20 mg雷贝拉唑钠肠溶片(山东新华制药股份有限公司,国药准字H20237076,20 mg)+0.6 g枸橼酸铋钾胶囊(浙江中同药业有限公司,国药准字H19993634,0.3 g)+1 g阿莫西林胶囊(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22023467,0.25 g)+0.5 g克拉霉素胶囊(黑龙江龙德药业有限公司,国药准字H19990041,0.25 g),持续治疗2周[7]。

1.2.3　血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ水平检测

入组后空腹采集患者的外周静脉血标本3 mL,置于抗凝管后应用低速离心机以3 500 r/min、离心半径10 cm半径处理10 min,取上清液于-80℃下保存待测。以ELISA法测定血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ水平,计算PGⅠ/PGⅡ。仪器为美国柏腾生产的Synergy Mx型多功能酶标仪,试剂盒均购自武汉吉立德生物科技有限公司。

1.2.4　疗效评估

治疗结束后参照相关文献标准[6]判定。①临床治愈:临床症状及黏膜溃疡疤痕基本消失,Hp阴性;②显效:症状显著改善,胃镜示溃疡达H2愈合期,Hp阴性;③有效:症状有所好转,胃镜示溃疡达H1愈合期,Hp弱阳性(自+++下降为+);④无效:未达上述标准。将符合临床治愈、显效、有效标准的患者纳入有效组,符合无效标准的患者纳入无效组。

1.3　统计学方法

采用SPSS 27.0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,采用t检验;计数资料以n(%)表示,采用χ^2或Fisher精确检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析血清CGRP、CHI3L1、PG对DU患者疗效的预测价值,以AUC≥0.70为存在一定价值,并采用De-Long检验比较各单一参数与多参数联合评估的效能。以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　两组一般资料比较

治疗2周后181例DU患者中诊断临床治愈、显效、有效的者151例,无效者30例,分别纳入有效组(n=151)及无效组(n=30),两组性别、年龄、文化水平、病程、溃疡直径、胃镜下溃疡分期、烟酒史、药物不良反应比较,差异均无统计学意义(P>0.05);无效组不规律服药占比高于有效组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1　两组一般资料比较[($\bar{x}\pm s$),n(%)]

项目		无效组(n=30)	有效组(n=151)	t/χ^2值	P值
性别	男	16(53.33)	92(60.93)	0.600	0.439
	女	14(46.67)	59(39.07)		
年龄(岁)		48.75±8.24	46.53±8.87	1.266	0.207
文化水平	初中及以下	4(13.33)	24(15.89)		
	高中	16(53.33)	73(48.34)	0.237[a]	0.893
	大专及以上	10(33.33)	54(35.76)		
病程(年)		2.46±1.11	2.38±1.09	0.366	0.715
溃疡直径(cm)		1.24±0.36	1.21±0.33	0.448	0.655
胃镜下溃疡分期	A1期	12(40.00)	70(46.36)	0.408	0.523
	A2期	18(60.00)	81(53.64)		
吸烟史		8(26.67)	30(19.87)	0.698	0.404
饮酒史		10(33.33)	35(23.18)	1.381	0.240
服药情况	不规律服药	19(63.33)	46(30.46)	11.749	0.001
	规律服药	11(36.67)	105(69.54)		
药物不良反应	有	7(23.33)	25(16.56)	0.790	0.374
	无	23(76.67)	126(83.44)		

注:[a]表示Fisher精确检验结果。

2.2 两组血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ及PGⅠ/PGⅡ水平比较

无效组血清CGRP、PGⅠ/PGⅡ水平低于有效组，CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ水平均高于有效组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.3 血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ及PGⅠ/PGⅡ对DU患者疗效的预测价值分析

ROC分析显示，CGRP+CHI3L1+PGⅠ/PGⅡ联合评估的AUC为0.966，大于CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ、PGⅠ/PGⅡ单独评估（P<0.05）。见表3、图1。

表2 两组血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ及PGⅠ/PGⅡ水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	CGRP(pg/mL)	CHI3L1(ng/mL)	PGⅠ(μg/L)	PGⅡ(μg/L)	PGⅠ/PGⅡ
无效组	30	57.84±5.16	57.84±5.16	69.86±3.96	15.44±1.63	4.57±0.54
有效组	151	62.97±3.24	49.98±4.12	63.77±6.19	13.11±2.03	4.91±0.33
t值		7.088	9.133	5.176	5.915	4.571
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ及PGⅠ/PGⅡ对DU患者疗效的预测价值分析

指标	AUC	SE	95% CI	截断值	灵敏度	特异度	P值
CGRP	0.792	0.047	0.700~0.884	59.895	0.77	0.83	<0.001
CHI3L1	0.778	0.044	0.692~0.865	51.240	0.73	0.85	<0.001
PGⅠ	0.802	0.038	0.729~0.876	67.805	0.83	0.82	<0.001
PGⅡ	0.815	0.038	0.739~0.890	14.105	0.87	0.81	<0.001
PGⅠ/PGⅡ	0.735	0.066	0.605~0.865	4.579	0.67	0.87	<0.001
CGRP+CHI3L1+PGⅠ/PGⅡ	0.966	0.033	0.902~1.031		0.93	0.99	<0.001

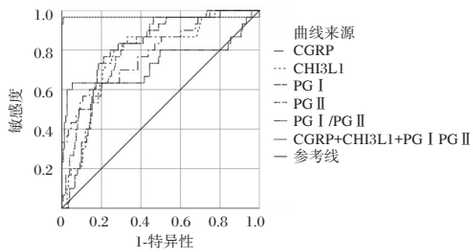


图1 血清CGRP、CHI3L1、PGⅠ、PGⅡ及PGⅠ/PGⅡ预测DU患者疗效的ROC曲线

3 讨论

四联方案是目前临床治疗DU的主要手段，但仍有患者受诸多因素影响导致治疗效果未达预期，病情迁延难愈，增加了相关并发症及癌变的风险[7]。因此，积极探需与DU疗效相关的预测标志物对于指导个性化治疗具有重要意义。本文选择血清CGRP、CHI3L1、PG为标志物进行研究。

PG在胃液中主要以PGⅠ、PGⅡ的形式存在，生理情况下血清水平极低，当患者罹患DU呈现胃酸分泌过多、十二指肠黏膜屏障渗透性增强等病理特征时其在血清中的水平会显著升高；PGⅠ/PGⅡ可综合评价肠黏膜健康状态，比值变化与胃黏膜炎症反应呈显著负相关[8-9]。本文结果显示，无效组血清PGⅠ、PGⅡ水平高于有效组，PGⅠ/PGⅡ比值低于有效组。提示PG与DU患者的疗效相关，这可能是由于上述指标的异常改变会增加胃酸分泌，激活胃蛋白酶活性，不仅加重对十二指肠黏膜的侵蚀，减少药物吸收，同时还可促进Hp繁殖，加速药物水解，进一步降低药物吸收，最终降低治疗效果。此进一步ROC曲线结果显示，PGⅠ、PGⅡ、PGⅠ/PGⅡ对DU患者疗效的预测均具有一定的价值。Zhou等[10]研究也指出，Hp感染的根除率是临床评价疗效的重要指标，而高水平PG会降低根除率，与本研究结果一致，故PG或可作为评价DU疗效的指标。

CGRP参与肠道黏膜损伤的修复过程，可通过增加局部黏膜血流量、促进生长抑素合成、抑制胃泌素分泌等机制减轻胃酸对肠道受损黏膜的刺激，加快黏膜修复速度，增强屏障功能[11-12]。本研究应用四联方案治疗后，发现有效组血清CGRP水平高于无效组。这可能与四联治疗药物能通过各自作用机制提高CGRP在血清中的水平，从而发挥CGRP增强黏膜修复功能，促进溃疡愈合，减少Hp合成及繁殖，提高治疗效果的功效相关。本研究ROC分析中，CGRP预测DU疗效的AUC为0.792的结果也证实了CGRP与疗效的关系，表明CGRP是评估DU患者疗效的潜在生物标志物。

董文珠等[13]指出，黏膜炎症是DU患者的病理基础，诸多炎症细胞因子在DU的发生发展中均起着重要的作用。CHI3L1是近年发现的一种新型炎症标志物，主要由巨噬细胞、中性粒细胞等合成和分泌。当机体出现强烈炎症反应时，血清CHI3L1水平会迅速升高，并可趋化大量免疫炎症细胞于肠粘膜集聚，引发级联炎症，一旦超过四联药物的抗炎效应便会诱导Hp再次繁殖，加重局部黏膜溃疡[14]。因此，Hp未完全根除导致治疗无效的DU患者体内炎症水平要高于有效组。进一步应用ROC分析CHI3L1预测疗效的价值，结果显示CHI3L1诊断疗效的AUC>0.7，提示CHI3L1也可作为临床预测DU患者疗效的标志物之一，与匡哲等[15]研究结果一致。为提高对DU患者四联方案治疗效果的预测价值，本文还分析了CGRP、CHI3L1、PGⅠ/PGⅡ联合检测的效能，结果显示联合检测的AUC、灵敏性、特异性均高于单一指标检测，表明三者联合预测DU患者疗效的价值更高。

综上所述，血清CGRP、CHI3L1、PG检测对DU患者疗效具有较高的预测价值，且联合预测的价值更高，可作为临床预测疗效的生物学标志物。

（下转第1660页）

·论　著·

改良鼻内镜下鼻腔泪囊吻合术治疗慢性泪囊炎患者的疗效及对血清指标的影响

侯瑞芳[1]*　张源元[1]　吴媛媛[2]　王乐雨[2]　郭曼婉[1]

［摘　要］ **目的**　探究改良鼻内镜下鼻腔泪囊吻合术(En-DCR)对慢性泪囊炎的临床疗效,并分析其对血清指标的影响。**方法**　选取2024年1月至2024年10月濮阳市第二人民医院收治的拟行择期En-DCR治疗的112例慢性泪囊炎患者为研究对象,采用随机数字表余数分组法分为传统组(56例)与改良组(56例),传统组行黏膜瓣去除的传统En-DCR治疗,改良组行“Z”型鼻黏膜瓣的改良En-DCR治疗。记录两组围术期指标,比较两组术前及术后3 d血清指标[血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素6(IL-6)、转化生长因子β1(TGF-β1)]差异,在术前、术后1周、术后4周、术后12周,使用Munk评分评估两组溢泪症状变化,在术后3个月、术后6个月复查鼻内镜,观察两组手术疗效,评估两组术后并发症发生情况。**结果**　改良组术腔完全上皮化所需时间、术腔愈合所需时间均低于传统组,差异有统计学意义(P<0.05)。术后3 d,改良组术后血清VEGF、IL-6、TGF-β1低于传统组,差异有统计学意义(P<0.05)。改良组术后4周、术后12周Munk评分均低于传统组,差异有统计学意义(P<0.05)。改良组术后3个月及术后6个手术疗效及总有效率均高于传统组,差异有统计学意义(P<0.05)。两组术后并发症总发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论**　制作“Z”型鼻黏膜瓣的改良En-DCR术治疗能促进慢性泪囊炎患者溢泪症状缓解,减轻术后组织增生,加速术腔愈合,提升手术疗效,安全性良好,值得临床推广应用。

［关键词］ 慢性泪囊炎；鼻内镜下鼻腔泪囊吻合术；鼻黏膜瓣；改良术；溢泪

Effect of modified endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy in the treatment of patients with chronic dacryocystitis and its influence on serum indicators

HOU Ruifang[1]*, ZHANG Yuanyuan[1], WU Yuanyuan[2], WANG Leyu[2], GUO Manwan[1]
(1. Department of Otolaryngology, 2. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Puyang, Puyang, Henan, China, 457000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To investigate the clinical efficacy of modified endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy (En-DCR) in the treatment of chronic dacryocystitis, and to analyze its influence on serum indicators. **Methods**　A total of 112 patients with chronic dacryocystitis, scheduled for elective En-DCR at the Second People's Hospital of Puyang from January 2024 to October 2024, were selected as research subjects. They were divided into a traditional group (56 cases) and a modified group (56 cases) using a random number table method. The traditional group underwent traditional En-DCR with mucosal flap removal, while the modified group underwent modified En-DCR with a “Z”-shaped nasal mucosal flap. Perioperative indexes were recorded for both groups, and differences in serum indicators [vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor-β1 (TGF-β1)] were compared before surgery and 3 days after surgery. Changes in epiphora symptoms were evaluated using the Munk score before surgery and at 1 week, 4 weeks and 12 weeks post-surgery for both groups. Nasal endoscopy reexaminations were performed at 3- and 6-months post-surgery, to observe surgical efficacy and assess postoperative complications in both groups. **Results**　The time required for complete epithelialization of the surgical cavity and the time required for healing of the surgical cavity in the modified group were shorter than those in the traditional group (P<0.05). At 3 days after surgery, serum levels of VEGF, IL-6, and TGF-β1 in the modified group were lower than those in the traditional group (P<0.05). The Munk scores in the modified group at 4 and 12 weeks after surgery were lower than those in the traditional group (P<0.05). The surgical efficacy and total effective rates in the modified group were

基金项目:濮阳市科技计划项目(2403067)
作者单位:1.濮阳市第二人民医院耳鼻喉科,河南,濮阳 457000
2.濮阳市第二人民医院眼科,河南,濮阳 457000
*通信作者:侯瑞芳, E-mail:13899659577@163.com

higher than those in the traditional group at 3- and 6- months post-surgery (P<0.05). There was no statistical significance in the total incidence rate of postoperative complications between both groups (P>0.05). **Conclusion** Modified En-DCR with a "Z"-shaped nasal mucosal flap can help alleviate epiphora in patients with chronic dacryocystitis. It can also reduce postoperative tissue hyperplasia, speed up the healing process of the surgical cavity, and improve the surgical effectiveness, all while maintaining good safety.

[**KEY WORDS**] Chronic dacryocystitis; En-DCR; Nasal mucosal flap; Modified surgery; Epiphora

慢性泪囊炎保守治疗效果差,鼻腔泪囊吻合术可缓解溢泪等症状,但手术经皮肤切口入路,影响面部美观[1]。随着内镜技术的普及,鼻内镜下鼻腔泪囊吻合术(endonasal endoscopic dacryocystorhinostomy, En-DCR)已在我国广泛应用,该术式经鼻内路,手术创伤小,可避免面部遗留手术疤痕[2]。然而,En-DCR手术骨质裸露较多,术后造瘘口狭窄或闭锁发生率较高,易导致手术失败[3]。近年研究发现[4],利用泪囊鼻腔黏膜对位吻合特点,制作鼻黏膜瓣,覆盖裸露骨质,可减少造瘘口狭窄或闭锁的发生,提高手术成功率。本研究设计了一种"Z"型鼻黏膜瓣,以期通过新型En-DCR改善术中骨质裸露情况提升手术疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2024年1月至2024年10月濮阳市第二人民医院收治的拟行择期En-DCR治疗的慢性泪囊炎患者共112例。纳入标准:①符合《眼科学(第8版)》[5]中慢性泪囊炎诊断标准;②年龄≥18岁;③经泪道CT造影明确为单侧鼻泪管阻塞且无占位性病变;④拟行择期En-DCR治疗。排除标准:①合并泪小管炎等导致溢泪的其他眼部疾病;②合并肝肾功能障碍等不能耐受手术治疗的基础疾病;③合并慢性肠炎、消化性溃疡、类风湿关节炎等慢性炎症性疾病;④合并鼻息肉等鼻腔占位性病变;⑤存在鼻中隔偏曲等影响鼻内镜手术治疗的鼻腔畸形;⑥合并泪道或泪囊肿瘤;⑦沟通障碍或术前检查难以配合;⑧既往眼部手术史。剔除标准:术后6个月内失访或不配合术后复查。采用随机数字表余数分组法将112例患者分为传统组(黏膜瓣去除的传统En-DCR治疗,56例)与改良组("Z"型鼻黏膜瓣的改良En-DCR治疗,56例)。改良组与传统组在术后6个月内分别有1例失访、1例未按要求复查,予以剔除。改良组男/女为19/36,传统组为17/38;改良组平均年龄为(49.43±9.26)岁,传统组为(48.92±9.05)岁;改良组左眼/右眼为26/29,传统组为24/31;改良组平均病程为(4.36±0.82)年,传统组为(4.19±0.78)年;改良组高血压有10例,高脂血症5例,吸烟史6例;传统组高血压8例,高脂血症6例,吸烟史5例。两组患者基本特征比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本研究已获得濮阳市第二人民医院医学伦理委员会审批通过(编号:2023122201)。

1.2 治疗方法

传统组行黏膜瓣去除的传统En-DCR治疗:手术方法参考文献[2]。改良组行"Z"型鼻黏膜瓣的改良En-DCR治疗:黏膜瓣制作等操作同传统组,将鼻腔半圆弧形黏膜瓣展平,在近中鼻甲鼻腔外侧壁附着点、钩突尾端的弧形黏膜瓣交界处剪开,形成"Z"型鼻黏膜瓣,再将"Z"型黏膜瓣分别贴附于骨窗前上方裸露的骨质与泪囊瓣边缘接触吻合,其余操作同传统组。

1.3 观察指标

1.3.1 围术期指标

包括手术时间、术中出血量、术腔完全上皮化所需时间、术腔愈合所需时间。

1.3.2 术前及术后3 d血清指标

采集当日清晨空腹外周肘静脉血3~4 mL,经半径8 cm转速3 500 r/min离心8 min得到血清标本,使用酶联免疫吸附试剂盒(北京科瑞美科技有限公司,货号分别为:SD03259Q、EC17283A 、YS01266B)检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)水平。正常参考值由试剂盒说明书读取,具体范围分别为:VEGF为1.0~80.0 ng/L,IL-6为0.5~8.0 ng/L,TGF-β1为0.5~40.0 ng/mL。

1.3.3 溢泪症状

在术前、术后1周、术后4周、术后12周,使用Munk评分[6]评估,评分范围为0分(无溢泪)~4分(溢泪擦拭频率>10次/d)。

1.3.4 手术疗效

术后3个月、术后6个月复查鼻内镜,参考《鼻内窥镜外科学》[7]观察泪囊吻合情况,结合溢泪症状及泪道冲洗状况分为治愈(溢泪消失,造瘘口完全形成,泪道冲洗通畅)、好转(溢泪减轻,造瘘口形成,泪道冲洗加压后通畅)、无效(溢泪症状未减轻,造瘘口闭锁,泪道冲洗加压后仍不通畅),总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数×100%。⑤术后并发症发生情况:统计两组并发症发生情况,包括肿胀、鼻出血、眼睛干涩等。

1.4 统计学方法

使用SPSS 25.0统计学软件进行分析处理,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,多时间点比较采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD-t检验;计数资料以n(%)表示,采用χ^2检验或$Fisher$精确概率法,等级资料采用$Wilcoxon$秩和检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围术期指标比较

两组手术时间、术中出血量比较,差异无统计学意义(P>0.05);改良组术腔完全上皮化所需时间、术腔愈合所需时间均低于传统组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1　两组围术期指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	手术时间（min）	术中出血量（mL）	术腔完全上皮化时间（d）	术腔愈合时间（d）
改良组	55	33.45±6.27	10.42±2.10	39.86±7.24	71.92±12.46
传统组	55	31.83±6.05	10.31±2.07	44.29±8.11	78.44±13.75
t值		1.379	0.277	3.022	2.606
P值		0.171	0.783	0.003	0.011

2.2　两组血清指标比较

术后3 d，两组血清VEGF、IL-6、TGF-β1均较术前升高，且改良组术后低于传统组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.3　两组溢泪症状变化比较

两组术后Munk评分均逐渐降低，且改良组术后4周、术后12周Munk评分均低于传统组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3　两组手术前后Munk评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	术前	术后1周	术后4周	术后12周
改良组	55	3.10±0.61	1.50±0.29[a]	0.92±0.18[ab]	0.56±0.11[abc]
传统组	55	3.05±0.59	1.58±0.32[a]	1.13±0.21[ab]	0.82±0.17[abc]
t值		0.437	1.374	5.631	9.523
P值		0.663	0.172	<0.001	<0.001

注：与本组术前比较，[a]P<0.05；与本组术后1周比较，[b]P<0.05；本组术后4周比较，[c]P<0.05。

2.4　两组手术疗效比较

改良组术后3个月及术后6个手术疗效及总有效率均高于传统组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4、表5。

表4　两组术后3个月疗效比较［n(%)］

组别	n	治愈	好转	无效	总有效
改良组	55	40(72.73)	14(25.45)	1(1.82)	54(98.18)
传统组	55	31(56.36)	16(29.09)	8(14.55)	47(85.45)
Z/χ^2值			4.393		4.356
P值			0.036		0.037[a]

表5　两组术后6个月疗效比较［n(%)］

组别	n	治愈	好转	无效	总有效
改良组	55	42(76.36)	12(21.82)	1(1.82)	54(98.18)
传统组	55	30(54.55)	15(27.27)	10(18.18)	45(81.82)
Z/χ^2值			7.429		8.182
P值			0.006		0.004

注：[a]为连续校正卡方检验。

2.5　两组术后并发症比较

两组术后并发症发生率比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表6。

表6　两组术后并发症比较［n(%)］

组别	n	肿胀	鼻出血	眼睛干涩	合计
改良组	55	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	2(3.64)
传统组	55	2(3.64)	1(1.82)	1(1.82)	4(7.27)
χ^2值					0.176
P值		1.000[b]	1.000[b]	1.000[b]	0.675[a]

注：[a]为连续校正卡方检验，[b]为*Fisher*精确概率法。

3　讨论

En-DCR具有微创、安全性高等优点，是慢性泪囊炎的主要治疗手段[8]。传统En-DCR术中将泪囊投影区鼻黏膜瓣及泪囊内侧壁切除，导致造瘘口周围骨质裸露较多，术后肉芽组织增生风险高，术后常因造瘘口狭窄或闭锁而疗效不佳[9]。本研究基于En-DCR手术操作特点，设计一种“Z”型鼻黏膜瓣，覆盖造瘘口旁裸露骨质，并将泪囊瓣与鼻黏膜瓣对位吻合，以促进造瘘口上皮化，改善手术疗效。

本研究结果显示，两组手术时间及术中出血量无显著差异，表明改良En-DCR手术虽然术中增加了鼻黏膜瓣设计操作，但并未造成手术时间延长及出血量增加，考虑与该鼻黏膜瓣制作与吻合操作简单有关，并不会增加手术操作难度及手术创伤[10]。另外，改良组术腔完全上皮化及术腔愈合所需时间均低于传统组，提示改良En-DCR手术能促进术腔愈合，加速慢性泪囊炎患者转归。分析其原因可能为，改良En-DCR术中制作的“Z”型鼻黏膜瓣能充分覆盖裸露骨质，且与泪囊瓣切缘良好吻合，避免骨质裸露过多或吻合对位不佳造成的造瘘口周围肉芽组织增生，有利于黏膜上皮化，促进术腔愈合[11]。进一步分析血清指标变化也发现，两组术后3 d血清VEGF、IL-6、TGF-β1均较术前升高，但改良组术后血清指标低于传统组。其中，VEGF参与血管新生过程，是促进瘢痕增生的重要因子[12]；IL-6作为炎症因子，能通过促进成纤维细胞增生及胶原蛋白合成，加速肉芽组织形成[13]；TGF-β1则能促进细胞外基质形成，诱导瘢痕增生[14]。上述结果提示相较于改良En-DCR术，传统En-DCR术造成的术后组织增生更严重，与上文结果一致[11]。

本研究还发现，改良组术后4周、术后12周Munk评分均低于传统组，表明改良En-DCR术对慢性泪囊炎患者溢泪症状改善效果更好。究其原因可能为，改良En-DCR术能减少造瘘口周围纤维组织增生，术后造瘘口稳定，患者泪液能引流至筛窦，使症状缓解[15]。不仅如此，改良组术后3个月、6个手术疗效及总有效率均高于传统组，也再次说明改良En-DCR术后造瘘口上皮化良好，手术成功率高。手术安全

表2　两组手术前后血清指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	VEGF(ng/L)		IL-6(ng/L)		TGF-β1(ng/mL)	
		术前	术后3 d	术前	术后3 d	术前	术后3 d
改良组	55	78.13±10.56	89.43±13.48[a]	6.87±1.19	10.69±1.98[a]	35.46±6.18	45.82±7.40[a]
传统组	55	77.69±11.27	96.17±15.36[a]	6.71±1.21	12.04±2.31[a]	34.97±6.32	49.34±8.13[a]
t值		0.211	2.446	0.699	3.291	0.411	2.375
P值		0.833	0.016	0.486	0.001	0.682	0.019

注：与本组术前比较，[a]P<0.05。

性评估也发现，两组术后并发症总发生率无明显差异，提示改良 En-DCR 术增加“Z”型鼻黏膜瓣的操作并未增加相关并发症。

综上所述，改良 En-DCR 术通过制作“Z”型鼻黏膜瓣使术后上皮化及愈合更快，缓解术区组织增生，并促进溢泪症状改善，提升手术疗效，安全性较高，具有良好推广前景。

参考文献

[1] Eom SI, Kim CZ, Lee SU, et al. Chronic mycobacterium abscessus dacryocystitis after endoscopic dacryocystorhinostomy: a case report[J]. Korean J Ophthalmol, 2024, 38(6): 507-509.

[2] Wang YH, Jiang WH, Tu YH, et al. Endoscopic dacryocystorhinostomy with mucosal anastomosing in chronic dacryocystitis with three categories of ethmoid sinuses[J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(11): 1765-1771.

[3] Yu B, Tu YH, Zhou GM, et al. Management of chronic dacryocystitis cases after failed external dacryocystorhinostomy using endoscopic technique with a novel lacrimal ostium stent[J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(3): 413-419.

[4] Li M, Li W, Sha Q, et al. Analysis of the safety and effectiveness of endoscopic nasal dacryocystorhinostomy in the remedy of chronic dacryocystitis[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(3): e36934.

[5] 赵堪兴，杨培增. 眼科学，第8版[M]. 北京：人民卫生出版社，2013，80-87.

[6] Acharya I, Rohatgi J, Sahu PK. Surgical success of ‘W’ shaped incision versus tear trough incision in external dacryocystorhinostomy[J]. Orbit, 2022, 41(5): 572-580.

[7] 韩德民. 鼻内窥镜外科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2001：36-39.

[8] Lan S, Yu JQ, Ke F, et al. Endoscopic dacryocystorhinostomy with bicanalicular silicone tube intubation for treating chronic dacryocystitis secondary to nasolacrimal duct stent incarceration[J]. Int J Ophthalmol, 2023, 16(8): 1218-1223.

[9] Deosthale N, Garikapati P, Choudhary S, et al. Surgical outcome of endoscopic dacryocystorhinostomy with and without prolene stent in chronic dacryocystitis: a randomized controlled trial[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 75(4): 3443-3448.

[10] Zhang J, Ming S, Qing H, et al. Prognosis of concurrent endoscopic dacryocystorhinostomy and nasal septoplasty for chronic dacryocystitis with moderate nasal septum deviation[J]. Indian J Ophthalmol, 2024, 72(S3): 435-440.

[11] Mansour HO, Elzaher Hassan R, Tharwat E, et al. Comparing the success rate of external dacryocystorhinostomy with anterior flap versus flap excision in managing chronic dacryocystitis[J]. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol, 2023, 12(1): 1-8.

[12] Shaheen A, Mehra D, Ghalibafan S, et al. Efficacy and safety of anti-VEGF injections and surgery for age-related macular degeneration - related submacular hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmol Retina, 2025, 9(1): 4-12.

[13] 张先琴，陈营杰，张睿. 6-姜酚基于PKB/KIF14信号通路对大鼠口腔黏膜愈合的作用[J]. 西北药学杂志，2024，39(2)：61-66.

[14] 王海霞，丰世科，刘旺，等. 超脉冲二氧化碳点阵激光治疗对凹陷性痤疮瘢痕TGF-β、EGF及bFGF水平变化的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(2)：348-351.

[15] Shahid E, Shahid R, Fasih U, et al. Chronic inflammatory score in patients with dacryocystorhinostomy and correlation with surgical outcome[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2024, 36(1): 119-124.

（上接第1656页）

参考文献

[1] Tuerk E, Doss S, Polsley K. Peptic ulcer disease[J]. Prim Care, 2023, 50(3): 351-362.

[2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)[J]. 中华消化杂志，2022，42(5)：289-303.

[3] 鲁树华，吴夏琴，卢建辉. 消化性溃疡患者幽门螺杆菌感染与胃蛋白酶原的关系研究[J]. 保健医学研究与实践，2023，20(7)：36-39.

[4] 刘俊，操金红，叶玲玲，等. 消化性溃疡患者血清CGRP、PINP、α-DF水平及其与不同基因型Hp感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志，2024，34(17)：2637-2640.

[5] 刘萍，黄芳，林贵德，等. Hp阳性消化性溃疡患者血清CHI3L1水平变化及其临床意义[J]. 中国中西医结合消化杂志，2024，32(1)：13-17.

[6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志，2018，26(2)：112-120.

[7] 张冲，周炜，杨云志，等. 健胃消食口服液联合常规四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡患者的临床研究[J]. 临床消化病杂志，2024，36(2)：90-94.

[8] Chen H, Xu H. Effect of Gastrin g-17 combined with pepsinogen PGI and PGII on the early screening of gastric cancer in the department of gastroenterology[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(9): 141-145.

[9] 王一，张俐，吴楠，等. 胃蛋白酶原测定检查在儿童消化性溃疡中诊断价值[J]. 重庆医学，2024，53(19)：2949-2953，2959.

[10] Zhou JP, Liu CH, Liu BW, et al. Association of serum pepsinogens and gastrin-17 with helicobacter pylori infection assessed by urea breath test[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 980399.

[11] 王威，孙克，张倩，等. 血清CGRP与PG在消化性溃疡中的临床意义[J]. 现代消化及介入诊疗，2020，25(9)：1239-1241.

[12] 李书红. 血清ET、CGRP水平与HP阳性消化性溃疡患者四联疗法治疗效果的相关性研究[J]. 临床医学，2022，42(2)：44-46.

[13] 董文珠，梁越，赵琦，等. 胃黏膜“血清学活检”在胃癌前疾病筛查中的临床应用[J]. 中国临床研究，2023，36(2)：186-190.

[14] Park KR, Park JI, Lee S, et al. CHI3L1 is a therapeutic target in bone metabolism and a potential clinical marker in patients with osteoporosis[J]. Pharmacol Res, 2022, 184: 106423.

[15] 匡哲，郭慧丽，庞敏. 外周血NLR和粪便CP、CHI3L1对溃疡性结肠炎患者治疗后内镜下表现进展的预测价值[J]. 检验医学与临床，2024，21(17)：2547-2552.

·论　著·

血脂参数与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系及其对预后的预测效能

肖瑶*　陈雯　邱玲　杨兴　王晓琦

［摘　要］ **目的**　分析血脂参数与急性脑梗死（AIS）患者颈动脉粥样硬化斑块的关系及对患者预后的预测效能。**方法**　选取2022年3月至2024年3月武汉市第一医院收治的96例AIS患者，均于治疗前行血脂参数检测及颈动脉彩色多普勒超声评估，根据颈动脉彩超结果分为无斑块组（*n*=26）、稳定性斑块组（*n*=32）、不稳定性斑块组（*n*=38），并根据6个月后预后情况分为预后良好组［改良Rankin量表（mRS）评分0~2分，*n*=65］、预后不良组（mRS评分3~6分，*n*=31），比较无斑块组、稳定性斑块组、不稳定性斑块组及预后良好组、预后不良组血脂参数检测结果，并分析血脂参数对患者不良预后的预测价值。**结果**　不稳定性斑块组高甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）及载脂蛋白B（Apo-B）/载脂蛋白A1（Apo-A1）高于无斑块组和稳定性斑块组，稳定性斑块组TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1高于无斑块组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；预后不良组TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1高于预后良好组，差异有统计学意义（*P*<0.05）；TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1均为AIS患者预后不良的独立影响因素（*P*<0.05）；ROC曲线显示，TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1联合预测不良预后的ROC曲线下面积为0.953，敏感度、特异度分别为0.935、0.954。**结论**　AIS患者TG、LDL-C、Apo-B/Apo-A1与颈动脉粥样硬化斑块及斑块稳定性密切相关，三者联合检测对患者的预后具有较高的预测价值，可为临床个性化康复方案的制定提供参考。

［关键词］ 急性脑梗死；血脂参数；颈动脉粥样硬化斑块；预后；预测效能

Relationship between blood lipid parameters and carotid atherosclerotic plaques in patients with acute cerebral infarction and their predictive efficacy for prognosis

XIAO Yao*, CHEN Wen, QIU Ling, YANG Xing, WANG Xiaoqi
(Department of Neurology, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430033)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To analyze the relationship of blood lipid parameters with carotid atherosclerotic plaques in patients with acute ischemic stroke (AIS) and predictive efficacy for prognosis. **Methods**　A total of 96 patients with AIS at Wuhan No.1 Hospital were selected from March 2022 to March 2024. Blood lipid parameters were detected, and carotid color Doppler ultrasound evaluations were performed before treatment. Based on the results of the carotid color Doppler ultrasound, the patients were divided into three groups: a non-plaque group (*n*=26), a stable plaque group (*n*=32) and an unstable plaque group (*n*=38). After 6 months, the patients were classified into a good prognosis group [modified Rankin scale (mRS) score of 0~2 points, *n*=65] and a poor prognosis group (mRS score of 3-6 points, *n*=31) based on their prognosis status. The blood lipid parameter detection results were compared among the non-plaque group, stable plaque group, and unstable plaque group, as well as between the good prognosis group and poor prognosis group. The predictive value of blood lipid parameters on the poor prognosis of patients was analyzed. **Results**　High triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and apolipoprotein B (Apo-B)/apolipoprotein A1 (Apo-A1) levels in the unstable plaque group were higher than those in the non-plaque group and stable plaque group. Additionally, TG, LDL-C, and Apo-B/Apo-A1 levels were higher in the stable plaque group compared to the non-plaque group, with statistically significant differences (*P*<0.05). In the poor prognosis group, TG, LDL-C, and Apo-B/Apo-A1 were higher than in the good prognosis group, also with statistically significant differences (*P*<0.05). Furthermore, TG, LDL-C, and Apo-B/Apo-A1 were identified as independent influencing factors of poor progno-

基金项目：湖北省自然科学基金计划（2024AFB1070）
作者单位：武汉市第一医院神经内科，湖北，武汉 430033
*通信作者：肖瑶，E-mail：18872488140@163.com

sis in AIS patients (P<0.05). The ROC curve analysis revealed that the area under the curve, sensitivity and specificity of the combination of TG, LDL-C, and Apo-B/Apo-A1 in predicting poor prognosis were 0.953, 0.935 and 0.954 respectively. **Conclusion** TG, LDL-C, and Apo-B/Apo-A1 levels in AIS patients are closely linked to carotid atherosclerotic plaques and their stability. The simultaneous measurement of these three indicators holds significant predictive value for patient prognosis, offering valuable insights for developing personalized clinical rehabilitation regimens.

[**KEY WORDS**] AIS; Blood lipid parameters; Carotid atherosclerotic plaque; Predictive efficiency

随着人口老龄化的加剧和人们生活方式的改变,急性脑梗死(acute ischemic stroke,AIS)的发病率呈现逐年上升趋势[1]。颈动脉粥样硬化斑块的形成是AIS的病理基础之一,斑块的数量、大小及稳定性与AIS的风险密切相关[2-3]。血脂异常是动脉粥样硬化的主要危险因素之一,研究表明,高甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平与动脉粥样硬化的发生和进展密切相关[4];载脂蛋白B(apolipoprotein B,Apo-B)为LDL-C的主要载脂蛋白,其水平可反映动脉粥样硬化风险;载脂蛋白A1(apolipoprotein A1,Apo-A1)为高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)的主要载脂蛋白,其水平可反映斑块稳定性[5]。血脂管理是AIS的重要干预措施,但血脂参数对预后的影响尚需进一步探讨。本研究探讨血脂参数与颈动脉斑块及预后的关系,分析血脂参数对预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料收集

选取2022年3月至2024年3月武汉市第一医院收治的96例AIS患者。纳入标准:①符合AIS诊断标准[6];②发病后72 h内入院;③年龄18~85岁;④临床及随访资料完整。排除标准:①合并严重肝功能障碍(如肝硬化、肝癌)、严重肾功能障碍(如肾衰竭)、恶性肿瘤、严重感染性疾病等疾病;②有颈动脉内膜切除术、支架植入术等颈动脉相关手术史;③由于精神疾病或认知障碍无法配合相关检查和评估;④入组前已接受过抗血栓等相关治疗。本研究经医院伦理委员会批准(伦理编号:HLK-202406546)且患者均签署知情同意书。

1.2 血脂参数检测

于患者发病72 h内采集肘静脉血5 mL,使用北京白洋601A台式高速离心机(离心半径15 cm)以3 000 rpm离心10 min,分离血清。采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪进行检测,TG水平采用酶比色法测定,LDL-C水平采用直接法测定,Apo-B、Apo-A1水平采用免疫比浊法测定,所有试剂均为见克曼库尔特实验室系统(苏州)有限公司原装配套试剂。计算Apo-B/Apo-A1比值。

1.3 颈动脉超声监测

于入院时进行检测,设备采用Canon Aplio i800 TUS-AI800彩色多普勒超声仪,配备高频线阵(7~12 MHz)探头。患者仰卧,颈部伸展,保持放松,扫描双侧颈总动脉、颈内动脉及颈外动脉的各个标准部位,包括主动脉弓起始部、鞘前段、鞘后段等。斑块稳定性根据改良的Gray-Weale分型标准进行评判[7]:颈动脉内膜中层厚度(Intima-Media Thickness,IMT)≥1.5 mm定义为斑块,形态不规则、存在低回声区或容易破裂的特征(如凹陷、溃疡)判定为不稳定性斑块,形态规则、回声均匀,无易破裂特征判定为稳定性斑块。根据斑块评估结果将患者分为无斑块组(n=26)、稳定性斑块组(n=32)、不稳定性斑块组(n=38)。

1.4 预后评估及分组

患者均接受标准化的急性期治疗,包括溶栓或抗血小板、调脂及氧疗、营养支持等支持治疗,急性期治疗结束后接受系统的康复治疗,所有康复治疗均由经验丰富的康复医师和治疗师团队按照标准化的康复程序实施。6个月后采用改良Rankin量表(modified Rankin scale,mRS)[8]进行预后评估,mRS评分0~2分者纳入预后良好组(n=65),3~6分者纳入预后不良组(n=31)。

1.5 统计学处理

使用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,计量数据符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,三组比较采用单因素方差分析,若方差分析结果有统计学意义,则进一步采用LSD-t检验进行事后两两比较;计数资料采用n(%)表示,采用χ^2检验;联合预测采用多因素Logistic回归模型,将单因素分析中差异有统计学意义的变量(TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1水平,均作为连续变量)纳入模型,对年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史等潜在混杂因素进行校正。通过受试者工作特征曲线(ROC)评估指标对患者预后的预测效能。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同斑块情况患者血脂参数比较

不稳定性斑块组TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1高于无斑块组和稳定性斑块组,稳定性斑块组TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1高于无斑块组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 不同患者预后患者血脂参数比较

预后不良组TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1高于预后良好组,差异有统计学意义(P<0.05),两组一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05)。见表2。

2.3 AIS患者患者预后的独立影响因素分析

Logistic多因素回归分析显示,TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1均为AIS患者预后康复不良的独立影响因素(P<0.05)。见表3。

2.4 TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1均对AIS患者预后的预测效能

ROC曲线显示,TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1联合预测

表1　无斑块组、稳定性斑块组、不稳定性斑块组血脂参数比较（$\bar{x}\pm s$）

因素	无斑块组（n=26）	稳定性斑块组（n=32）	不稳定性斑块组（n=38）	χ^2/F值	P值
性别				0.034	0.983
男	14(53.85)	18(56.25)	21(55.26)		
女	12(46.15)	14(43.75)	17(44.74)		
年龄(岁)	65.12±13.21	66.84±12.93	67.50±13.82	0.250	0.779
高血压	18(69.23)	24(75.00)	28(73.68)	0.261	0.878
糖尿病	7(26.92)	9(28.13)	14(36.84)	0.925	0.630
吸烟史	5(19.23)	8(25.00)	11(28.95)	0.777	0.678
TG（mmol/L）	1.24±0.38	1.68±0.46[a]	2.04±0.52[ab]	22.833	<0.001
LDL-C（mmol/L）	2.45±0.73	3.29±0.88[a]	4.05±1.02[ab]	24.395	<0.001
Apo-B/Apo-A1	0.54±0.13	0.88±0.19[a]	1.32±0.28[ab]	101.696	<0.001

注：与无斑块组比较，[a]P<0.05；与稳定性斑块组比较，[b]P<0.05。

表2　不同患者预后患者一般资料及血脂参数比较

［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

因素	预后良好组（n=65）	预后不良组（n=31）	χ^2/t值	P值
性别			0.151	0.698
男	35(53.85)	18(58.06)		
女	30(46.15)	13(41.94)		
年龄(岁)	65.31±12.48	68.75±14.36	1.202	0.232
高血压	48(73.85)	22(70.97)	0.088	0.767
糖尿病	18(27.69)	12(38.71)	1.186	0.276
吸烟史	14(21.54)	10(32.26)	1.286	0.257
TG(mmol/L)	1.52±0.48	2.08±0.63	4.418	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.98±0.83	4.17±1.14	5.799	14.742
Apo-B/Apo-A1	0.70±0.17	1.51±0.37	<0.001	<0.001

表3　AIS患者患者预后的独立影响因素分析

因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	OR值	95% CI	P值
TG	1.029	0.411	6.296	2.798	1.250~6.262	0.013
LDL-C	0.802	0.327	6.015	2.230	1.175~4.233	0.015
Apo-B/Apo-A1	0.902	0.281	10.304	2.465	1.421~4.275	0.001

AIS患者不良预后的敏感度、特异度分别为0.935、0.754，ROC曲线下面积为0.953。见表4、图1。

表4　TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1对AIS患者预后的预测效能

指标	AUC	SE	95% CI	最佳截断值	敏感度	特异度
TG	0.815	0.049	0.719~0.910	1.92(mmol/L)	0.774	0.738
LDL-C	0.768	0.053	0.664~0.873	3.56(mmol/L)	0.645	0.785
Apo-B/Apo-A1	0.885	0.040	0.807~0.963	1.11	0.839	0.862
联合	0.953	0.020	0.913~0.992		0.935	0.754

3　讨论

颈动脉粥样硬化斑块的形成与血脂异常密切相关，而斑块稳定性等特征则是脑梗死发生发展的重要影响因素[9]。本研究旨在系统分析血脂参数与AIS患者颈动脉粥样硬化斑块的关系，并评估其对患者预后的预测价值。

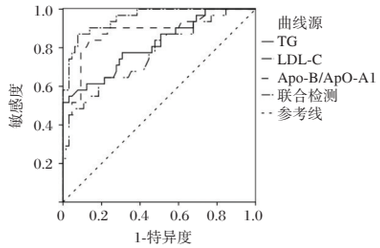


图1　ROC曲线

高TG水平可促进极低密度脂蛋白的生成和分解，形成更易被动脉内皮细胞摄取的低密度脂蛋白颗粒，从而促进斑块的形成和发展[10]；LDL-C升高可促进脂质在动脉壁积累，同时还可加剧动脉壁的炎症反应，增加斑块的不稳定性[11]；Apo-B是含有低密度脂蛋白及VLDL颗粒的主要载脂蛋白，其水平可反映所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的总量；而Apo-A1则是抗动脉粥样硬化的HDL的主要载体，其水平反映斑块稳定性。本研究引入Apo-B/Apo-A1比值这一参数，可反映动脉粥样硬化风险及斑块稳定性，该比值升高反映斑块有向不稳定、易损方向演变的趋势[12-13]。本研究结果表明高血脂水平与颈动脉斑块的形成及其不稳定性密切相关。

本研究进一步探讨了入院时血脂参数对AIS患者远期功能预后的影响，结果显示，校正了年龄、性别及传统血管危险因素后，TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1仍是预后不良的独立影响因素。分析其可能机制：其一，持续的血脂异常可致全身性促炎、促氧化应激状态，加重梗死区域继发性神经炎症，抑制神经元修复与轴突再生，从而阻碍神经功能恢复[14-15]；其二，不良血脂谱，尤其是高Apo-B/Apo-A1比值提示体内存在广泛的微循环障碍和内皮功能受损，从而影响梗死灶周围缺血半暗带的血流灌注与侧支循环的建立，进而影响患者预后[16]。上述结果进一步证实了血脂管理在AIS康复中的重要性，提示通过调控TG和LDL-C水平及Apo-B/Apo-A1比值，可改善AIS患者的预后。ROC分析提示此三项血脂参数联合检测对于AIS患者预后具有较高的预测价值，于入院后早期检测此三项血脂参数，有助于及早识别高风险患者，制定个体化治疗和康复策略，从而改善患者预后。综上所述，TG、LDL-C及Apo-B/Apo-A1比值与AIS患者颈动脉粥样硬化斑块的形成及稳定性密切相关，这些血脂指标联合检测可预测患者预后，从而协助制定个性化治疗方案，优化康复策略。

参考文献

［1］　黄攀登，董利平，郭美丹，等. 普罗布考联合匹伐他汀治疗老年高血压合并脑梗死恢复期的疗效及对患者颈动脉斑块，血脂和血清炎症因子水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(24)：2577-2581.

［2］　张卉，段开诚，胡启飞，等. 股总动脉斑块稳定性和颈动脉斑块最大厚度对缺血性脑血管疾病的预测价值[J]. 陕西医学杂志，2024，53(8)：1065-1068.

（下转第1667页）

·论 著·

川芎嗪注射液对脑梗死患者CRP、Hcy和心肌酶的影响

姚雪* 赵兴利 姜艳 程龙粉

［摘 要］ **目的** 分析川芎嗪注射液对脑梗死患者载脂蛋白A-1（ApoA-1）、载脂蛋白B（ApoB）、C反应蛋白（CRP）和同型半胱氨酸（Hcy）及心肌酶水平影响。**方法** 纳入临泉县人民医院收治的90例脑梗死患者，分别纳入联合组（n=45）、对照组（n=45）。2组患者均接受常规治疗，联合组加用川芎嗪注射液静滴。对比2组患者治疗前后神经功能缺损评分（NIHSS）、日常生活能力评分（ADL）变化，以及血液流变学和ApoA-1、ApoB、CRP、Hcy及心肌酶水平变化，并记录2组不良反应。**结果** 联合组治疗14 d后NIHSS评分，LSV、HSV、PSV、FIB，CRP、Hcy，CK、CK-MB较对照组更低，ADL评分较对照组更高（P<0.05）。联合组治疗14 d后总有效率为93.33%，较对照组的75.56%更高（P<0.05）。2组治疗期间均未见明显不良反应发生。**结论** 川芎嗪注射液联合阿托伐他汀钙片能够有效改善脑梗死患者神经功能、日常生活能力并调节CRP、Hcy和心肌酶水平，且临床疗效和安全性值得肯定。

［关键词］ 川芎嗪注射液；阿托伐他汀钙片；脑梗死；载脂蛋白；心肌酶

Effects of ligustrazine injection on CRP, Hcy and Cardiac enzymes in patients with cerebral infarction

YAO Xue*, ZHAO Xingli, JIANG Yan, CHENG Longfen
(Department of Neurology, Linquan County People's Hospital, Linquan, Anhui, China, 236400)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To analyze the effects of Ligustrazine injection on apolipoprotein A-1 (ApoA-1), apolipoprotein B (ApoB), C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy), and myocardial enzyme levels in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 90 patients with cerebral infarction who were admitted to Linquan County People's Hospital from June 2022 to June 2024 were enrolled in the study. They were randomly divided into a combination group (n=45) and a control group (n=45) using a random number table. Both groups received conventional treatment and oral atorvastatin calcium tablets. In addition, the combination group received intravenous Ligustrazine injection. Changes in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Activities of Daily Living (ADL) score, hemorheology parameters (including low-shear viscosity LSV, high-shear viscosity HSV, plasma viscosity PSV, and fibrinogen FIB), ApoA-1, ApoB, CRP, Hcy, myocardial enzymes (creatine kinase CK and CK-MB), and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 14 days of treatment, the combination group showed significantly lower NIHSS scores (P<0.05), decreased LSV, HSV, PSV, FIB, CRP, Hcy, CK, and CK-MB levels compared to the control group (P<0.05). The ADL score in the combination group was also higher than that in the control group (P<0.05). The total effective rate in the combination group reached 93.33% after 14 days of treatment, which was significantly higher than the 75.56% observed in the control group (P<0.05). No significant adverse reactions were reported during treatment in either group. **Conclusion** The combination of Ligustrazine injection and atorvastatin calcium tablets effectively improves neurological function, daily living ability, and modulates CRP, Hcy, and myocardial enzyme levels in patients with cerebral infarction. This demonstrates favorable clinical efficacy and safety.

［**KEY WORDS**］ Ligustrazine Injection; Atorvastatin calcium tablets; Cerebral Infarction; Apolipoproteins; Myocardial Enzymes

---

基金项目：安徽省阜阳市卫生健康委科研项目（FY2021-181）
作者单位：临泉县人民医院神经内科，安徽，临泉 236400
*通信作者：姚雪，E-mail：17358035606@163.com

数据显示，我国全年新发脑梗死230万人，占全球新发脑梗死病例数的40%[1]。川芎嗪注射液是闭塞性脑血管疾病的常用治疗药物，具有扩张血管管径、抗血小板聚集等药理学作用[2]。有学者发现，脑梗死不仅伴随着C反应蛋白（Creactive protein，CRP）和同型半胱氨酸（Hcy）的升高，也与载脂蛋白A-1（ApoA-1）、载脂蛋白B（ApoB）及其比值显著上升密切相关[3]。此外，除脑组织损伤外，急性脑梗死被证实与心脏功能紊乱相关，并以心肌酶活性上升为主要表现，且心肌酶活性升高是脑梗死患者预后不良的独立预测因子[4]。因此，此次研究在尝试探索川芎嗪注射液联合治疗脑梗死疗效、安全性的基础上，就其对患者ApoA-1、ApoB和心肌酶水平的变化予以分析，旨在进一步明确联合治疗的机制，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入临泉县人民医院2022年6月至2024年6月收治的90例脑梗死患者，开展前瞻性对照研究。纳入标准：①参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南（2018年版）》明确脑梗死诊断[5]；②发病至入院时间<72 h，且入院前未接受相关治疗；③知晓研究内容且自愿参与研究。排除标准：①合并颅内占位性病变或出血性病变；（2）合并意识障碍、吞咽功能障碍；（3）合并免疫功能异常、血液系统疾病；（4）合并感染性疾病或恶性肿瘤；（5）对研究相关药物有过敏史或禁忌证。使用随机数字表法将90例患者分别纳入联合组（n=45）、对照组（n=45）。两组基线资料对比，具有可比性（P>0.05），见表1。本研究已征得医院医学伦理委员会批准，批件号LQ220418。

1.2　治疗方案

2组患者均接受常规综合治疗，包括抗血小板聚集、调节血糖水平、控制血压水平，以及维持水电解质平衡、纠正酸碱紊乱等。同时给予阿托伐他汀钙片（商品名美达信，国药准字H20193143，齐鲁制药（海南）有限公司，规格10 mg*14 s）口服，每日1次，每次20 mg，长期服用。联合组在对照组治疗方案的基础上加用盐酸川芎嗪注射液（国药准字H20030553，哈尔滨三联药业股份有限公司，规格120 mg）120 mg，使用250 mL生理盐水充分稀释后静脉滴注，每日1次，持续14 d。

1.3　观察指标

对比2组患者治疗前、治疗14 d后美国国立卫生研究院卒中量表（NIH Stroke Scale，NIHSS）评分、日常生活能力评分（Activity of Daily Living，ADL）变化，以及血液流变学和ApoA-1、ApoB、CRP、Hcy及心肌酶水平变化，并记录2组治疗期间不良反应。①NIHSS评分[6]：包括意识水平、凝视功能等共7个项目，总分0~42分，评分越高则神经功能缺损程度越严重。②ADL评分[7]：包括进食、修饰等共10项活动，各项活动评分0~10分，总分0~100分，评分越高则生活自理能力越佳。③血液流变学：抽取患者空腹肘静脉血4 mL，测量其全血低切黏度（LSV）、全血高切黏度（HSV）、血浆黏度（PSV）、纤维蛋白原（FIB）变化。④使用免疫透射比浊法检测患者ApoA-1、ApoB变化，使用酶联免疫吸附（ELISA）法检测CRP、Hcy变化，使用全自动生化分析仪测定患者肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）变化。⑤临床疗效评估[8]：基于治疗14 d后NIHSS量表评分减分率变化评估患者临床疗效；NIHSS量表评分减分率=（治疗前NIHSS评分-治疗后NIHSS评分）/治疗前NIHSS评分×100%；减分率≥90%、>45%~<90%、18%~45%、<18%分别判定为痊愈、显效、好转、无效，总有效率以痊愈率、显效率、好转率之和计。⑥不良反应：治疗期间定期监测患者肝、肾功能和血脂水平、心电图变化，记录其不良反应发生率。

1.4　统计学分析

使用SPSS 27.0行数据统计。计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用双侧t检验，当P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　NIHSS评分和ADL评分变化

2组治疗14 d后NIHSS评分均较治疗前下降、ADL评分均较治疗前升高；联合组治疗14 d后NIHSS评分较对照组更低、ADL评分较对照组更高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2　2组患者NIHSS评分和ADL评分变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NIHSS评分		ADL评分	
		治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
联合组	45	13.71±2.64	5.02±0.79[a]	37.49±8.79	63.87±11.04[a]
对照组	45	13.60±2.48	6.18±0.83[a]	38.16±8.22	58.62±10.25[a]
t值		0.204	6.791	0.373	2.338
P值		0.839	<0.001	0.710	0.022

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

2.2　血液流变学指标变化

2组治疗14 d后LSV、HSV、PSV、FIB均较治疗前下降；联合组治疗14 d后LSV、HSV、PSV、FIB均较对照组更低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表1　两组患者一般临床资料比较[（$\bar{x}\pm s$），n（%）]

组别	n	年龄（岁）	病程（h）	住院时间（d）	性别（n/%）		合并症（n/%）		
					男	女	高血压	糖尿病	冠心病
联合组	45	63.93±9.85	13.13±2.06	9.02±1.97	28（62.22）	17（37.78）	17（37.78）	13（28.89）	15（33.33）
对照组	45	66.29±7.81	12.96±2.15	8.47±1.47	24（53.33）	21（46.67）	19（42.22）	11（24.44）	13（28.89）
t/χ^2值		1.259	0.383	1.501	0.729		0.185	0.227	0.207
P值		0.211	0.703	0.137	0.393		0.667	0.634	0.649

表3 2组患者血液流变学指标变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LSV（mPa·s）		HSV（mPa·s）		PSV（mPa·s）		FIB（g/L）	
		治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
联合组	45	9.71±1.25	5.43±0.66[a]	5.91±0.78	3.23±0.45[a]	1.92±0.19	1.04±0.11[a]	5.24±0.71	2.79±0.45[a]
对照组	45	9.83±1.34	5.81±0.72[a]	5.96±0.75	3.59±0.47[a]	1.90±0.22	1.23±0.17[a]	5.26±0.68	3.12±0.51[a]
t值		0.439	2.610	0.310	3.711	0.462	6.295	0.136	3.255
P值		0.662	0.011	0.757	<0.001	0.646	<0.001	0.892	0.002

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

2.3 ApoA-1、ApoB、CRP、Hcy变化

2组治疗14 d后ApoA-1均较治疗前升高，ApoB、CRP、Hcy均较治疗前下降；联合组治疗14 d后CRP、Hcy均较对照组更低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

2.4 心肌酶水平变化

2组治疗14 d后CK、CK-MB均较治疗前下降；联合组治疗14 d后CK、CK-MB均较对照组更低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

2.5 临床疗效

联合组治疗14 d后总有效率为93.33%，较对照组的75.56%更高（P<0.05）。见表6。

表4 2组患者ApoA-1、ApoB、CRP、Hcy变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	ApoA-1（g/L）		ApoB（g/L）		CRP（mg/L）		Hcy（μmol/L）	
		治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
联合组	45	1.22±0.15	1.42±0.34[a]	1.32±0.23	0.82±0.11[a]	7.57±1.02	6.01±0.73[a]	28.47±4.05	18.08±2.19[a]
对照组	45	1.23±0.11	1.39±0.35[a]	1.37±0.19	0.85±0.14[a]	7.63±1.18	6.49±0.71[a]	28.61±4.23	19.17±2.44[a]
t值		0.361	0.412	1.124	1.130	0.258	3.162	0.160	2.230
P值		0.719	0.681	0.264	0.261	0.797	0.002	0.873	0.028

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

表5 2组患者心肌酶水平变化比较（$\bar{x}\pm s$，U/L）

组别	n	CK		CK-MB	
		治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
联合组	45	181.38±26.95	110.37±21.26[a]	43.61±5.38	20.26±2.17[a]
对照组	45	179.45±25.42	125.96±24.33[a]	43.24±5.71	25.44±2.68[a]
t值		0.349	3.237	0.316	10.077
P值		0.728	0.002	0.752	<0.001

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

表6 2组患者治疗14 d后临床疗效比较［n(%)］

组别	n	痊愈	显效	好转	无效	总有效
联合组	45	2(4.44)	24(53.33)	16(35.56)	3(6.67)	42(93.33)
对照组	45	0(0)	12(26.67)	22(48.89)	11(24.44)	34(75.56)
χ^2值						5.414
P值						0.020

2.6 不良反应

2组治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

脑梗死的发生伴随着脑组织损伤、神经功能缺损，与患者自理能力和生活质量的显著下降直接相关[9]。因此，脑梗死的治疗原则在于尽快促进脑组织供血恢复、阻止脑水肿进展、挽救濒死脑细胞并促进神经功能恢复。

阿托伐他汀钙片能够促进受体介导的低密度脂蛋白胆固醇分解代谢，发挥调脂作用。与此同时，该药也被发现能够有效抑制血管平滑肌细胞增殖、稳定粥样硬化斑块，并发挥抗炎作用，从而显著改善血管内皮功能、抑制血栓形成[10]。有学者发现阿托伐他汀钙片的应用使急性脑梗死患者缺血区血流量上升、梗死区炎症和氧化应激反应减轻，在保护缺血区脑组织的同时达到了良好的促进缺损神经功能的恢复效果[11]。

川芎嗪提取自川芎根茎，具有行气活血、祛风止痛等功效[12]。既往研究发现，川芎嗪注射液可拮抗钙离子内流、抑制血管平滑肌痉挛，在扩张心脑血管疾病患者动脉管腔、促进血流通畅等方面具有积极作用，故能够有效改善微循环，为脑梗死患者神经功能的恢复奠定基础[13]。本研究结果说明川芎嗪注射液的应用能够有效改善患者神经功能、促进患者生活自理能力的恢复，其优势在于：药理学研究发现，川芎嗪能够通过血脑屏障，具有抗血小板聚集药理功能，且可提高红细胞变形能力，从而维持血液稳定流动，在避免血栓形成的同时，使神经元获取充足的血供、氧供，对挽救濒死神经元、促进神经功能有益[14]。本研究联合组治疗14 d后LSV、HSV、PSV、FIB较对照组更低，进一步印证了川芎嗪在改善微循环方面的重要作用，且FIB的降低被证实与血栓前状态的解除和血栓性疾病风险下降有关[15]，提示川芎嗪注射液在调节机体凝血功能、预防脑梗死复发方面也可能存在一定作用。

除此之外，联合组治疗14 d后CRP、Hcy均较对照组更低，意味着川芎嗪注射液对于减轻机体炎性反应有益，而炎性反应的减轻伴随着炎性介质释放所致血管内膜损伤的减少，同时，Hcy的降低伴随着血管平滑肌细胞增殖抑制，有助于抑制低密度脂蛋白氧化、预防血栓形成。需要注意的是，治疗14 d后联合组ApoA-1、ApoB与对照组相比，未见明显统计学差异，说明川芎嗪注射液治疗脑梗死的作用可能主要通过血流动力学的改善，而在调脂作用方面则存在一定局限性。

因此，川芎嗪注射液的应用有必要联合他汀类调脂药物，且二者联合能够进一步抑制血小板聚集、减少炎性因子释放，共同发挥预防血栓形成、减少缺血再灌注损伤的协同效应。

研究显示，脑梗死患者即便未发生心肌梗死，其CK、CK-MB升高仍十分常见，且与患者认知障碍、预后不良相关[16]。本研究结果说明川芎嗪注射液同样有助于防治脑梗死所致心肌受累，且CK升高也能够反映脑组织损伤、血脑屏障破坏所致脑组织CK大量释放至血液内，故联合组治疗后更低的CK水平间接反映出川芎嗪注射液的脑保护作用。得益于上述优势，联合组治疗14 d后临床总有效率较对照组显著升高，且2组治疗期间均未见显著不良反应发生，印证了联合治疗方案良好的安全性。

综上所述，川芎嗪注射液联合阿托伐他汀钙片能够有效改善脑梗死患者神经功能、日常生活能力并调节CRP、Hcy和心肌酶水平，且临床疗效和安全性值得肯定，值得进一步关注。

参考文献

[1] Wen Y, Zhang Z, Cai Z, et al. Ligustrazine-Loaded Borneol Liposome Alleviates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats[J]. ACS Biomat Sci Eng, 2022, 8(11): 4930-4941.

[2] 毛诗慧, 李琳, 孙逸梅, 等. 川芎嗪预处理增强骨髓间充质干细胞外泌体对脑缺血大鼠的神经保护和抗神经元凋亡作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(5): 455-462.

[3] Tang X, Wang H, Chen H, et al. Protective effects of Astragalus membranaceus and ligustrazine on rat brain microvascular endothelial cell injury after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation by suppressing the PKCδ/MARCKS pathway[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2021, 24(7): 947-956.

[4] 陈莉娜, 文金兰, 张善惠, 等. 川芎嗪-灯盏乙素苷元孪药对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1804-1808.

[5] 章薇, 娄必丹, 李金香, 等. 中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中（脑梗死）[J]. 康复学报, 2021, 31(6): 437-447.

[6] Dong P, Huang Y, Pu Y. The Therapeutic Effects of Ligustrazine in Combination with Other Drugs in Cardiovascular Diseases[J]. Int J Drug Disc Pharmac, 2023, 2(1): 63-69.

[7] Bukhari S N A, Yogesh R. An Overview of Tetramethylpyrazine (Ligustrazine) and its Derivatives as Potent Anti-Alzheimer's Disease Agents[J]. Lett Drug Design Disc, 2022, 19(7): 565-578.

[8] Zhang Y, He L, Ma C, et al. Research progress on the pharmacy of tetramethylpyrazine and its pharmacological activity in cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. J Pharm Pharmac, 2022, 74(6): 843-860.

[9] 王旎颖, 张勇, 陈玲玲. 川芎嗪治疗新生儿高氧肺损伤的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(3): 378-380.

[10] 熊志平, 张亚清, 马力, 等. 规律二级预防治疗后脑梗死复发一例[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(11): 65-68.

[11] 朱中勤, 田娣, 李伟. 血清微小RNA-25表达与急性脑梗死恢复期血管内皮功能及神经功能障碍的相关性[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(4): 273-275.

[12] 史一丰, 袁鹏, 卞鹏飞, 等. "祛痰化瘀方"辅助治疗风痰瘀阻型脑梗死49例临床研究[J]. 江苏中医药, 2023, 55(8): 30-33.

[13] Zhang Q, Wang J, Zhu L, et al. Ligustrazine attenuates hyperhomocysteinemia-induced alzheimer-like pathologies in rats[J]. Curr Med Sci, 2021, 41(3): 548-554.

[14] 张碧华, 邵晖, 叶爱军, 等. 血塞通注射液治疗中风的快速卫生技术评估[J]. 中国药房, 2023, 34(1): 97-101.

[15] Yu X, Wu M, Meng Q, et al. Ligustrazine alleviates pulmonary arterial hypertension in rats by promoting the formation of myocardin transcription complex in the nucleus of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Clin Translat Sci, 2023, 16(8): 1369-1380.

[16] 张小良, 高赛红, 杨迎春, 等. 白藜芦醇激活自噬抑制焦亡减轻脑缺血再灌注损伤[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(11): 1240-1248.

（上接第1663页）

[3] 杨琪, 李芳芳. 外周血CD4^(+)CD25^(+)Treg细胞, TLR4, hCMV-IgM与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 123-127.

[4] 刘俊中, 时伟玉, 毛立武, 等. Enterprise 2支架置入在动脉粥样硬化性急性大脑中动脉闭塞血管内再通治疗中的效果分析[J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40(8): 797-803.

[5] 李婷, 张琳. 脂代谢指标在颈动脉IMT增厚和斑块形成患者中的表达及意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(5): 691-694.

[6] 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2023[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559.

[7] 高雪, 王永槐, 王瑶, 等. Gray-Weale分型对症状性颈动脉斑块的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(13): 41-43.

[8] Isaksson E, Wester P, Laska AC, et al. Validation of the Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire[J]. Eur Neurol, 2020, 83(5): 493-499.

[9] 徐建可, 刘宁, 韩苗, 等. 缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与非高密度脂蛋白胆固醇浓度的相关性[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(1): 49-53.

[10] 王佳星, 吴洁琼, 李红月. 血脂康联合阿利西尤单抗对他汀类药物不耐受动脉粥样硬化性心血管疾病患者LDL-C达标率和其他血脂指标影响[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(1): 11-15.

[11] 田广益, 张中涛, 李国龙, 等. 高脂血症合并急性脑梗死动脉粥样硬化患者CT血管造影影像表现及与临床症状和病情相关性[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(9): 95-101.

[12] 董兰真, 孙学瑞, 吴婧, 等. 血清LP-PLA2和MMP-9水平与2型糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块易损性的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(18): 1916-1920.

[13] 史宪全, 李尚, 赵欣宇, 等. 青年肥胖合并代谢综合征患者颈动脉弹性变化及其危险因素分析[J]. 中国医学装备, 2023, 20(5): 82-87.

[14] 刘雁伟, 杨世强, 王琪. 前列地尔联合阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者血清脂肪因子, 颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(5): 551-554.

[15] 丁亚芳, 惠品晶, 蔡忻懿, 等. 单侧颈内动脉颅外段中-重度狭窄患者颈动脉内膜切除术后早期神经功能改善的影响因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21(2): 73-84.

[16] 马宁, 牛卫洲, 王东华, 等. 大剂量瑞舒伐他汀治疗老年急性脑梗死患者的疗效[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 194-197.

·论 著·

CTI指数对老年急性冠脉综合征合并糖尿病患者PCI术后短期预后的预测效能

梅能[1]* 刘岳[1] 冯仁洲[1] 章启勇[1] 杨林[2]

［摘 要］ **目的** 探讨C反应蛋白-甘油三酯葡萄糖(CTI)指数对老年急性冠脉综合征(ACS)合并糖尿病患者经皮冠脉介入治疗(PCI)术后短期预后的预测效能。**方法** 选取2021年8月至2024年8月于无为市人民医院行PCI的102例老年ACS合并糖尿病患者作为研究对象,根据术后28 d内是否发生主要不良心血管事件(MACE)将其分入预后良好组(n=69)与预后不良组(n=33)。比较两组CTI指数;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析影响因素。**结果** 预后不良组CTI指数明显高于预后良好组,差异有统计学意义(P<0.05)。CTI指数预测老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的AUC为0.879(95%*CI*:0.834~0.924),截点值为9.61,灵敏度为0.909,特异度为0.652。预后不良组病变支数多支病变占比、HbA1C、TG、LDL-C高于预后良好组,LVEF低于预后良好组,差异有统计学意义(P均<0.05)。多因素分析显示:病变支数多支病变、LVEF≤57.41%、LDL-C≥2.23 mmol/L、CTI指数≥9.61是ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后不良的危险因素(P<0.05)。**结论** 高CTI指数与老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后不良有关,CTI指数对老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后具有较好的预测效能。

［关键词］ C反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数; 急性冠脉综合征; 糖尿病; 老年

The predictive efficacy of CTI index for short-term prognosis in elderly patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus after PCI

MEI Neng[1]*, LIU Yue[1], FENG Renzhou[1], ZHANG Qiyong[1], YANG Lin[2]
(1. Department of Geriatric Medicine, 2. Department of General Medicine, Wuwei People's Hospital, Wuwei, Anhui, China, 238300)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the predictive efficacy of the C-reactive protein-triglyceride-glucose (CTI) index for short-term prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI) in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes mellitus. **Methods** A total of 102 elderly patients with ACS and diabetes mellitus who underwent PCI at Wuwei People's Hospital from August 2021 to August 2024 were selected as the research subjects. They were divided into the good prognosis group (n=69) and the poor prognosis group(n=33) based on whether major adverse cardiovascular events (MACE) occurred within 28 days after the operation. The CTI index in the two groups was compared, and its predictive value was analyzed using a ROC curve. Influencing factors were evaluated through multivariate logistic stepwise regression analysis. **Results** The CTI index in the poor prognosis group was higher compared to the good prognosis group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The area under the ROC curve (AUC) of the CTI index for predicting short-term prognosis after PCI in elderly cases with ACS and diabetes mellitus was 0.879 (95% *CI*: 0.834 - 0.924), with a cut-off value of 9.61, a sensitivity of 0.909, and a specificity of 0.652. The proportion of multi-vessel disease, HbA1C, TG, and LDL-C in the poor prognosis group were higher compared to the good prognosis group, while LVEF was lower compared to the good prognosis group, and the difference was statistically significant (all P<0.05). Multivariate analysis showed that multi-vessel disease, LVEF ≤ 57.41%, LDL-C ≥ 2.23 mmol/L, and CTI index ≥9.61 were risk factors for poor short-term prognosis after PCI in cases with ACS and diabetes mellitus (all P<0.05). **Conclusion** A high CTI index is associated with a poor short-term prognosis after PCI in elderly patients with ACS and diabetes mellitus. The CTI index has good predictive efficacy for short-term prognosis after PCI in elderly patients with ACS and diabetes mellitus.

［**KEY WORDS**］ CTI; ACS; Diabetes mellitus

基金项目:安徽省科技计划项目(2204f0802116)
作者单位:1.无为市人民医院老年医学科,安徽,无为 238300
2.无为市人民医院全科医学科,安徽,无为 238300
*通信作者:梅能, E-mail:meineng2025@163.com

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)是心血管系统中最常见且危险的疾病之一,其病理基础是冠脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀,导致血栓形成,心肌缺血甚至坏死,从而引发的一组临床综合征[1]。随着老龄化进程的加速,老年人群的ACS发病率不断升高。老年患者常合并糖尿病等基础疾病,加重患者病情并增加治疗难度[2]。经皮冠脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention,PCI)是ACS患者的主要治疗手段,其通过恢复心肌组织的血液灌注,可降低患者死亡率[3]。然而,尽管PCI技术在不断进步,其临床疗效仍存在一定局限性。特别是在合并糖尿病的老年患者中,术后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)的发生率较高,严重影响患者的短期和长期预后[4]。寻找能够早期预测老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的有效生物学标志物,成为当前心血管研究领域的热点之一。C反应蛋白-甘油三酯葡萄糖(c-reactive protein-triglyceride glucose index,CTI)指数是一种新型复合指标,由Ruan等人创新提出,能全面反映患者的炎症状态、胰岛素抵抗和代谢紊乱程度[5]。本研究拟探讨CTI指数对老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的预测效能,报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2021年8月至2024年8月于无为市人民医院行PCI的102例老年ACS合并糖尿病患者作为研究对象。纳入标准:①所有患者均符合ACS的诊断标准[6],并同时满足糖尿病的诊断标准[7];②年龄≥60岁;③经血管内超声检查符合介入标准,于本院行PCI;④临床资料齐全;⑤患者或其家属对本研究知情同意。排除标准:①合并慢性结缔组织病者;②合并其他严重性心脏疾病;③合并急性或慢性感染者;④合并白血病、贫血等血液系统疾病及下肢静脉血栓病史;⑤合并有肺、肝肾等器官严重功能障碍者;⑥近1个月内有输血史;⑦既往有PCI或冠脉旁路移植术史;⑧研究期间出现感染、消化道出血等其他原因死亡者;⑨有认知异常或精神疾病者。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集

入组时收集102例老年ACS合并糖尿病患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(Body mass index,BMI)、入院诊断、吸烟史、合并高血压、合并高脂血症、病变支数、糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin,HbA1C)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction,LVEF)、白细胞计数、中性粒细胞、总胆固醇(Total cholesterol ,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)等。

1.2.2　血液指标检测及CTI指数计算

采集102例老年ACS合并糖尿病患者入院时(PCI术前)空腹静脉血样4 mL,静置30 min后以3 000 r/min离心15 min分离血清,采用山东博科BK-400全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting blood glucose,FPG)与甘油三酯(triglycerides,TG)水平,采用免疫散射比浊法测定C反应蛋白(c-reactive protein,CRP),最后计算出CTI指数,计算公式:0.412*Ln[CRP(mg/L)]+Ln[TG(mg/dL)×FPG(mg/dL)/2][8]。

1.2.3　短期预后判断及分组

以PCI术后次日为起点,密切观察并记录老年ACS合并糖尿病患者PCI术后28 d内MACE发生情况,本研究定义的MACE包括严重心律失常、新发或再发急性心肌梗死、心源性休克、心脏骤停、脑卒中、心力衰竭加重和全因死亡等[9],将术后28 d内发生MACE患者分入预后不良组(n=33),将未发生MACE患者分入预后良好组(n=69)。

1.3　统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行χ^2检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析CTI指数对老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析预后影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组CTI指数比较

预后不良组CTI指数明显高于预后良好组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1　两组CTI指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CTI指数
预后良好组	69	9.16±0.32
预后不良组	33	10.05±0.47
t值		11.226
P值		<0.001

2.2　CTI指数对老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的预测价值

CTI指数预测老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的AUC为0.879,截点值为9.61,灵敏度为0.909,特异度为0.652。见图1。

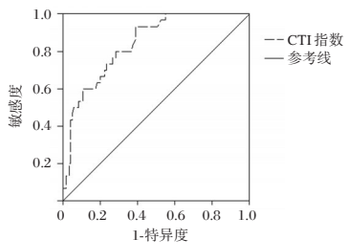


图1　ROC曲线

2.3　老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的单因素分析

预后不良组病变支数多支病变占比、HbA1C、TG、LDL-C高于预后良好组,LVEF低于预后良好组,差异有统计学意义(P均<0.05);两组性别、年龄、BMI、入院诊断、吸烟史、合并高血压、合并高脂血症、白细胞计数、中性粒细胞、TC、HDL-C比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的单因素分析[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

因素	预后良好组(n=69)	预后不良组(n=33)	χ^2/t值	P值
性别				
男	38(55.07)	21(63.64)	0.671	0.413
女	31(44.93)	12(36.36)		
年龄(岁)	65.43±7.09	67.19±7.24	1.165	0.247
BMI(kg/m^2)	23.07±3.12	23.14±2.98	0.108	0.915
入院诊断 不稳定型心绞痛	15(21.74)	8(24.24)	0.197	0.906
ST段抬高型心肌梗死	26(37.68)	11(33.33)		
非ST段抬高型心肌梗死	28(40.58)	14(42.43)		
吸烟史				
有	19(27.54)	11(33.33)	0.361	0.548
无	50(72.46)	22(66.67)		
合并高血压				
有	35(50.72)	19(57.58)	0.421	0.517
无	34(49.28)	14(42.42)		
合并高脂血症				
有	16(23.19)	10(30.30)	0.595	0.441
无	53(76.81)	23(69.70)		
病变支数				
单支病变	49(71.01)	16(48.48)	4.902	0.027
多支病变	20(28.99)	17(51.52)		
HbA1C(%)	6.67±1.15	7.51±1.03	3.566	0.001
LVEF(%)	59.69±6.85	55.12±6.71	3.173	0.002
白细胞计数(×10^9/L)	6.92±1.26	7.08±1.52	0.561	0.576
中性粒细胞(×10^9/L)	4.51±0.92	4.67±1.05	0.785	0.435
TG(mmol/L)	1.86±0.39	2.12±0.44	3.021	0.003
TC(mmol/L)	4.13±0.52	4.25±0.69	0.978	0.331
HDL-C(mmol/L)	1.42±0.29	1.34±0.27	1.332	0.186
LDL-C(mmol/L)	1.95±0.47	2.51±0.42	5.820	<0.001

2.4 老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的多因素分析

将老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后作为因变量(预后良好=0、预后不良=1),将单因素分析中有差异的指标及CTI指数作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示:病变支数多支病变、LVEF≤57.41%、LDL-C≥2.23 mmol/L、CTI指数≥9.61是ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后不良的危险因素(P<0.05)。见表3。

3 讨论

ACS属于最严重的冠心病类型之一,包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死和ST段抬高型心肌梗死,具有高发病率和高死亡率,严重威胁患者的生命健康[10]。糖尿病是老年ACS患者的常见合并症,其可通过慢性炎症反应、氧化应激及内皮功能障碍等机制,进一步加剧冠状动脉病变的进展[11]。目前,PCI是ACS患者血运重建的主要手段,但PCI术后机体的血管内皮损伤、再灌注损伤及炎症反应激活等病理生理过程,均可导致MACE事件的发生[12]。因此,早期预测MACE的发生风险,对于指导临床治疗决策、优化患者管理策略以及改善患者预后具有重要的临床意义。

机体慢性低度炎症状态可促进动脉粥样硬化斑块的不稳定性,而胰岛素抵抗和糖脂代谢异常则进一步加剧血管内皮功能障碍,参与心血管疾病的进展[13]。CTI指数是一种新型复合炎症代谢指标,整合了CRP和甘油三酯-葡萄糖(triglyce- rides glucose,TyG)指数两个参数,具有检测便捷、成本低廉的优势[14]。CRP是系统性炎症反应的敏感标志物,已有研究证明,CRP是ACS患者不良预后的重要预测因子[15]。TyG指数可有效评估胰岛素抵抗程度,既往研究发现,TyG指数与心血管疾病患病率和预后之间密切相关[16]。CTI指数通过结合CRP反映的炎症状态和TyG指数评估的代谢紊乱,可更全面地反映心血管疾病的病理生理特征。结果表明高CTI指数与老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后不良有关。分析原因为,高CTI指数反映机体处于CRP升高及TyG指数增加状态,高CRP可激活补体系统、促进单核细胞迁移和增强基质金属蛋白酶活性,加剧冠状动脉斑块的不稳定性,增加PCI术后支架内血栓形成和再狭窄风险;同时,高TyG指数反映的严重胰岛素抵抗可导致内皮功能受损、氧化应激增强和血管平滑肌细胞增殖,促进PCI术后再灌注损伤、微循环障碍和心肌细胞凋亡;高CTI指数综合的病理生理状态增加了MACE的发生风险,影响患者短期预后。

进一步ROC结果表明CTI指数具有较高的预测效能,可作为临床评估PCI术后短期预后的可靠指标。多因素分析结果提示心肌收缩功能受损;LDL-C≥2.23 mmol/L表明脂代谢紊乱持续存在;而CTI指数≥9.61代表炎症-代谢双重失衡,从而增加PCI术后不良事件风险。

综上所述,高CTI指数与老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后不良有关,且CTI指数对老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后具有较好的预测效能。

表3 老年ACS合并糖尿病患者PCI术后短期预后的多因素分析

变量	赋值	β值	SE值	$Wald\ \chi^2$值	OR(95% CI)	P值
病变支数	单支病变=0;多支病变=1	0.876	0.291	9.062	2.401(1.357~4.248)	0.003
LVEF	>57.41%=0;≤57.41%=1	0.749	0.273	7.527	2.115(1.239~3.611)	0.006
LDL-C	<2.23 mmol/L=0;≥2.23 mmol/L=1	0.904	0.267	11.463	2.469(1.463~4.168)	0.001
CTI指数	<9.61=0;≥9.61=1	1.093	0.289	14.304	2.983(1.693~5.256)	<0.001

参考文献

[1] 齐素霞,苏冉,刘莹,等.替格瑞洛对ACS患者冠脉介入术后血清cTnI、NT-proBNP及CKMB水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(11):2055-2058.

[2] Damluji AA, Forman DE, Wang TY, et al. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2023,147(3):e32-e62.

(下转第1674页)

·论　著·

下肢康复治疗仪联合达肝素钠预防脓毒症恢复期患者DVT及对凝血标志物的影响

李红叶[1]　夏静[2]　刘玉芳[3]　张锦萍[1]　杨蕾[1*]　刘火根[3]

［摘　要］ **目的**　探究下肢康复治疗仪联合达肝素钠在预防脓毒症恢复期患者深静脉血栓(DVT)形成中的效果，并分析其对血浆血栓调节蛋白(TM)、纤溶酶-α2纤溶酶抑制剂复合物(PIC)和凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)水平的影响。**方法**　将华中科技大学同济医学院附属梨园医院2024年1月到2025年1月期间收治的脓毒症恢复期患者92例依据随机数字表法分为对照组(达肝素钠抗凝干预，n=46例)和观察组(n=46例，下肢康复治疗仪联合达肝素钠干预)。对比两组患者发生DVT情况、血浆TAT、PIC及TM水平的变化、凝血功能指标[D-二聚体(D-D)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)]和下肢肿胀程度(下肢周径)。**结果**　观察组DVT发生率显著低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)；治疗后，与对照组相比，观察组血浆TAT、PIC及TM水平更低，差异有统计学意义(P<0.05)；观察组D-D、PLT和FIB水平均低于对照组，而AT-Ⅲ水平较对照组高，差异有统计学意义(P<0.05)；下肢肿胀程度(下肢周径)也显著低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。**结论**　下肢康复治疗仪联合达肝素钠可有效预防脓毒症恢复期患者DVT，改善凝血功能及下肢肿胀，具有良好的临床应用价值。

［关键词］ 深静脉血栓；血栓调节蛋白；纤溶酶-α2纤溶酶抑制剂复合物；凝血酶-抗凝血酶复合物

Effect of lower limb rehabilitation therapy device combined with dalteparin sodium on prevention of DVT in patients in the recovery period of sepsis and its influence on coagulation markers

LI Hongye[1], XIA Jing[2], LIU Yufang[3], ZHANG Jinping[1], YANG Lei[1*], LIU Huogen[3]
(1. Department of Intensive Care Medicine; 2. Rehabilitation Department, Liyuan Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430077; 3. Department of Intensive Care Medicine, Fujian Medical University Affiliated Mindong Hospital, Fujian Province, Ningde, Fujian, China, 355000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To explore the effect of lower limb rehabilitation device combined with dalteparin sodium on the prevention of deep vein thrombosis (DVT) in patients during sepsis recovery, and to analyze its influence on the levels of plasma thrombomodulin (TM), plasmin-α2 plasmin inhibitor complex (PIC) and thrombin-antithrombin complex (TAT). **Methods**　A total of 92 patients undergoing sepsis recovery at Liyuan Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 2024 to January 2025 were randomly divided into a control group (dalteparin sodium anticoagulant intervention, n=46) and an observation group (lower limb rehabilitation device combined with dalteparin sodium intervention, n=46). The study compared DVT, plasma TAT, PIC, and TM levels, as well as coagulation function indicators [D-dimer (D-D), antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ), fibrinogen (FIB), platelet count (PLT)], and lower limb swelling degree (lower limb circumference) between the two groups. **Results**　The incidence rate of DVT in the observation group was significantly lower than that in the control group, with statistical significance (P<0.05). After treatment, compared to the control group, the plasma levels of TAT, PIC, and TM in the observation group were lower, with statistical differences (P<0.05). Additionally, the levels of D-D, PLT, and FIB in

基金项目：宁德市自然科学基金项目(2022J23)
作者单位：1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院重症医学科，湖北，武汉 430077
2. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复科，湖北，武汉 430077
3. 福建省福建医科大学附属闽东医院重症医学科，福建，宁德 355000
*通信作者：杨蕾，E-mail：yanglei8225@163.com

the observation group were lower, while the level of AT-Ⅲ was higher compared to the control group, with statistical differences (P<0.05). The degree of lower limb swelling (lower limb circumference) was also significantly lower than that in the control group, with a statistical significance (P<0.05). **Conclusion** The combination of a lower limb rehabilitation device and dalteparin sodium can effectively prevent DVT in patients during sepsis recovery. It also improves the coagulation function and reduces lower limb swelling, demonstrating significant clinical value.

[**KEY WORDS**] DVT; TM; PIC; TAT

深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis,DVT)是脓毒症恢复期患者常见的并发症,主要与患者长期卧床、血流缓慢及血液高凝状态等密切相关[1]。DVT可引起肺栓塞等致命并发症,显著影响患者的预后[2]。目前,低分子肝素(如达肝素钠)是DVT的主要防治药物,虽抗凝效果确切,但存在出血风险增加等局限性[3]。近年来,下肢康复治疗仪通过模拟人体行走时的肌肉挤压作用,促进下肢静脉回流,用于DVT物理预防中[4]。血浆中的纤溶酶-α2纤溶酶抑制剂复合物(Plasmin-α2 plasmin Inhibitor Complex,PIC)、血栓调节蛋白(Thrombomodulin,TM)及凝血酶-抗凝血酶复合物(Thrombin-antithrombin complex,TAT)是反映凝血与纤溶系统活性的关键指标[5],其水平变化可敏感反映血栓形成风险[6]。既往研究多关注单一预防措施对DVT的影响,而联合应用药物与物理干预的研究较少。本研究旨在探讨下肢康复治疗仪联合达肝素钠预防脓毒症恢复期患者DVT及对凝血标志物的影响,为临床提供更科学、全面的DVT预防策略参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取华中科技大学同济医学院附属梨园医院2024年1月至2025年1月期间收治的脓毒症恢复期患者92例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各46例,两组基础资料对比,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(伦理批号:2022092903K)纳入标准:①满足脓毒症诊断标准[7],且处于恢复期;②年龄22~74岁,且患者知情同意;③无活动性出血或出血倾向。排除标准:①存在下肢DVT病史或严重肝肾功能不全;②对达肝素钠过敏;③合并恶性肿瘤,或近期接受过抗凝治疗;④有精神病史或无法坚持完成研究。

表1 两组患者一般资料对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	基础病(例)		
		男	女		冠心病	高血压	糖尿病
观察组	46	26	20	59.72±5.74	10	21	15
对照组	46	24	22	59.53±5.62	11	19	16
t/χ^2值		0.175		0.160	0.062	0.177	0.049
P值		0.675		0.873	0.804	0.674	0.825

1.2 方法

对照组接受达肝素钠注射液(烟台东诚北方制药有限公司,国药准字H20234390)治疗:剂量5 000 IU,交替在左右腹部外侧皮下组织进行注射,频率1次/d,治疗周期为1周。结束后对注射部位施加2至3分钟的压力(使皮肤下陷约1厘米)。开展膝关节的弯曲和伸展运动,每次动作持续约10~15秒,每日2~3次,定期监测凝血功能指标。

观察组在达肝素钠治疗基础上联合使用下肢康复治疗仪(XY-CPM-IIB,安阳市翔宇医疗设备有限责任公司)。①将治疗仪充气带固定在患者下肢,启动后充气带将按照设定的程序间歇充气加压,每天治疗2次,每次30分钟,持续治疗1周。②指导患者进行功能锻炼:踝泵运动,患者平躺,双腿伸直,用力勾脚尖向身体方向并保持10秒;再向下踩保持10秒。每次练习5~10分钟,每日2~3次;下肢肌肉收缩运动,患者平躺,双腿伸直,用力收缩大腿和小腿肌肉,持续5秒后放松,每次5~10分钟,每日2~3次。

1.3 观察指标

1.3.1 DVT发生率

住院期间通过彩色多普勒超声仪(DC-26,迈瑞)检查评估两组患者DVT情况。若静脉管腔不能完全被压瘪,或腔内存在实性回声且无彩色血流信号或信号不随呼吸变化,判定为DVT[8]。按严重程度分级:轻度为下肢轻微肿胀,皮肤温度升高,无明显疼痛或压痛,日常生活基本不受影响。中度为肿胀明显,并伴有轻度疼痛或压痛,行走不适,但对日常生活活动影响有限。重度为严重肿胀,显著疼痛或压痛,步行及日常活动受限,甚至皮肤溃疡或坏死。

1.3.2 血浆TM、PIC及TAT水平

分别于治疗前和治疗后第7天抽患者空腹静脉血,用化学发光仪(TESMIi200,透景生命)及相应试剂盒检测,按说明操作。

1.3.3 凝血功能指标[D-二聚体(D-dimer,D-D)、抗凝血酶Ⅲ(Antithrombin Ⅲ,AT-Ⅲ)、纤维蛋白原(Fibrinogen,FIB)和血小板计数(Platelet count,PLT)]

在治疗前、后分别取患者清晨静脉血4 mL,照全自动血凝分析仪(SF-8000,赛科希德)及相应试剂盒检测D-D、AT-Ⅲ和FIB水平,按说明操作;PLT用全自动血细胞分析仪(XN-9000,日本Sysmex公司)及相应试剂检测,记录数值。

1.3.4 下肢肿胀程度(下肢周径)

用皮尺测量两组患者治疗前、后的髂前上棘至内踝尖连线中点处(大腿中点)、内踝尖上10 cm处(小腿中点)的周径,周径值越大下肢肿胀程度越高。

1.4 统计学方法

数据用SPSS 22.0处理,计数资料以n(%)表示,行χ^2检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用配对样本t检验对比组内差

异；用独立样本 t 检验对比组间差异，P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者住院期间DVT发生率对比

住院期间，观察组DVT发生率较对照组低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2　两组患者DVT发生率对比［n(%)］

分组	n	轻度	中度	重度	DVT发生率
观察组	46	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.17)
对照组	46	4(8.70)	2(4.35)	1(2.17)	7(15.22)
χ^2值					4.929
P值					0.026

2.2　两组患者血浆TAT、PIC及TM水平比较

治疗前，两组患者血浆TAT、PIC及TM水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后，两组患者血浆TAT、PIC及TM均显著降低（P<0.05），且观察组低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3　两组患者血浆TAT、PIC及TM水平对比（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间	观察组（n=46）	对照组（n=46）	t值	P值
PIC(μg/mL)	治疗前	1.59±0.25	1.57±0.22	0.407	0.685
	治疗后	0.94±0.12[a]	1.03±0.17[a]	2.933	0.004
TAT(μg/L)	治疗前	4.36±0.57	4.27±0.53	0.784	0.435
	治疗后	3.64±0.41[a]	3.89±0.44[a]	2.819	0.006
TM(TU/mL)	治疗前	8.76±1.62	8.71±1.59	0.149	0.882
	治疗后	6.52±0.98[a]	7.15±1.23[a]	2.717	0.008

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

2.3　两组患者凝血功能指标对比

治疗前，两组患者D-D、AT-Ⅲ、FIB和PLT水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后，两组患者D-D、PLT和FIB水平均显著降低，AT-Ⅲ水平显著升高（P<0.05），且观察组优于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

表4　两组患者凝血功能指标对比（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间	观察组(n=46)	对照组(n=46)	t值	P值
D-D(μg/L)	治疗前	4.32±0.87	4.28±0.95	0.211	0.834
	治疗后	2.94±0.62[a]	3.47±0.94[a]	3.192	0.002
AT-Ⅲ(%)	治疗前	76.62±6.34	77.58±6.26	0.731	0.467
	治疗后	88.12±5.34[a]	84.74±5.76[a]	2.919	0.004
FIB(g/L)	治疗前	5.12±0.76	5.04±0.78	0.498	0.620
	治疗后	3.54±0.72[a]	3.98±0.67[a]	3.034	0.003
PLT(×10^9/L)	治疗前	214.24±22.47	212.16±23.54	0.433	0.666
	治疗后	186.48±17.34[a]	197.73±19.68[a]	2.909	0.005

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

2.4　两组患者下肢肿胀程度对比

治疗前，两组患者大腿和小腿周径比较差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后，两组患者大腿和小腿周径均比治疗前显著减少（P<0.05），且观察组患者大腿和小腿周径均比对照组更低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

表5　两组患者下肢肿胀程度比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间	观察组（n=46）	对照组（n=46）	t值	P值
大腿周径(cm)	治疗前	57.34±1.24	57.21±1.32	0.487	0.628
	治疗后	53.27±0.94[a]	54.36±1.17[a]	4.926	<0.001
小腿周径(cm)	治疗前	41.94±1.06	41.91±1.13	0.131	0.896
	治疗后	37.04±0.98[a]	38.03±1.02[a]	4.747	<0.001

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

3　讨论

脓毒症恢复期患者因长期卧床，DVT的发生风险高，易致腿部肿胀疼痛，严重时引发肺栓塞，延长住院时间、增加医疗负担[9]。故DVT的早期预防至关重要。研究表明，血浆中TAT、PIC及TM水平与DVT发生密切相关，可作为反映血栓风险的重要生物标志物[10]。

本研究结果说明下肢康复治疗仪联合达肝素钠干预可有效降低脓毒症恢复期患者DVT发生率。其机制可能为，下肢康复治疗仪通过间歇充气加压，模拟下肢肌肉收缩，促进下肢血液循环，减少血液淤积，降低DVT形成风险。达肝素钠通过抑制凝血酶活性，减少血栓形成。两者协同（从物理层面改善血液循环和化学层面抑制血栓形成），有效降低DVT发生率。本研究创新点在于首次将物理康复治疗（下肢康复治疗仪）与药物抗凝（达肝素钠）用于预防脓毒症恢复期患者DVT，提出“机械预防+药物预防”模式，为临床DVT防治提供新思路与实践依据。

血浆TAT和PIC是反映凝血与纤溶系统活性的关键生物标志物[11]，TM是一种具有抗凝和抗炎作用的蛋白，其水平升高有助于维持血管内皮功能[12]。本研究结果提示联合干预可促进纤溶系统功能恢复，维持血管内皮功能稳，预防DVT发生。其可能机制为，下肢康复治疗仪通过刺激下肢肌肉收缩，增强肌肉泵功能，加速静脉血液回流，减轻血管内皮损伤。达肝素钠通过抑制凝血酶活性，减少TM脱落，维持纤溶系统平衡[13]。两者协同发挥抗凝、抗炎、保护血管内皮细胞作用，从多途径降低血栓形成风险。

D-D为纤溶系统活化后的产物，其水平降低反映纤溶活性受抑制，有助于维持凝血-纤溶系统动态平衡[14]。PLT和FIB是反映凝血功能的重要指标，AT-Ⅲ是关键内源性抗凝物质[15-16]。本研究结果提示联合干预能改善凝血功能，降低血栓形成风险。其可能机制为，下肢康复治疗仪可加速血液循环，减少血液滞留，防止形成高凝状态，从而降低D-D水平；还通过肌肉活动增强血管壁剪切力，抑制血小板黏附聚集，减少血栓形成。达肝素钠通过抑制凝血酶活性，增强抗凝血酶Ⅲ活性，阻止纤维蛋白形成，减少其在血管壁沉积，从而有效改善凝血功能[17]。故两者联合预防效果更好。

本研究结果提示联合干预可减轻下肢肿胀，预防DVT的发生。其可能机制为，达肝素钠通过抗凝作用降低血液黏稠度，改善静脉回流，减轻血液淤积，从而减轻组织肿胀；下肢康复治疗仪通过促进肌肉节律收缩，增强静脉泵功能，促进代谢产物回流与清除，协同缓解下肢肿胀、降低DVT风险。

综上所述，下肢康复治疗仪联合达肝素钠干预可有效预防脓毒症恢复期患者DVT形成，改善凝血和纤溶功能，并减轻下肢肿胀，降低血栓风险，为DVT的综合预防提供新思路。

参考文献

[1] 陈姝，杨淼，孟祥睿. 重症监护室脓毒症患者发生下肢深静脉血栓的危险因素分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志，2024，10(11)：1312-1315.

[2] 桂锐，周伟，王孝高，等. 下肢深静脉血栓发生肺栓塞的危险因素分析及Nomogram模型的构建[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(23)：2897-2901.

[3] 韦艳萍，胡军涛，黄雪敏，等. 基于血栓弹力图指导下低分子肝素治疗脓毒症相关性凝血病的临床研究[J]. 现代生物医学进展，2024，24(14)：2794-2800.

[4] 陈凤梅，刘丽，许常利，等. 空气压力波治疗仪在预防全膝关节置换患者深静脉血栓中的应用[J]. 海军医学杂志，2023，44(10)：1047-1050.

[5] 洪丽荣，陈雨佳，江庆来，等. 新型血栓四项联合常规凝血指标预测抗磷脂综合征患者血栓形成的价值[J]. 北京大学学报(医学版)，2023，55(6)：1033-1038.

[6] 张晓莉，杨思蕴，吴敏华，等. 弥散性血管内凝血患者TM、TAT、PIC、D-D水平变化及预测价值分析[J]. 现代生物医学进展，2024，24(13)：2450-2454.

[7] 张中伟，何敏. ISTH指南《脓毒症相关凝血障碍以及弥散性血管内凝血的诊断和管理(2019)》述评[J]. 西部医学，2020，32(12)：1717-1720.

[8] 赵雅培，张金文，翟斐，等. 彩色多普勒超声联合血管增强技术诊断髂静脉压迫综合征的临床价值[J]. 中华超声影像学杂志，2020，29(2)：158-163.

[9] 李莹莹，金艳鸿，闫春莉，等. 脓毒症患者重症医学病房住院期间下肢肌间静脉血栓发生情况及危险因素分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志，2025，11(3)：337-341.

[10] 代诗琼，张晓蓓，李斌，等. 凝血-纤溶失衡与老年下肢深静脉血栓严重程度的关系及其对肺栓塞的预测研究[J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(16)：1743-1747.

[11] Jianfei E，Zheng M，Wei W，et al. Diagnostic value of thromboelastogram and thrombus molecular markers in early detection of deep vein thrombosis in patients with lower extremity fracture[J]. Eur J Med Res，2024，29(1)：592.

[12] 焦义，杨治涛，罗伦，等. TG/HDL-C、TM与老年股骨颈骨折术后DVT易感性关系及诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2021，13(8)：1321-1324，1328.

[13] Oldgren J，Fellenius C，Boman K，et al. Influence of prolonged dalteparin treatment on coagulation，fibrinolysis and inflammation in unstable coronary artery disease[J]. J Intern Med，2010，258(5)：420-427.

[14] 吴文广，李凯，王晓亮，等. 血浆LPA、TGF-β1和D-D检测对全膝关节置换术后DVT诊断的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(12)：2248-2251.

[15] Liu C，Han Z，Zhang N，et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Affects Coagulation System of Obese Patients[J]. Obes Surg，2020，30(10)：3989-3996.

[16] Pontis A，Delanoe M，Schilliger N，et al. A performance evaluation of sthemO 301 coagulation analyzer and associated reagents[J]. J Clin Lab Anal，2023，37(11-12)：e24929.

[17] 温凤云，宋秀云，邓翠艳，等. 阿司匹林联合低分子肝素钠治疗复发性流产血栓前状态疗效及对凝血功能，激素水平及子宫血流动力学的影响[J]. 中国妇产科临床杂志，2024，25(3)：259-261.

(上接第1670页)

[3] Li X，Ge Z，Kan J，et al. Intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes (IVUS-ACS)：a two-stage，multicentre，randomised trial[J]. Lancet，2024，403(10439)：1855-1865.

[4] Chen Q，Xiong S，Ye T，et al. Insulin resistance，coronary artery lesion complexity and adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome[J].Card Dia，2024，23(1)：172.

[5] Ruan Gt，Xie Hl，Zhang Hy，et al. A Novel Inflammation and Insulin Resistance Related Indicator to Predict the Survival of Patients With Cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2022，13(1)：905266.

[6] 中国医师协会急诊医师分会，国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会，中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志，2019，28(4)：421-428.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志，2025，17(1)：16-139.

[8] Xie H，Ruan G，Ge Y，et al. Inflammatory burden as a prognostic biomarker for cancer[J]. Clin Nutr，2022，41(6)：1236-1243.

[9] Africano HF，Serrano-Mayorga CC，Ramirez-Valbuena PC，et al. Major Adverse Cardiovascular Events During Invasive Pneumococcal Disease Are Serotype Dependent[J]. Clin Infect Dis，2021，72(11)：e711-e719.

[10] 张晶晶，朱捷. 依洛尤单抗注射液对急性冠脉综合征PCI术后TIMI血流分级、炎症因子及预后的影响[J]. 转化医学杂志，2024，13(7)：1132-1135.

[11] 邢晓妍，牛培元，李林淋. 血清iPTH、SOST和HDL3-C水平检测对糖尿病肾病维持性血液透析患者血管钙化的预测价值[J]. 感染、炎症、修复，2025，26(1)：44-48.

[12] Yan R，Jiang N，Zhang K，et al. Risk prediction of arrhythmia after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome：A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Med Inform，2025，195(1)：105711.

[13] Shen J，Feng B，Fan L，et al. Triglyceride glucose index predicts all-cause mortality in oldest-old patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus[J]. BMC Geriatr，2023，23(1)：78.

[14] Huang C，You H，Zhang Y，et al. Association between C-reactive protein-triglyceride glucose index and depressive symptoms in American adults：results from the NHANES 2005 to 2010[J]. BMC Psychiatry，2024，24(1)：890.

[15] Zamani B，Golabchi A，Ghadakkar N，et al. C-reactive protein and uric acid roles in distinguishing ST-segment elevation myocardial infarction from non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. J Immunoassay Immunochem，2023，44(1)：66-75.

[16] Zhao Q，Zhang TY，Cheng YJ，et al. Impacts of triglyceride-glucose index on prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome：results from an observational cohort study in China[J]. Cardiovasc Diabetol，2020，19(1)：108.

·论　著·

子宫肌瘤患者临床及影像学特征对子宫动脉栓塞术疗效欠佳的预测价值

金钊*　郑国　高辉玲　丁伟　薛明悦　赵蕾

［摘　要］ **目的**　探讨子宫肌瘤患者临床特征及MRI、DSA等影像学特征对子宫动脉栓塞术（UAE）疗效欠佳的预测价值。**方法**　选取2020年6月至2022年5月于河北生殖妇产医院行UAE治疗的214例子宫肌瘤患者为研究对象，依据术后临床疗效及复发情况分为疗效良好组及疗效欠佳组，分析两组患者术前临床及影像学特征差异，建立子宫肌瘤UAE疗效欠佳的多因素Logistic回归预测模型，并绘制ROC曲线评价子宫肌瘤UAE疗效欠佳的预测价值。**结果**　UAE术后疗效良好者182例（85.05%）；疗效欠佳者32例（14.95%），其中无效19例（8.88%），复发13例（6.07%）。年龄<40岁、浆膜下肌瘤、T1WI高信号、极富血流型均是子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳的独立危险因素（P<0.05）。ROC曲线结果显示，年龄、肌瘤类型、T1WI信号强度等危险因素拟合的联合预测因子对子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳预测的AUC达0.969，明显优于各原始协变量。**结论**　子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳发生率较高，年龄<40岁、浆膜下肌瘤、T1WI高信号、极富血流型均是其独立危险因素。

［关键词］ 子宫肌瘤；MRI；DSA；子宫动脉栓塞术

Predictive value of clinical and imaging characteristics of patients with uterine fibroids for poor efficacy of uterine artery embolization

JIN Zhao*, ZHENG Guo, GAO Huiling, DING Wei, XUE Mingyue, ZHAO Lei
(Department of Radiology Intervention, Hebei Reproductive and Obstetrics and Gynecology Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050091)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To investigate the predictive value of the clinical characteristics of patients with uterine fibroids and imaging features such as MRI and DSA for the poor efficacy of uterine artery embolization (UAE). **Methods**　A total of 214 patients with uterine fibroids who underwent UAE treatment at Hebei Reproductive and Gynecology Hospital from June 2020 to May 2022 were selected for the study subjects. Based on their clinical efficacy and recurrence post-operation, the patients were divided into the good efficacy group and the poor efficacy group. The study analyzed the differences in preoperative clinical and imaging characteristics between these groups. A multivariate logistic regression prediction model was developed to predict the poor efficacy of uterine artery embolization for uterine fibroids, and a ROC curve was plotted to assess its predictive value. **Results**　After UAE, 182 cases (85.05%) showed a good curative effect. There were 32 cases (14.95%) with poor curative effect, 19 cases (8.88%) were ineffective, and 13 cases (6.07%) experienced relapse. Age < 40 years, subserous myoma, high T1WI signal, and very rich blood flow were all identified as independent risk factors for poor efficacy after UAE for uterine fibroids (P<0.05). The results of the receiver operating characteristic (ROC) curve indicated that the area under the curve (AUC) of the combined predictor, incorporating risk factors such as age, myoma type, and T1WI signal intensity, for predicting poor efficacy after uterine artery embolization (UAE) of uterine fibroids reached 0.969. This was significantly better than that of each original covariate. **Conclusion**　UAE for uterine fibroids has a high incidence of poor therapeutic efficacy after the operation. Factors such as age <40 years, subserous myoma, high T1WI signal, and rich blood flow type were all identified as independent risk factors.

［**KEY WORDS**］ Uterine fibroids; MRI; DSA; Uterine artery embolization

---

基金项目：石家庄市科学技术研究与发展计划项目（223460663）
作者单位：河北生殖妇产医院放射介入科，河北，石家庄 050091
*通信作者：金钊，E-mail：164006324@qq.com

子宫肌瘤是育龄期女性较常见的良性肿瘤，多伴月经过多、贫血等症状[1]。子宫动脉栓塞术（uterine artery embolization，UAE）是一种新型微创治疗技术[2-3]，其通过阻断子宫动脉血流而达到治疗子宫肌瘤的目的，具有操作简便、微创、止血迅速等优势，而且能在保留子宫的同时发挥有效治疗作用[4-6]。但UAE并非一种根治性治疗手段，术后肌瘤仍有可能重新获得血液供应而复发或继续生长，导致患者中远期疗效欠佳。本研究将通过分析子宫肌瘤患者临床及影像学特征对子宫动脉栓塞术疗效欠佳的预测价值，旨在为指导子宫肌瘤术后诊疗，进一步改善预后提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6月至2022年5月于河北生殖妇产医院进行UAE治疗的214例子宫肌瘤患者为研究对象，纳入标准：①均经详细病史采集及B超、MRI等影像学检查明确诊断，符合《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》[7]中诊断标准；②初诊、成年女性；③均为单发性子宫肌瘤；④有生育要求或保留子宫要求；⑤无急性盆腔炎、阴道炎等急性炎症、凝血功能障碍及严重心、肝、肾等功能障碍；⑥患者及其家属均详细了解研究方案，自愿接受UAE治疗，并签署知情同意书。排除标准：①合并子宫腺肌病及子宫肌瘤复发者；②合并子宫或其他部位恶性肿瘤者；③子宫动脉解剖异常及卵巢功能异常者；④造影剂及栓塞剂等手术相关药物过敏者；⑤妊娠期或哺乳期妇女及有近期流产史者；⑥近期生殖系统手术史及严重高血压、糖尿病未控制者；⑦相关临床资料不完整及术后2年失访病例。年龄平均（40.91±7.73）岁，其中已婚173例，未婚41例，有生育史156例，有流产史24例。本研究经医院医学伦理委员会审核并批准进行。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查阅相关文献收集可能与子宫肌瘤、UAE疗效相关的临床资料包括年龄、体重指数、月经量等，术前MRI参数（肌瘤位置、肌瘤类型、肌瘤体积、T1WI信号、T2WI信号），术中DSA特征（肌瘤血供类型、肌瘤血流量分型）。

1.2.2 肌瘤体积计算

肌瘤体积=4πabc/3，a：肌瘤最大横断面长径的一半，b：肌瘤最大矢状面长径的一半，c：肌瘤最大冠状面长径的一半。

1.2.3 术后疗效欠佳判定及复发评价

术后2年，子宫肌瘤体积缩小>60%，且患者月经量正常，痛经症状完全消失或痛经VAS评分降低>75%为显效；子宫肌瘤体积缩小30%~60%，且患者月经量基本正常，痛经VAS评分降低25%~75%为有效；子宫肌瘤体积缩小<30%，且患者月经量增加，痛经VAS评分降低<25%甚至升高为无效[8]。显效及有效视为疗效良好，无效及复发视为疗效欠佳。依据患者出现不规则阴道流血、腹部包块等临床表现，B超、MRI检查示被治疗或缩小的子宫肌瘤再次生长或出现新的子宫肌瘤判定为子宫肌瘤复发[7]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0统计学软件对研究所得数据资料进行分析，计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验，计量资料均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用独立样本t检验，采用多因素Logistic逐步回归分析子宫肌瘤临床及影像学特征与UAE疗效的关系，绘制ROC曲线分析相关指标对UAE疗效的预测效能，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫肌瘤特点

肌瘤位置以子宫前壁最多为89例（41.59%），子宫底及子宫后壁分别为66例（30.84%）和59例（27.57%）；根据肌瘤与子宫肌壁的关系分类，以肌壁间肌瘤最多为140例（65.42%），浆膜下肌瘤39例（18.22%），黏膜下肌瘤35例（16.36%）。

2.2 UAE术后疗效及疗效欠佳的单因素分析

单因素分析结果显示，UAE术后疗效良好及疗效欠佳者在年龄、肌瘤类型、T1WI信号强度、T1WI信号均匀性及肌瘤血流量分型方面比较差异有统计性意义（P<0.05）。见表1。

2.3 UAE术后疗效欠佳的危险因素

以UAE术后疗效为协变量（疗效良好=0，疗效欠佳=1），上述单因素分析中P<0.1的因素为自变量建立术后疗效欠佳的多因素Logistic回归模型，采用向后逐步回归分析法，最终进入模型标准为P<0.05，结果显示，年龄<40岁、浆膜下肌瘤、T1WI高信号、极富血流型均是子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳的独立危险因素（P<0.05）。见表2。

2.4 临床及影像学特征预测子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳的ROC曲线分析

ROC曲线，结果显示，各独立危险因素拟合的联合预测因子对UAE术后疗效欠佳的预测效能优于各原始协变量。见表3、见图1。

3 讨论

UAE不仅能在短期内控制子宫肌瘤临床症状，且并发症较少，但部分患者可能会出现术后无效或复发的情况。一项针对325例采用UAE治疗的子宫肌瘤患者的临床研究显示，术后2年的累计复发率约为8.6%[9]。

盆腔MRI对软组织分辨率较高，能清楚显示肌瘤的位置、大小、数目及肌瘤与子宫肌壁的关系[10-11]。有研究认为，子宫肌瘤MRI特征对UAE的疗效具有一定的预测价值[12]。不同类型子宫肌瘤UAE治疗效果存在差异，浆膜下型可能因UAE难以完全阻断其血液供应而反应较差，导致术后复发率较高[13-14]。本研究结果显示，浆膜下肌瘤子宫动脉栓塞术疗效欠佳风险是黏膜下肌瘤的9.812倍。不同组织在MRI中T1WI上的信号强度不同，有研究[15]提示子宫肌瘤UAE前T1WI信号强度及表观弥散系数有助于预测UAE术后子宫肌瘤体积缩小率。在T1WI上，子宫肌瘤的信号强度可能与肌瘤性质有关，如富于细胞性肌瘤可能在T1WI上呈

表1　UAE术后疗效欠佳的单因素分析[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

因素	疗效良好（n=182）	疗效欠佳（n=32）	χ^2/t值	P值
年龄			11.863	<0.001
<40岁	66(36.26)	22(68.75)		
≥40岁	116(63.74)	10(31.25)		
体质量指数(BMI)			1.938	0.164
≤24 kg/m^2	120(65.93)	17(53.13)		
>24 kg/m^2	62(34.07)	15(46.88)		
婚姻			0.829	0.363
已婚	149(81.87)	24(75.00)		
未婚	33(18.13)	8(25.00)		
生育史	131(71.98)	25(78.13)	0.520	0.471
流产史	19(10.44)	5(15.63)	0.735	0.391
月经量增多			2.717	0.099
有	85(46.70)	20(62.50)		
无	97(53.30)	12(37.50)		
肌瘤位置			0.751	0.687
子宫前壁	94(51.65)	14(43.75)		
子宫底	46(25.27)	10(31.25)		
子宫后壁	42(23.08)	8(25.00)		
肌瘤类型			5.029	<0.001
黏膜下肌瘤	35(19.23)	4(12.50)		
肌壁间肌瘤	131(71.98)	9(28.13)		
浆膜下肌瘤	16(8.80)	19(59.38)		
肌瘤体积(cm^3)	213.62±76.84	236.81±79.56	1.566	0.119
T1WI信号强度			11.965	<0.001
等信号或低信号	126(69.23)	12(37.50)		
高信号	56(30.77)	20(62.50)		
T1WI信号均匀性			3.983	0.046
均匀	119(65.38)	15(46.88)		
不均匀	63(34.62)	17(53.13)		
T2WI信号强度			2.727	0.099
低信号或混杂信号	124(68.13)	17(53.13)		
高信号	58(31.87)	15(46.88)		
T2WI信号均匀性			0.652	0.420
均匀	116(63.74)	18(56.25)		
不均匀	66(36.26)	14(43.75)		
肌瘤血供类型			2.711	0.258
Ⅰ型	69(37.91)	7(21.88)		
Ⅱ型	90(49.45)	20(62.50)		
Ⅲ型	23(12.64)	5(15.63)		
肌瘤血流量分型			3.590	<0.001
极富血流型	18(9.89)	11(34.38)		
富血流型	80(43.96)	15(46.88)		
一般血流型	61(33.52)	4(12.50)		
非富血流型	23(12.64)	2(6.25)		

表3　临床及影像学特征预测子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC(95% *CI*)
年龄	<40岁	0.325	0.688	0.637	0.662(0.561~0.764)
肌瘤类型		0.506	0.594	0.912	0.735(0.621~0.849)
T1WI信号强度	高信号	0.317	0.625	0.692	0.659(0.554~0.763)
肌瘤血流量分型		0.275	0.813	0.462	0.687(0.584~0.790)
联合预测因子PRE_1	0.062	0.617	0.969	0.648	0.887(0.820~0.953)

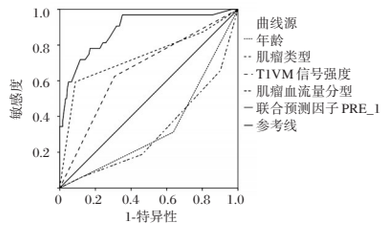


图1　临床及影像学特征预测子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳的ROC曲线

现较高的信号强度，这些肌瘤可能因血管供应更加丰富和复杂而导致其对UAE的反应较差[16]。本研究中，术前T1WI高信号的子宫肌瘤患者子宫动脉栓塞术疗效欠佳风险是等信号或低信号患者的6.751倍。DSA肌瘤血流量分型是基于DSA技术对子宫肌瘤血供及血管网分布情况的评估。本研究发现，极富血流型和富血流型子宫肌瘤患者UAE疗效欠佳风险分别是非富血流型患者的11.941倍和4.202倍。分析原因可能为，UAE不能彻底清除肌瘤所有病变细胞，残留病变细胞在适当条件下可能继续增殖，导致无效或复发[17]；UAE后，肌瘤的血供被阻断，但侧支循环可能逐渐建立，导致肌瘤重新获得血供而复发，而极富血流型和富血流型肌瘤由于血供丰富，侧支循环建立的可能性更大，从而增加复发风险。另外，年龄<40岁也是UAE疗效欠佳的独立危险因素，这可能与年轻女性子宫肌瘤的生长更为活跃，若UAE未能彻底栓塞肌瘤的供血血管，残留肌瘤组织可能会继续生长；同时，年轻女性体内的雌激素水平较高，容易刺激子宫肌瘤的增长有关。

进一步ROC曲线结果显示，单一危险因素对UAE疗效欠佳的预测效能均不理想而基于各临床及影像学危险因素

表2　子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳危险因素的logistic回归分析

协变量		赋值	β值	*S.E*值	*Wals*/χ^2值	*OR*值	95% *CI*	P值
年龄		<40岁=0，≥40岁=1	−1.266	0.527	5.781	0.282	0.100~0.791	0.016
肌瘤类型	肌壁间肌瘤	黏膜下肌瘤=0，肌壁间肌瘤=1，浆膜下肌瘤=2	−0.690	0.681	1.027	0.501	0.132~1.906	0.311
	浆膜下肌瘤		2.284	0.733	9.697	9.812	2.331~41.304	0.002
T1WI信号强度		等信号或低信号=0，高信号=1	1.910	0.551	12.010	6.751	2.292~19.880	<0.001
肌瘤血流量分型	极富血流型	极富血流型=0，富血流型=1，一般血流型=2，非富血流型=3	2.480	1.032	5.778	11.941	1.581~90.206	0.016
	富血流型		1.436	0.935	2.356	4.202	0.672~26.274	0.125
	一般血流型		0.547	1.065	0.264	1.728	0.214~13.938	0.608
	常量		−4.348	1.575	7.620	0.013		0.006

（下转第1681页）

·论 著·

支原体肺炎儿童血清细胞因子水平对预后预测价值研究

吉元娇 陕欣欣* 刘晋宏

［摘 要］ **目的** 研究支原体肺炎（MPP）儿童血清细胞因子水平对预后的预测价值。**方法** 对陕西省空军军医大学第二附属医院2021年5月至2024年5月确诊并进行治疗的MPP儿童临床资料进行分析。根据预后将其分为预后良好组和预后不良组；采用多因素Logistic回归模型分析MPP儿童预后不良的影响因素；绘制受试者工作特征曲线（ROC）分析血清细胞因子水平对MPP儿童预后不良的预测价值。**结果** 本研究共纳入MPP儿童5 624例，支原体肺炎儿童预后不良发生率为23.88%（1343/5624）。多因素Logistic回归结果显示，肺实变、胸腔积液、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C-反应蛋白（CRP）、血清γ干扰素（IFN-γ）、D-二聚体、白细胞介素（IL）-10、微小RNA-155（miR-155）均是MPP儿童发生预后不良的危险因素（P<0.05）。ROC曲线显示，TNF-α、CRP、IFN-γ、D-二聚体、IL-10、miR-155水平联合预测MPP儿童预后不良的曲线下面积（AUC）最高，为0.872。**结论** 高表达的TNF-α、CRP、IFN-γ、D-二聚体、IL-10、miR-155是MPP儿童发生预后不良的危险因素，联合检测上述指标可为MPP患儿预后评估提供参考。

［关键词］ 支原体肺炎；儿童；微小RNA-155；D-二聚体

Predictive value of serum cytokines and microRNA-155 for prognosis in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

JI Yuanjiao, SHAN Xinxin*, LIU Jinhong
(Outpatient Department, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shanxi, China, 710038)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the predictive value of serum cytokine levels and microRNA-155 (miR-155) for poor prognosis in children with *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* (MPP). **Methods** The clinical data of children diagnosed with MPP diagnosed and treated at the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from May 2021 to May 2024 were analyzed. Based on the prognosis, the children were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. Multivariate logistic regression model was used to analyze the factors influencing poor prognosis in children with MPP. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of serum cytokine levels for poor prognosis in children with MPP. **Results** A total of 5,624 children with MPP were included in this study at the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University. The incidence of poor prognosis in children with MPP was 23.88%(1 343/5 624). Multivariate logistic regression results showed that pulmonary consolidation, pleural effusion, tumor necrosis factor-α (TNF-α), C-reactive protein (CRP), serum interferon-γ (IFN-γ), D-dimer, interleukin-10 (IL-10), and microRNA-155 (miR-155) were all risk factors for poor prognosis in children with MPP (P<0.05). The ROC curve indicated that the area under the curve (AUC) of TNF-α, CRP, IFN-γ, D-dimer, IL-10, and miR-155 combined to predict the poor prognosis of children with MPP was the highest at 0.872. **Conclusion** Elevated serum levels of TNF-α, CRP, IFN-γ, D-dimer, IL-10, and miR-155 are independent predictors of a poor prognosis in children with MPP. This suggests their potential utility as biomarkers for early risk stratification.

［**KEY WORDS**］ MPP; Children; MicroRNA-155; D-dimer

支原体肺炎（Mycoplasma pneumoniae pneumonia，MPP）多见于儿童和青少年，是由肺炎支原体引起的急性呼吸道感染性疾病[1]。近年来，流行病学数据显示其发病率呈上升趋势，且部分病例可发展为重症，引起全身炎症反应或器官功能损害，严重影响儿童的日常生活和身心健康[2]。MPP临床表现轻重不一，严重者可进展为重症肺炎，并发肺

基金项目：陕西省重点研发计划项目（S2024-YF-YBSF-0313）
作者单位：空军军医大学第二附属医院门诊部，陕西，西安 710038
*通信作者：陕欣欣，E-mail：1609792060@qq.com

外损害或呼吸衰竭[3]。因此，早期预测预后，指导临床制定个体化干预方案这对促进患儿机体恢复具有重要意义。细胞因子在MPP的发病机制中起着关键作用。大量研究发现多种细胞因子如肿瘤坏死因子-α（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）、白细胞介素-10（Interleukin-10，IL-10）、D-二聚体等在感染过程中被激活并释放入血，参与调节免疫反应和炎症反应[4-5]。同时有研究报道[6]，MPP和难治性MPP患儿血清γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）、C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平均高于健康儿童，提示MPP患儿存在细胞免疫功能异常。另有研究表明[7]，难治性MPP患儿的血清miR-155水平升高可能与难治性MPP及肺外损伤相关，但需进一步验证其诊断价值。本研究探讨MPP儿童血清细胞因子水平的变化及其对预后的预测价值，为后续指导治疗提供科学依据。

1　对象与方法

1.1　研究对象

以陕西省空军军医大学第二附属医院2021年5月至2024年5月确诊并进行治疗的MPP儿童作为研究对象。纳入标准：①符合《小儿肺炎临床诊疗》[8]中MPP的诊断标准；②年龄<14岁，病程<1周；③患儿监护人均签署知情同意书，且研究经医院伦理委员会批准；④病历资料完整。排除标准：①合并支气管哮喘等其他呼吸系统疾病；②合并免疫系统疾病或其他部位感染；③合并严重心、肝、肾功能不全者；④由其他病原体导致的肺部感染。

1.2　方法

1.2.1　检测方法

入院后采集患儿空腹静脉血6 mL，均分为3份标本，并分别置入抗凝管中储存备检。

取1/3血液样本，检测血常规指标，采用全自动生化仪检测乳酸脱氢酶（Lactate Dehydrogenase，LDH）；采用血细胞分析仪器检测白细胞计数（White blood cell count，WBC）。

取部分血液样本离心3 000 r/min，5 min（半径为15 cm），收集血清，-80℃环境下待测，并在24 h完成检测。采用酶联免疫吸附法检测TNF-α、CRP、IFN-γ、IL-10、D-二聚体水平。采用Westergren检测红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation Rate，ESR）。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应检测miR-155水平，以U6为内参。上述血液标本处理及指标检测工作均由本院检测中心完成。

1.2.2　预后及分组

所有MPP儿童均给予退热、抗感染等对症治疗。病情较轻者给予静脉滴注阿奇霉素（10 mg/kg），1次/天；布洛芬（5~10 mg/kg）或对乙酰氨基酚（10~15 mg/kg），2次/天，连续治疗3天。病情较重者连续干预5~7 d。治疗结束时参考《小儿肺炎临床诊疗》[8]中MPP疗效标准将患儿预后情况进行评估，并依次分为预后良好组（4 281例，治愈+显效）、预后不良组（1 343例，好转+无效+加重）。治疗无效：规范治疗72小时后症状无改善或加重。

1.3　统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行数据处理。计数资料以n（%）表示，用χ^2检验；符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，行t检验。通过多因素Logistic回归模型分析MPP儿童预后不良的影响因素；绘制ROC曲线分析报告曲线下面积（AUC）以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　MPP儿童预后不良发生情况

总样本量5624例中，MPP儿童发生预后不良1343例，发生率为23.88%（1343/5624）。

2.2　MPP儿童预后不良的单因素分析

两组血清WBC、TNF-α、CRP、IFN-γ、D-二聚体、IL-10、miR-155比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。见表1、2。

表1　MPP儿童预后不良的单因素分析［n（%）］

项目		预后不良组（n=1343）	预后良好组（n=4281）	χ^2/t值	P值
性别	男	778(57.93)	2525(58.98)	0.466	0.495
	女	565(42.07)	1756(41.02)		
年龄（岁）	≤3	376(28.00)	1198(27.98)	0.562	0.755
	4~6	564(42.00)	1840(42.98)		
	≥7	403(30.01)	1243(29.04)		
病变部位	右侧	486(36.19)	1626(37.98)	1.440	0.487
	左侧	376(28.00)	1155(26.98)		
	双侧	481(35.82)	1500(35.04)		
肺实变	是	188(14.00)	299(6.98)	63.589	<0.001
	否	1155(86.00)	3982(93.02)		
胸腔积液	是	214(15.93)	385(8.99)	51.758	<0.001
	否	1129(84.07)	3896(91.01)		
MP抗体滴度	≥1∶160	993(73.94)	3210(74.98)	0.590	0.443
	≤1∶80	350(26.06)	1071(25.02)		

表2　MPP儿童预后不良的单因素分析（$\bar{x}\pm s$）

项目	预后不良组（n=1343）	预后良好组（n=4281）	t值	P值
WBC（×10^9/L）	11.03±2.07	10.63±1.97	6.413	<0.001
TNF-α（ng/L）	43.92±7.50	39.23±6.85	21.390	<0.001
CRP（mg/L）	15.52±4.33	13.63±3.79	15.394	<0.001
IFN-γ（pg/mL）	76.89±10.07	70.46±8.75	22.636	<0.001
D-二聚体（mg/L）	4.52±1.53	3.89±1.44	13.778	<0.001
LDH（U/L）	327.26±50.49	324.36±47.52	1.922	0.055
ESR（mm/h）	15.12±2.78	14.95±3.02	1.834	0.067
IL-10（pg/mL）	17.36±3.65	14.01±3.28	31.765	<0.001
miR-155	1.42±0.30	1.16±0.28	29.179	<0.001

2.3　MPP儿童发生预后不良的多因素分析

多因素Logistic回归分析，结果显示，肺实变、胸腔积液、TNF-α、CRP、IFN-γ、D-二聚体、IL-10、miR-155均是MPP儿童发生预后不良的危险因素（P<0.05）。见表3。

2.4　ROC曲线分析

ROC曲线结果显示，TNF-α、CRP、IFN-γ、D-二聚体、IL-10、miR-155水平预测MPP儿童预后不良的AUC最高为联合检测的0.872。见表4、图1。

表3 MPP儿童发生预后不良的多因素分析

影响因素	赋值方式	β值	标准误(SE)	*Wald*值	*OR*值	95% *CI*	*P*值
肺实变	否=0,是=1	0.245	0.032	58.618	1.278	1.200~1.360	0.000
胸腔积液	否=0,是=1	0.269	0.048	31.407	1.309	1.191~1.438	0.000
WBC	实测值	0.698	0.376	3.446	2.010	0.962~4.199	0.063
TNF-α	实测值	0.532	0.039	186.078	1.702	1.577~1.838	0.000
CRP	实测值	0.298	0.032	86.723	1.347	1.265~1.434	0.000
IFN-γ	实测值	0.569	0.056	103.240	1.766	1.583~1.971	0.000
D-二聚体	实测值	0.386	0.038	103.183	1.471	1.365~1.585	0.000
IL-10	实测值	0.550	0.039	198.882	1.733	1.606~1.871	0.000
miR-155	实测值	0.553	0.045	151.017	1.738	1.592~1.899	0.000

表4 ROC曲线分析

指标	AUC	临界值	95% *CI*	敏感度(%)	特异度(%)	*P*值
TNF-α	0.678	41.32 ng/L	0.661~0.694	64.00	61.50	<0.001
CRP	0.628	14.31 mg/L	0.610~0.646	61.00	57.00	<0.001
IFN-γ	0.688	73.43 pg/mL	0.671~0.704	69.90	54.90	<0.001
D-二聚体	0.619	4.10 mg/L	0.602~0.636	66.70	49.50	<0.001
IL-10	0.759	15.90 pg/mL	0.744~0.774	70.70	67.40	<0.001
miR-155	0.744	1.29	0.729~0.759	68.60	68.80	<0.001
联合	0.872		0.861~0.883	80.00	78.20	<0.001

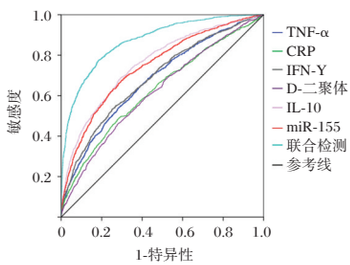


图1 ROC曲线图

3 讨论

MPP是儿科常见疾病之一,其发病机制复杂,涉及细胞免疫应答失衡、体液免疫激活及支原体直接侵袭气道上皮若治疗不当,过度的免疫反应可通过细胞因子风暴、自身抗体产生等机制导致心血管系统和神经系统并发症。因此,在早期评估患儿预后提供个体化的治疗方案至关重要。

为了实现MPP患儿早期预后监测,改善患儿预后,本研究通过多因素Logistic回归模型探讨了MPP患儿预后不良的影响因素,分析结果显示,肺实变、胸腔积液是危险因素,与任丹[9]等的研究结果相似。分析其原因为:合并肺实变、胸腔积液可能导致肺部结构和功能的长期损害,增加患儿未来发生慢性呼吸系统疾病的风险,且此类患儿容易合并细菌感染,增加并发症发生风险和治疗难度,不利于预后改善[10]。尽管MPP的发病机制尚未完全阐明,但TNF-α、CRP、IFN-γ、IL-10等炎症因子已被证实深度参与其病理过程[11]。TNF-α是与MPP发生、发展相关的炎症因子,参与体内炎症反应的生理过程[12]。CRP则已有研究证实其在评估MPP患儿病情中有一定价值[13]。而IL-10作为抑炎因子,主要通过抑制巨噬细胞活化及Th1细胞因子释放来调控炎症,但过量表达可能抑制病原体清除,随着TNF-α、CRP等促炎因子水平的增加,为了维持体内炎症反应的平衡,IL-10这类抑炎因子浓度也会随之升高,并通过负反馈调节抑制TNF-α等促炎因子过度释放[14]。本研究结果提示,预后不良的MPP患儿炎症因子释放水平升高,TNF-α、CRP、IFN-γ、IL-10均呈高表达,进一步的多因素Logistic回归分析结果表明,TNF-α、CRP、IFN-γ升高及IL-10相对不足可能反映炎症调控失衡,共同构成MPP患儿预后不良的独立危险因素。

D-二聚体是交联纤维蛋白特异性降解产物,其水平升高提示继发纤维蛋白溶解亢进及高凝状态[15]。近年来有研究发现[16],难治性MPP患儿D-二聚体水平显著高于普通MPP患儿。本研究结果提示合并D-二聚体高表达的MPP患儿可能预后较差。近年来,miRNA参与调控多种疾病的炎症因子表达及免疫应答。miR-155主要参与T淋巴细胞、B淋巴细胞的应答过程,发挥免疫调节作用,影响肺炎的发生、发展[17]。但目前不同类型的肺炎研究结果有出入。陆荣耀等[18]的研究显示,在反复肺炎的婴幼儿中血清miR-155为高表达,是影响反复肺炎发生的独立危险因素。但Jin等[19]的研究表明,血清miR-155在MPP儿童中表达较低,它可以调节炎症性疾病和免疫反应。因此,关于miR-155与MPP患儿预后的关系仍需要进一步探讨。本研究结果显示,经多因素Logistic回归校正混杂因素后,miR-155仍为独立危险因素,与大部分研究结果一致。ROC曲线显示,TNF-α、CRP、IFN-γ、D-二聚体、IL-10、miR-155水平联合预测MPP儿童预后不良的AUC为0.872,敏感度为80.00%,特异度为78.20%,提示上述细胞因子可用于评估MPP患儿预后的标志物。

综上所述,本研究发现通过控制危险因素并调节TNF-α、CRP、IFN-γ、IL-10、miR-155等炎症相关因子水平以改善患儿预后。

参考文献

[1] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021,54(4):557-565.

[2] Li J, Luu LDW, Wang X, et al. Metabolomic analysis reveals potential biomarkers and the underlying pathogenesis involved in Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Emerg Microbes Infect, 2022,11(1):593-605.

[3] Luo XQ, Luo J, Wang CJ, et al. Clinical features of severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia with pulmonary complications in childhood: A retrospective study[J]. Pediatr Pulmonol, 2023,58(10):2815-2822.

[4] 李娟,颜维孝,马如海.重症MPP患儿外周血Th1/Th2类细胞因子变化及对近期预后不良的预测分析[J].中国免疫学杂志,2023,39(10):2222-2226.
[5] 黄美霞,郑燕,潘丹峰,等.血浆D-二聚体水平与儿童肺炎支原体肺炎疾病严重度及预后的相关性研究[J].四川大学学报(医学版),2022,53(1):160-165.
[6] 代春英,程丽,朱天吉,等.肺炎支原体感染临床特征及TGF-β1/Smads通路变化[J].中华医院感染学杂志,2023,33(22):3423-3427.
[7] 李敏,孙晓敏,赵二要,等.血清微小RNA-155水平评估肺炎支原体肺炎预后的价值[J].中国感染控制杂志,2021,20(10):909-915.
[8] 吴晓莉,刘娜.小儿肺炎临床诊疗[M].北京:人民军医出版社,2014:78.
[9] 任丹,秦晓莉,熊雪芹,等.儿童难治性肺炎支原体肺炎并发呼吸道病毒混合感染危险因素及miR-1323/IL-6炎性轴改变[J].中华医院感染学杂志,2023,33(2):270-274.
[10] Wang LP, Hu ZH, Jiang JS, et al. Serum inflammatory markers in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia and their predictive value for mycoplasma severity[J]. World J Clin Cases, 2024,6,12(22):4940-4946.
[11] 高霞,方钰,张珊,等.成都地区社区获得性肺炎儿童重症现状及相关因素分析[J].华南预防医学,2024,50(5):452-454+458.
[12] 唐才环,薛芳,陈乙云,等.肺炎支原体肺炎患儿血清中lncRNA MALAT1和lncRNA GAS5表达与病情严重程度及预后的相关性分析[J].中国病原生物学杂志,2022,17(10):1199-1203.
[13] Fan F, Lv J, Yang Q, et al. Clinical characteristics and serum inflammatory markers of community - acquired mycoplasma pneumonia in children[J]. Clin Respir J, 2023,17(7):607-617.
[14] Zhang Z, Dou H, Tu P, et al. Serum cytokine profiling reveals different immune response patterns during general and severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Front Immunol, 2022,22;13:1088725.
[15] Qiu J, Ge J, Cao L. D-dimer: The Risk Factor of Children's Severe Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia[J]. Front Pediatr, 2022,12;10:828437.
[16] 陈锋,张芙蓉.儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期临床特点及相关危险因素[J].中国热带医学,2024,24(7):777-782.
[17] 胡文杰,许丽丽,张燕娟,等.儿童肺炎支原体耐药性及血清miR-126、miR-155、LncRNA GAS5表达对肺炎病情程度的预测价值[J/OL].中华医院感染学杂志,2024,(22):3476-3480[2024-11-18].
[18] 陆荣耀,陈凯宇,王海蕉,等.反复肺炎婴幼儿血清miR-155和免疫球蛋白水平的相关性[J].中国卫生检验杂志,2020,30(22):2739-2742.
[19] Jin Y, Xue J, Ruan M, et al. Expression of Serum miR-155 in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia and Its Role in Immunity to Mycoplasma pneumoniae[J]. Infect Drug Resist, 2021,14:1273-1281.

(上接第1677页)

的联合预测模型预测的*AUC*达0.887,较单一危险因素预测明显升高,且预测灵敏度达0.969,提示联合预测模型更适合子宫肌瘤UAE疗效欠佳的临床早期筛查并指导预防性随访。

综上所述,子宫肌瘤UAE术后疗效欠佳发生率较高,年龄<40岁、浆膜下肌瘤、T1WI高信号、极富血流型均是其独立危险因素,基于此建立的多因素Logistic回归预测模型对疗效欠佳具有良好的预测价值。

参考文献

[1] Lou R, Deng H. Effects of real-time CEUS on treatment of hysteromyoma with radiofrequency ablation and the evaluation on blood perfusion[J]. Minerva Med, 2021,112(5):660-661.
[2] 郎景和,陈春林,向阳,等.子宫肌瘤及子宫腺肌病子宫动脉栓塞术治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2018,53(5):289-293.
[3] 李真,王艳丽,董刚,等.超声造影评估子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤疗效的应用价值[J].介入放射学杂志,2019,28(9):842-846.
[4] 汤蕊嘉,范宏杰,张文英,等.子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤的研究现状[J].实用放射学杂志,2020,36(3):495-497.
[5] Koziarz A, Patel NR, Kennedy SA, et al. Uterine Artery Embolization for Pedunculated Subserosal Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2022,33(9):1025-1031.
[6] Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids[J]. N Engl J Med, 2020,383(5):440-451.
[7] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组.子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(12):793-800.
[8] Daniels J, Middleton LJ, Cheed V, et al. Uterine artery embolisation versus myomectomy for premenopausal women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: the FEMME RCT[J]. Health Technol Assess, 2022,26(22):1-74.
[9] 张红莉,李丽春,吴翔,等.子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤术后复发的危险因素分析[J].现代医学,2019,47(8):983-986.
[10] 杜秀明,荆彦平,张焱,等.盆腔内子宫外平滑肌瘤磁共振成像诊断与鉴别诊断[J].实用医学影像杂志,2020,21(5):485-487.
[11] Gomez E, Nguyen MT, Fursevich D, et al. MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids[J]. Abdom Radiol (NY), 2021,46(5):2146-2155.
[12] 王云,胡明成,李洪义,等.多模态MRI对术前子宫肌瘤病理类型的诊断价值[J].牡丹江医学院学报,2020,41(4):33-35,41.
[13] 孟啸寅,杨华.子宫动脉栓塞术用于子宫肌瘤治疗的研究进展[J].中国计划生育学杂志,2021,29(11):2481-2484.
[14] Stewart JK. Uterine Artery Embolization for Uterine Fibroids: A Closer Look at Misperceptions and Challenges[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2021,24(1):100725.
[15] 陈绵朋,王思远,潘升权,等.以MRI信号预测子宫动脉栓塞后子宫肌瘤体积缩小率[J].中国介入影像与治疗学,2023,20(7):400-404.
[16] Kurban LAS, Metwally H, Abdullah M, et al. Uterine Artery Embolization of Uterine Leiomyomas: Predictive MRI Features of Volumetric Response[J]. AJR Am J Roentgenol, 2021,216(4):967-974.
[17] 王新婧.UAE治疗子宫肌瘤疗效的影像学评价[D].合肥:安徽医科大学,2018.

·论 著·

吲哚菁绿荧光染色在肺结节诊疗中的应用效果评价及对WBC、EOS、D-Dimer的影响

申正新 刘鹏 王庆 吴志勇*

［摘 要］ **目的** 探讨吲哚菁绿(ICG)荧光染色在肺结节诊疗中的应用效果以及对白细胞计数(WBC)、嗜酸性粒细胞(EOS)、D-二聚体(D-D)的影响。**方法** 选取明光市人民医院于2021年12月至2025年2月期间收治的71例肺结节患者作为荧光染色组，行ICG荧光染色引导下行胸腔镜亚肺叶切除术，另选取36例肺结节患者作为常规术式组，行改良膨胀萎陷法胸腔镜亚肺叶切除术。比较两组的围术期指标、并发症发生情况、术前、术后24 h的WBC、EOS、血浆D-D水平。**结果** 荧光染色组的切除交界开始显示时间、手术时间、术中出血量均显著低于常规术式组，差异有统计学意义(P<0.05)。两组的住院时间和并发症发生率比较，差异无统计学意义(P>0.05)。两组术后24 h的WBC、D-D、EOS水平比较，差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** ICG荧光染色引导的胸腔镜亚肺叶切除术能够有效识别肺结节，缩短手术时间，减少术中出血，且对机体无明显生理影响，可作为肺癌微创手术中兼具效率与安全性的辅助定位手段。

［关键词］ 肺结节；吲哚菁绿；荧光显像；白细胞计数；嗜酸性粒细胞；D-二聚体

Evaluation of the application effect of indocyanine green fluorescence staining in the diagnosis and treatment of pulmonary nodules and its impact on WBC, EOS and D-Dimer

SHEN Zhengxin, LIU Peng, WANG Qing, WU Zhiyong*
(Pharmacy Department of Mingguang People's Hospital, Mingguang, Anhui, China, 239400)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the application effect of indocyanine green (ICG) fluorescence staining in pulmonary nodules diagnosis and treatment and its effect on white blood cell count (WBC), eosinophil (EOS), and D-dimer (D-D). **Methods** A total of 71 patients with pulmonary nodules who were admitted to Mingguang People's Hospital between December 2021 and February 2025 were selected for the fluorescence staining group and underwent ICG fluorescence staining-guided thoracoscopic sublobar resection. Additionally, 36 patients with pulmonary nodules were chosen for the conventional surgery group and underwent modified inflation-deflation method thoracoscopic sublobar resection. Perioperative outcomes, complication rates, and levels of WBC, EOS, and plasma D-D at preoperative and 24-hour postoperative time points were compared between the two groups. **Results** The group using fluorescence staining showed significantly lower tumor margin visualization time, total operative time, and intraoperative blood loss compared to the conventional surgery group (P<0.05). No significant differences were observed in hospital stay, or complication rates (P>0.05). WBC, D-D, and EOS levels at 24 hours postoperatively also showed no significant differences between the two groups (P>0.05). **Conclusion** ICG fluorescence staining-guided thoracoscopic sublobar resection can effectively identify pulmonary nodules without causing obvious physiological effects on the body. This technique reduces operative time and can be used as an auxiliary localization method with both efficiency and safety in minimally invasive pulmonary nodule surgery.

［**KEY WORDS**］ Pulmonary nodule; ICG; Fluorescence imaging; WBC; EOS; D-D

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因，其高发病率与不良预后对公共卫生构成严峻挑战。2022年全球癌症统计报告显示，肺癌在恶性肿瘤中的发病率及死亡率均居首位[1]。尽管其致病因素已较为明确，但由于早期症状缺乏特异性，且疾病进展隐匿，多数患者确诊时已处于中晚期，错失根治性治疗的最佳时机，严重影响患者的生存状况和预后[2]。在此背景下，手术过程中肺结节的准确定位对于治疗效果提升和预后改善均具有重要意义。近年来，基于近红外荧光的术

基金项目：安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b005)
作者单位：明光市人民医院药剂科，安徽，明光 239400
*通信作者：吴志勇，E-mail：wzy196706@sina.com

中导航技术因其独特的实时成像优势备受关注。该技术可清晰显示肿瘤与周围组织的解剖关系及血流灌注特征，辅助界定手术切缘，具有高对比度、高分辨率以及深部组织穿透的特点[3-4]。作为该技术的核心造影剂，吲哚菁绿（Indocyanine green，ICG）凭借其良好的生物安全性和药代动力学特性，已成功应用于结直肠癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤手术的导航定位[5]。然而，在肺癌手术中，现有研究对ICG在不同病理类型肺结节中的显影规律尚未阐明，其对手术切缘判定的影响也有待进一步验证。基于以上情况，本研究在肺结节患者诊疗中应用ICG荧光染色技术，以期为优化手术策略提供理论依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入2021年12月至2025年2月期间明光市人民医院收治的肺结节患者71例作为荧光染色组，另选取同期36例患者作为常规术式组。纳入标准：①符合肺癌的筛查诊断标准[6]；②符合麻醉以及胸腔镜亚肺叶切除手术指征[6-7]；③临床资料完整。排除标准：①对ICG、碘剂造影剂过敏；②其他器官或组织合并恶性肿瘤或严重功能障碍；③有放化疗或免疫治疗史。本研究已获得明光市人民医院医学伦理委员会的审批同意（伦理编号：2025-026）。

1.2　方法

术前准备：术前进行血压、凝血功能、血常规、尿常规等常规检查。对患者进行胸部薄层计算机断层扫描（Computed tomography，CT）扫描，应用三维重建技术显示肺部病灶的立体形态并定位其与周围肺动静脉及气管支气管树的解剖关系，设计手术方案，包括确定最佳的手术入路、预估可能遇到的血管变异情况以及规划病灶切除方式和大致切除范围等。

手术方法：对患者手术区域进行消毒铺巾。麻醉团队实施双腔气管插管，采用静吸复合麻醉方式，将患者置于健侧90°标准卧位。于患侧腋前线第5肋间作3~5 cm切口作为唯一操作通道，置入切口保护套后引入荧光胸腔镜系统。常规术式组：若行楔形切除，采用双肺通气使肺组织充分膨胀，随后切换至健侧单肺通气形成萎陷-膨胀差异。根据正常肺组织和靶标肺组织的颜色差异，直接沿色差边缘用缝合器进行切除。若行肺段切除，根据术前三维重建结果游离并阻断靶段肺动脉。应用改良膨胀萎陷法后电凝烧灼作平面标记并完成肺段切除。荧光染色组：经静脉注射浓度为2.5 mg/mL的ICG荧光染色剂（丹东医创药业有限责任公司，规格25 mg，国药准字H20055881）10.0 mL，注射后10~60 s时进行荧光显像观察。若行楔形切除，注射ICG前无需游离靶段肺动脉，荧光显像下观察目标病灶应为无染色状态，余下保留肺组织显示绿色荧光，以电凝在荧光区向外1~2 cm处作环形标记；若行肺段切除，注射ICG前游离并阻断靶段肺动脉，可观察到靶段为无染色状态，保留肺组织发出绿色荧光，电凝烧灼标记靶段和保留肺组织间在脏层胸膜面形成的交界线后退出荧光模式。

1.3　观察指标

1.3.1　围术期情况

比较两组术中切除交界开始显示时间、手术时间、术中出血量、住院时间。

1.3.2　并发症

记录并比较两组术中和术后发生的手术并发症，包括漏气、出血、肺部感染、支气管胸膜漏。

1.3.3　血液指标

与患者术前、术后24 h抽取静脉血5 mL进行血常规检测，比较白细胞计数（White blood cell count，WBC）、嗜酸性粒细胞计数（Eosinophil count，EOS）水平。另于相同时间点抽取静脉血检测并计较血浆D-二聚体（D-Dimer，D-D）水平（试剂盒：上海然泰生物科技有限公司）。

1.4　统计学方法

收集的数据应用SPSS 27.0处理。正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）形式描述，组间和组内比较应用t检验；偏态分布的计量资料以[$M(P_{25},P_{75})$]形式描述，组间比较应用曼-惠特尼U检验。计数资料以n（%）形式描述，组间比较应用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组的一般资料比较

两组的年龄、性别等一般资料比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1　两组的一般资料比较［n（%），（$\bar{x}\pm s$）］

项目	荧光染色组（n=71）	常规术式组（n=36）	t/χ^2值	P值
性别（例）			0.613	0.434
男	26（37）	16（44）		
女	45（63）	20（56）		
年龄（岁）	56.68±10.49	56.22±12.23	0.203	0.840
体质量指数（kg/m²）	22.67±3.18	22.42±2.94	0.394	0.695
吸烟史（例）	16（23）	8（22）	0.001	0.971
酗酒史（例）	13（18）	6（17）	0.044	0.834
结节数量（例）			1.745	0.218
单发	61（86）	34（94）		
多发	10（14）	2（6）		
病理类型（例）			8.314	0.079
良性肺结节	6（7）	4（10）		
原位腺癌	30（35）	16（41）		
微浸润性腺癌	24（28）	3（8）		
浸润性腺癌	8（9）	8（21）		
其他	17（20）	8（21）		
结节长径（cm）	0.91±0.23	0.90±0.22	0.216	0.830

2.2　两组的围术期情况比较

对比常规术式组，切除交界开始显示时间和手术时间在荧光染色组中均显著更短，术中出血量更低，差异均有统计学意义（P<0.05）。两组的住院时间比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表2。

2.3　两组的并发症情况对比

荧光染色组肺结节患者出现漏气、出血等3例，并发症

表2 两组的围术期情况对比 [$M(P_{25},P_{75})$,$(\bar{x}\pm s)$]

组别	n	切除交界开始显示时间(s)	手术时间(min)	术中出血量(mL)	住院时间(d)
荧光染色组	71	13.49±3.31	75(56,95)	10(7,10)	7.89±2.08
常规术式组	36	70.88±8.86	134(81,140)	20(15,20)	8.00±1.87
t/Z值		48.483	5.760	6.396	0.274
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.785

总发生率为4.23%,常规术式组出现并发症共4例,总发生率11.11%。两组的并发症总发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 两组的并发症情况对比 [n(%)]

组别	n	漏气	出血	肺部感染	支气管胸膜漏	总发生率
荧光染色组	71	2(2.82)	1(1.41)	0(0.00)	0(0.00)	3(4.23)
常规术式组	36	2(5.56)	1(2.78)	0(0.00)	1(2.78)	4(11.11)
χ^2值						0.897
P值						0.344

2.4 两组的血液指标对比

术前,两组患者的WBC、EOS、D-D水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。术后,两组肺结节患者的WBC、D-D水平均在24 h升高,且两组的WBC、D-D水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。患者术后24 h的EOS水平较术前降低,且两组的EOS水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 肺结节患者ICG荧光染色引导下行胸腔镜肺叶/亚肺叶切除术前后的血液指标水平 [$M(P_{25},P_{75})$]

项目	荧光染色组(n=71)	常规术式组(n=36)	Z值	P值
WBC(×10⁹/L)				
术前	5.27(4.45,6.51)	5.80(4.68,6.76)	1.434	0.153
术后24 h	10.16(8.65,12.03)[a]	9.16(7.93,12.01)[a]	1.681	0.093
EOS(×10⁹/L)				
术前	0.08(0.04,0.12)	0.09(0.05,0.17)	1.953	0.051
术后24 h	0.02(0.01,0.06)[a]	0.03(0.01,0.07)[a]	1.541	0.124
D-D(mg/L)				
术前	0.24(0.19,0.37)	0.27(0.19,0.39)	1.190	0.236
术后24 h	0.56(0.36,0.73)[a]	0.58(0.39,0.80)[a]	1.309	0.192

注:与同组术前相比,[a]P<0.05。

3 讨论

肺癌手术面临诸多挑战,包括精准定位微小病灶、确保切缘阴性以及识别潜在的同步癌变[8]。尽管CT技术可在术前检出肺小结节,但术中触诊和视觉定位仍难以准确定位微小或深部病灶。近红外荧光术中导航技术凭借其高对比度和实时成像优势,成为解决上述临床挑战的理想方案。ICG作为常用染色剂,其水溶性、血浆蛋白结合能力、良好的肝脏清除率和较短的半衰期,能够使其在血液循环中稳定分布并实现术中重复注射,同时过敏风险极低[9]。此外,ICG通过增强的通透性和滞留效应可在肿瘤组织选择性蓄积,且较亚甲蓝具有更高的对比度,可实现病灶与正常肺组织的精准区分[10]。

亚肺叶切除,包括楔形切除和肺段切除,是肺癌的重要治疗方式,能较肺叶切除保留更多肺功能。然而,楔形切除需要确保足够的切缘距离,而解剖性肺段切除则要求精确识别肺段间平面[11]。本研究结果显示,胸腔镜下行亚肺叶切除,应用ICG引导较常规改良膨胀-萎陷法可实现更快的切面交界开始显示时间,更短的手术时长以及更少的术中出血。ICG注射后平均仅需(13.49±3.31)s即可显影,这种即时荧光特性大大优化手术流程效率并有效缩短手术时间。除常规静脉注射外,Sekine[12]、曹剑[13]分别通过支气管内灌注和经皮穿刺局部注射ICG,均成功实现肺结节的术中定位并确保足够的手术切缘,拓展了ICG荧光导航在肺癌诊疗中的适用范围。对于本研究中存在胸膜粘连的患者,由于其肺顺应性降低,改良膨胀-萎陷法难以清晰显示肺段间平面,而ICG荧光技术通过血管内ICG浓度和肺动脉血流显像,不受肺机械特性影响,在胸膜粘连情况下仍能清晰显示肺段间平面,获得良好的可视化效果,利于缩短手术时间,减少术中出血[14]。研究结果说明ICG荧光染色在肺结节诊疗中具有较高的安全性。相较依赖术者经验且耗时长的改良膨胀-萎陷法,ICG静脉注射反染基于靶段的血液灌注差异,能够使未灌注区域因缺乏荧光显影而与灌注区域形成鲜明对比,从而清晰辨认肺结节或段间平面,并有助于减少创面出血、漏气等并发症的发生[15]。尽管ICG荧光导航可有效定位肺结节,但其效果会受手术复杂度影响。上述研究结果表明,ICG荧光导航技术在临床应用中仍存在一定的局限性,提示单纯依赖ICG导航可能难以满足所有肺部手术的精准定位需求,可能需要结合其他辅助技术来进一步提高手术成功率。

然而,本研究存在一定局限性:样本量较小,可能影响结果的统计效力;未针对不同病理类型(如腺癌、鳞癌等)对荧光显影的敏感性差异进行分析,可能导致结论的适用范围受限。未来将针对这些情况完善研究方案,同时计划开展长期随访,监测术后复发率及并发症发生情况,并增加肝肾功能、炎症因子、血红蛋白等指标检测,以全面评估ICG荧光导航手术对患者生理状态的影响,从而进一步验证其在肺结节诊疗中的临床价值及安全性。综上所述,ICG荧光染色在肺结节切除手术中可安全有效地解决微小肺结节定位困难、段间平面识别不准确等关键技术难题。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263.

[2] 郭春霞,高明,石岩.肺癌患者血清肿瘤标志物、EGFR、NSE、IL-6、TNF-α表达及与病理和预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2024,16(4):665-669.

[3] Preziosi A, Cirelli C, Waterhouse D, et al. State of the art medical devices for fluorescence-guided surgery (FGS): technical review and future developments[J]. Surg Endosc, 2024, 38(11):6227-6236.

(下转第1688页)

·论　著·

外周血CEA、LMR及miR-335-5p与三阴性乳腺癌术后复发转移的关联

郭强　侯晓克*　李盼盼　曲南坤

［摘　要］ **目的**　探讨外周血癌胚抗原（CEA）、淋巴细胞/单核细胞比值（LMR）及微小核糖核酸（miR）-335-5p与三阴性乳腺癌（TNBC）术后复发转移的关联。**方法**　选取2021年7月至2024年4月运城市中心医院乳腺外科收治的121例TNBC患者，并依据术后1年复发转移情况，将其分为无复发转移组（n=94）和复发转移组（n=27）。比较两组患者一般资料、术前CEA、LMR及miR-335-5p水平；并采用多因素*Logistic*回归分析TNBC患者术后复发转移的影响因素。绘制受试者工作特征（ROC）曲线评估CEA、LMR及miR-335-5p水平对TNBC患者术后发生复发转移的预测价值。**结果**　两组TNBC患者临床分期、腋窝淋巴结转移、CEA、LMR及miR-335-5p水平比较，差异有统计学意义（P<0.05）。多因素*logistic*结果显示，临床分期、腋窝淋巴结转移、CEA、LMR及miR-335-5p均是TNBC患者术后复发转移的影响因素（P<0.05）。ROC结果显示，CEA、LMR及miR-335-5p联合预测TNBC患者术后复发转移的曲线下面积为0.932，优于单一检测（P<0.05）。**结论**　TNBC术后复发转移患者术前呈LMR及miR-335-5p呈低水平，CEA呈高水平，三者对预测TNBC术后复发转移具有一定的应用价值。

［关键词］ 三阴性乳腺癌；癌胚抗原；淋巴细胞/单核细胞比值；微小RNA-335-5p

Correlation between peripheral blood CEA, LMR and miR-335-5p and postoperative recurrence and metastasis of triple-negative breast cancer

GUO Qiang, HOU Xiaoke*, LI Panpan, QU Nankun
(Breast Department of Yuncheng Central Hospital Yuncheng, Shanxi, China, 044000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To explore the associations of carcinoembryonic antigen (CEA), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), and Microrna-335-5p (miR-335-5p) in peripheral blood with postoperative recurrence and metastasis of triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods**　A total of 121 patients with TNBC were admitted to the Breast Surgery Department at Yuncheng Central Hospital from July 2021 to April 2024. They were divided into two groups based on their recurrence and metastasis status one year after the operation: the non-recurrence and metastasis group (n=94) and the recurrence and metastasis group (n=27). General data, preoperative CEA, LMR, and miR-335-5p levels of the two groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing postoperative recurrence and metastasis in patients with TNBC. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the predictive value of CEA, LMR and miR-335-5p levels for postoperative recurrence and metastasis in patients with TNBC. **Results**　There were statistically significant differences in the clinical stage, axillary lymph node metastasis, CEA, LMR, and miR-335-5p levels between the two groups of TNBC patients (P<0.05). The results of multivariate logistic regression showed that clinical stage, axillary lymph node metastasis, CEA, LMR, and miR-335-5p were all influencing factors for postoperative recurrence and metastasis in patients with TNBC (P<0.05). The area under the curve for the combined prediction of postoperative recurrence and metastasis in TNBC patients using CEA, LMR, and miR-335-5p was 0.932, which was superior to that of a single detection (P<0.05). **Conclusion**　Patients who experienced recurrence and metastasafter TNBC surgery exhibited low levels of LMR and miR-335-5p, and high levels of CEA prior to the operation. These three factors hold certain value in predicting recurrence and metastasis following TNBC surgery.

［**KEY WORDS**］ Triple-negative breast cancer; CEA; LMR

基金项目：山西省基础研究计划资助项目（20210302123441）
作者单位：运城市中心医院乳腺科，山西，运城 044000
*通信作者：侯晓克，E-mail：snowyang1982@163.com

乳腺癌是危害女性健康的常见恶性肿瘤，其中，三阴性乳腺癌（Triple-negative breast cancer，TNBC）约占乳腺癌病例的10.4%~18.6%。且相较于其他亚型，其临床治疗手段有限，患者预后普遍较差，严重威胁女性生命健康，极大降低了患者的生活质量[1-2]。尽管外科手术是TNBC的主要治疗方式，但术后复发转移风险高，严重影响患者生存结局。目前，年龄、病理分期、肿瘤大小等传统临床特征虽可在一定程度上反映患者预后，但单一依靠这些指标进行预测存在明显局限性[3]。因此，寻找更敏感、特异的生物标志物，对于早期识别高危患者、优化个性化治疗方案、及时干预危险因素并改善患者远期预后具有重要的临床意义。其中，癌胚抗原（Carcinoembryonic antigen，CEA）作为广谱肿瘤标志物，已被证实可有效预测多种肿瘤的发生与发展[4]。且李才茂等[5]研究者证实，淋巴细胞和单核细胞比值（Lymphocyte-to-monocyte ratio，LMR）对TNBC患者新辅助化疗疗效具有预测价值。此外，陈涛等[6]研究者发现，微小RNA-335-5p（MicrorNA-335-5p，miR-335-5p）可通过调控泛素特异性蛋白酶，影响肿瘤免疫逃逸过程，进而对TNBC患者预后产生重要影响。然而，目前关于CEA、LMR及miR-335-5p联合应用于TNBC术后复发转移预测的研究仍相对匮乏。本研究通过检测CEA、LMR及miR-335-5p水平，评估TNBC患者术后复发转移的预测价值，为临床预测TNBC术后复发转移方案提供一定的经验。现报道如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取2021年7月至2024年4月运城市中心医院乳腺外科收治的121例TNBC患者为研究对象。纳入标准：①经穿刺活检确诊为TNBC[7]；②入院前未进行相关治疗；③入组后行手术治疗；④病历资料完整；⑤依从性好，配合随访。排除标准：①合并其他恶性肿瘤者或已出现转移者；②合并自身免疫性疾病、严重感染性疾病或血液系统疾病；③合并心、肝、肾功能严重不全者；④合并精神系统疾病或神经功能障碍者；⑤处于妊娠期或哺乳期女性。本研究已通过运城市中心医院伦理委员会审核（编号：YCZX2100）。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有患者年龄、绝经状态、乳腺癌家族史、病理类型、临床分期、腋窝淋巴结转移情况等基线资料。

1.2.2 CEA、LMR及miR-335-5p检测

抽取所有TNBC患者术前清晨空腹外周静脉血6 mL，装至含有抗凝剂的采血管中，分3管。一管通过离心速率3 000 r/min（离心半径10 cm），离心10 min后，采用酶联免疫吸附试验测定上层血清CEA水平，所用试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司（货号：ELISA-CEA-001），质控品为该试剂盒配套质控品（批号：QC-202406）。一管通过全自动血细胞分析仪（型号：Sysmes XN-9000，日本希森美康公司）检测外周血中淋巴细胞、单核细胞计数，并计算LMR=淋巴细胞/单核细胞，仪器每日开机前进行校准，使用配套校准品（批号：CAL-202403），质控品为伯乐公司提供的全血细胞计数质控品（批号：BC-202405）；另一管采用密度梯度离心（所用淋巴细胞分离液购自天津灏洋生物制品科技有限公司，货号：LTS1077），分离出单个核细胞后，使用TRIzol试剂盒（美国赛默飞世尔科技公司，货号：15596026）提取总RNA，使用cDNA合成试剂盒（日本TaKaRa公司，货号：RR047A）以RNA为模板合成cDNA，RNA提取过程中使用的RNA质控品购自上海生工生物工程股份有限公司（批号：QC-RNA-202404）。以U6作为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算TNBC患者样本中miR-335-5p的相对表达量。其中，U6正向引物为5′-GGGCTAGCATCAGCTCGAT-3′，反向引物为5′-GGGTCTCGATGCATGC-3′；miR-335-5p上游引物为5′-TGAACGCCTAGCATCGACT-3′，下游引物为5′-CATCGATCAGCTGATCAGCA-3′，U6及miR-335-5p引物由广州睿博兴科公司提供[5]。

1.2.3 分组

所有TNBC患者术后以门诊随访为核心，结合电话随访、线上问诊平台进行为期1年的随访，术后每3个月随访一次，随访截止日期为2025年4月30日。随访时以超声、计算机断层摄影、乳腺钼靶等检查评估复发转移情况，可疑病灶需经病理穿刺确认，影像资料由2名以上放射科医师双盲阅片，病理结果由高级职称医师复核，通过电子档案记录量化指标并动态分析，明确局部胸壁复发、淋巴结或远处器官转移即为复发转移。依据术后1年复发转移情况，将其分为无复发转移组（n=94）和复发转移组（n=27）。

1.3 统计学方法

数据分析应用SPSS 22.0。计数资料均以n（%）描述，行χ^2检验。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）描述，行t检验。采用多因素*Logistic*回归分析TNBC患者术后复发转移的影响因素；以受试者工作特征（ROC）曲线评估CEA、LMR及miR-335-5p水平对TNBC患者术后复发转移的预测价值。

2 结果

2.1 两组TNBC患者一般资料及CEA、LMR及miR-335-5p比较

两组TNBC患者在年龄、绝经状态、乳腺癌家族史及病理类型方面，差异无统计学意义（P>0.05）；临床分期、腋窝淋巴结转移、CEA、LMR及miR-335-5p水平比较，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

2.2 TNBC患者术后复发转移的多因素Logistic回归分析

将TNBC患者术后是否发生复发转移作为因变量（未发生复发转移=0，发生复发转移=1），临床分期、腋窝淋巴结转移、CEA、LMR及miR-335-5p作为自变量进行多因素*Logistic*回归分析。结果显示，临床分期、腋窝淋巴结转移、CEA、LMR及miR-335-5p是TNBC患者术后发生复发转移的影响因素（P<0.05）。见表2。

表1　两组TNBC患者一般资料及CEA、LMR及miR-335-5p比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

因素	n	无复发转移组(n=94)	复发转移组(n=27)	χ^2/t值	P值
年龄(岁)		52.97±5.21	51.09±4.28	1.715	0.089
绝经状态				0.138	0.710
是	77	59(62.77)	18(66.67)		
否	44	35(37.23)	9(33.33)		
乳腺癌家族史				0088	0.767
有	18	13(13.83)	5(18.52)		
无	103	81(86.17)	22(81.48)		
病理类型				0.167	0.682
非浸润性导管癌	9	7(7.45)	2(7.41)		
浸润性导管癌	112	87(92.55)	25(92.59)		
临床分期				7.247	0.007
Ⅰ~Ⅱ期	76	65(69.15)	11(40.74)		
Ⅲ期	45	29(30.85)	16(59.26)		
腋窝淋巴结转移				5.810	0.016
有	56	38(40.43)	19(70.37)		
无	65	56(59.57)	8(29.63)		
CEA(ng/mL)		4.08±1.36	6.11±1.97	6.139	<0.001
LMR		5.29±1.28	4.11±0.81	4.529	<0.001
miR-335-5p		1.12±0.41	0.66±0.19	5.645	<0.001

2.3　CEA、LMR及miR-335-5p对TNBC患者术后复发转移的预测价值

ROC结果显示，CEA、LMR及miR-335-5p联合预测TNBC患者术后复发转移的曲线下面积为0.932，优于单一检测(P<0.05)。见表3、图1。

表3　CEA、LMR及miR-335-5p对TNBC患者术后复发转移的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
CEA	4.660	0.780	0.675~0.885	0.702	0.741	<0.001
LMR	4.539	0.764	0.675~0.853	0.691	0.670	<0.001
miR-335-5p	0.825	0.831	0.758~0.903	0.755	0.741	<0.001
联合		0.932	0.882~0.983	0.851	0.852	<0.001

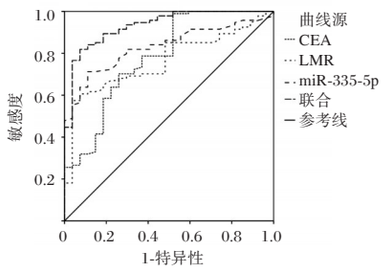


图1　ROC曲线

3　讨论

TNBC由于雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体2均呈阴性表达，缺乏内分泌治疗及靶向治疗的作用靶点，导致临床治疗手段相对局限[8]。目前，即使TNBC患者接受根治性手术等传统疗法，仍难以实现肿瘤细胞的精准清除，进而导致TNBC具有高复发转移风险。且其恶性程度与侵袭性显著高于其他亚型乳腺癌，最终致使患者预后普遍较差[9]。因此，早期识别高危患者、优化治疗方案，降低TNBC术后复发率、改善预后，是临床治疗TNBC的关键。而本研究中复发转移组患者的临床分期、腋窝淋巴结转移与未复发转移组相比差异较大，其与朱金成等[10]研究结果相似。分析其原因，临床分期的进展直观反映TNBC肿瘤的恶化程度。其分期越晚，提示TNBC肿瘤越大、侵犯范围越广，手术难以彻底清除癌细胞，术后易复发。而腋窝淋巴结转移表明肿瘤细胞侵袭力强，癌细胞可通过血液扩散全身，显著影响预后[11]。然而，这些传统临床指标难以全面反映肿瘤生物学特性和个体差异，无法满足精准医疗时代对预后评估的需求。

随着研究的不断深入，越来越多的证据表明，血清学指标的异常表达与TNBC术后复发转移密切相关。本研究进一步证实，CEA、LMR及miR-335-5p均与TNBC术后复发转移密切相关。且术后发生复发转移患者呈现LMR、miR-335-5p低水平，CEA高水平的特征。分析其原因，CEA作为肿瘤标志物，其水平升高可激活PI3K/AKT信号通路，通过增强癌细胞抗凋亡能力、上调基质金属蛋白酶表达，促进细胞外基质降解，为癌细胞侵袭提供条件[12]。同时，LMR降低反映的免疫失衡状态，且可使得肿瘤微环境中促炎细胞因子持续升高，并与癌细胞表面受体结合，激活JAK/STAT3通路，进一步增强CEA的促癌效应，形成“炎症-肿瘤”的恶性循环[13]。另外，miR-335-5p可通过靶向调控多个关键基因，与CEA、LMR形成协同作用。此外，miR-335-5p作为抑癌性微小RNA，其水平下降时，其对关键抑癌基因的靶向抑制作用减弱，导致抑癌蛋白表达下调，间接激活PI3K/AKT通路，显著增强CEA介导的促转移效应。同时，miR-335-5p低表达还可通过调控CXC趋化因子受体4等趋化因子受体的表达，增强癌细胞对肺、肝等远处器官的定向迁移能力，加剧肿瘤细胞的侵袭性。且miR-335-5p的降低还会直接抑制免疫相关基因的表达，削弱了机体的抗肿瘤免疫应答，与LMR降低导致的免疫抑制形成叠加效应[14-15]。

由此可见，CEA、LMR及miR-335-5p并非独立发挥作用，而是通过调控信号通路、影响免疫逃逸等多维度协同作用，共同构成了TNBC术后复发转移的复杂分子网络，为临

表2　TNBC患者术后复发转移的多因素Logistic回归分析

因素	赋值	β值	$S.E$值	$Wald$值	OR值	95% CI	P值
临床分期	Ⅰ~Ⅱ期=0，Ⅲ期=1	1.272	0.584	4.744	3.568	1.136~11.208	0.029
腋窝淋巴结转移	无=0，有=1	1.501	0.447	11.276	4.486	1.868~10.774	0.001
CEA	连续变量	1.007	0.367	7.529	2.737	1.333~5.620	0.006
LMR	连续变量	−1.355	0.557	5.918	0.258	0.087~0.769	0.015
miR-335-5p	连续变量	−1.071	0.449	5.690	0.343	0.142~0.826	0.017

床预测与干预提供了重要靶点。进一步研究发现，CEA、LMR及miR-335-5p单独及联合预测TNBC患者术后复发转移的曲线下面积分别为0.780、0.764、0.831、0.932，三者联合预测价值均优于单一检测。由此可见，将临床分期、腋窝淋巴结转移等传统临床特征，与CEA、LMR及miR-335-5p水平检测相结合，可构建更精准的TNBC术后复发风险预测体系。在临床实践中，对于腋窝有淋巴转移、临床分期较晚等高风险患者，通过动态监测CEA、LMR及miR-335-5p等指标变化，实时评估治疗效果，及时调整治疗策略，以实现TNBC患者的精准分层管理，推动个体化治疗方案的制定与优化，最终改善患者预后，提升生存质量。

综上所述，临床分期、腋窝淋巴结转移、CEA、LMR及miR-335-5p是TNBC术后复发转移的影响因素。且LMR、miR-335-5p低水平及CEA高水平对预测复发转移有一定价值。但本研究所纳入的样本量较少，且为单中心研究，可能使得结果存在偏差。因此，未来需进一步纳入更大的样本量，行多中心研究，以提高结果的准确性。

参考文献

[1] 杨惠娜，付亚斐，吴玢，等. 扶正安中汤联合卡培他滨治疗气阴两虚型三阴性乳腺癌术后患者的疗效观察[J]. 中药新药与临床药理，2024，35(12)：1907-1911.

[2] 翟渊洁，荆晓妮，贾琳. 运城市女性人群乳腺癌预防知信行现状调查[J]. 华南预防医学，2023，49(11)：1373-1377.

[3] 张佳慧，于明薇，王笑民，等. 中医药改善三阴性乳腺癌术后患者生活质量临床观察[J]. 北京中医药大学学报，2022，45(11)：1095-1102.

[4] 刘杰，刘琪，杜丽娟，等. DCE-MRI联合血清CEA、CA125水平检测评估进展期乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 现代肿瘤医学，2021，29(16)：2821-2825.

[5] 李才茂. 外周血淋巴细胞和单核细胞比值对三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(5)：810-814.

[6] 陈涛，董亚萍，吴晓雪. 血浆外泌体源性miR-335-5p可作为三阴性乳腺癌诊断指标并抑制免疫逃逸[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2022，38(4)：347-356.

[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 乳腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2019，5(3)：70-99.

[8] 史沛聪，郝晓文，王培，等. 三阴性乳腺癌患者外周血lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2表达及对化疗敏感性的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2025，17(1)：62-66.

[9] Kebai R，Jiao H，Yue Q，et al. A neutrophil-mediated carrier regulates tumor stemness by inhibiting autophagy to prevent postoperative triple-negative breast cancer recurrence and metastasis.[J]. Acta biomaterialia，2022，145185-145199.

[10] 朱金成，叶航，王娅囡，等. 多模态超声特征及血清IL-4、TNF-α检测预测三阴性乳腺癌术后复发转移的价值[J]. 放射学实践，2023，38(11)：1452-1457.

[11] 常乾坤，白春强，王伟芳，等. 三阴性乳腺癌临床及超声表现与腋窝淋巴结转移的相关性分析[J]. 医学研究生学报，2022，35(12)：1304-1308.

[12] Chen Y，Mi Y，Tan S，et al. CEA-induced PI3K/AKT pathway activation through the binding of CEA to KRT1 contributes to oxaliplatin resistance in gastric cancer[J]. Drug Resistance Updates，2025，78101179-101179.

[13] 袁茂林，韩琼，吴斌. 外周血淋巴细胞和单核细胞比值与乳腺癌新辅助化疗疗效关联性[J]. 中华肿瘤防治杂志，2020，27(4)：283-287.

[14] Bano A，Suyal G，Saraya A，et al. miR-335-5p Inhibits EMT and PI3K/AKT Pathways via MARCH8[J]. Indian J Clin Biochem，2024，40(2)：1-12.

[15] Dingjun S，Tianyi M，Yixue Z，et al. Overexpressed miR-335-5p reduces atherosclerotic vulnerable plaque formation in acute coronary syndrome.[J]. J clin laborat analys，2020，35(2)：e23608-e23608.

(上接第1684页)

[4] 钟文昭，杨帆，胡坚，等. 肺部流域地形图2.0原理、技术规范及临床应用胸外科专家共识(2024版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2025，32(2)：141-152.

[5] Cassinotti E，Al-Taher M，Antoniou SA，et al. European Association for Endoscopic Surgery (EAES) consensus on Indocyanine Green (ICG) fluorescence-guided surgery[J]. Surg Endosc，2023，37(3)：1629-1648.

[6] 中华医学会肿瘤学分会，中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(9)：1-39.

[7] Dobson GR. Special Announcement：Guidelines to the Practice of Anesthesia-Revised Edition 2023. Communiqué spécial - Guide d'exercice de l'anesthésie - Édition révisée 2023. Can J Anaesth，2023，70(1)：1-9.

[8] Azari F，Kennedy G，Bernstein E，et ak. Evaluation of OTL38-generated tumor-to-background ratio in intraoperative molecular imaging-guided lung cancer resections[J]. Mol Imaging Biol，2023，25(1)：85-96.

[9] De Simone B，Abu-Zidan FM，Boni L，et al. Indocyanine green fluorescence-guided surgery in the emergency setting：the WSES international consensus position paper[J]. World J Emerg Surg，2025，20(1)：13.

[10] Abdelhafeez AH，Mothi SS，Pio L，et al. Feasibility of indocyanine green-guided localization of pulmonary nodules in children with solid tumors[J]. Pediatr Blood Cancer，2023，70(10)：e30437.

[11] 魏海星，朱燚宁，王琦，等. 改良膨胀萎陷法界定肺段间交界面的精确性评估[J]. 中国肺癌杂志，2020，23(6)：526-531.

[12] Sekine Y，Koh E，Hoshino H. The efficacy of transbronchial indocyanine green instillation for fluorescent-guided wedge resection[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg，2021，33(1)：51-59.

[13] 曹剑，王志伟，丁宁，等. 吲哚菁绿在胸腔镜肺小结节手术定位中的应用价值[J]. 中国医学科学院学报，2021，43(4)：558-562.

[14] Liu Z，Yang R，Cao H. Near-infrared intraoperative imaging with indocyanine green is beneficial in video-assisted thoracoscopic segmentectomy for patients with chronic lung diseases：a retrospective single-center propensity-score matched analysis[J]. J Cardiothorac Surg，2020，15(1)：303.

[15] 许德新，陈新富. 胸腔镜下复杂肺段切除术吲哚菁绿荧光反染法与改良膨胀萎陷法的对比研究[J]. 中国微创外科杂志，2023，23(5)：325-331.

·论　著·

血清miR-29a、Syndecan-1及尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]与脓毒症合并急性肾损伤病情进展的关系

焦敏　高成金*

［摘　要］ **目的**　探讨血清微小RNA-29a(miR-29a)、多配体蛋白聚糖1(Syndecan-1)及尿[金属蛋白酶组织抑制剂-2]·[胰岛素样生长因子结合蛋白-7]([TIMP-2]·[IGFBP-7])与脓毒症合并急性肾损伤(AKI)病情进展的关系。**方法**　选取上海交通大学医学院附属新华医院急诊科于2022年1月至2023年12月期间收治的脓毒症患者168例，根据是否合并AKI以及AKI分期分为对照组(n=64)，Ⅰ期组(n=35)，Ⅱ期组(n=41)和Ⅲ期组(n=28)。比较各组的基线资料、血清miR-29a、Syndecan-1以及尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平。应用多因素有序logistics回归模型分析影响脓毒症合并AKI病情进展的独立危险因素。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对脓毒症合并AKI病情进展的预测效果。**结果**　Ⅰ期组、Ⅱ期组、Ⅲ期组的乳酸水平均显著高于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。[TIMP-2]·[IGFBP-7]、miR-29a及Syndecan-1水平均呈现Ⅲ期组>Ⅱ期组>Ⅰ期组>对照组的趋势，差异均具有统计学意义(P<0.05)。校正混杂因素后，[TIMP-2]·[IGFBP-7]、miR-29a及Syndecan-1均为脓毒症合并AKI患者病情加重的独立危险因素(P<0.05)。联合检测[TIMP-2]·[IGFBP-7]、miR-29a及Syndecan-1对脓毒症合并AKI患者病情分期的预测效能优于单一指标(P<0.05)。**结论**　脓毒症合并AKI患者尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]、血清miR-29a及Syndecan-1水平均与病情发展密切相关，临床可应用此三项指标联合对患者进行早期风险评估。

［关键词］ 脓毒症；急性肾损伤；微小RNA-29a；多配体蛋白聚糖1；金属蛋白酶组织抑制剂-2；胰岛素样生长因子结合蛋白-7

Relationship between serum miR-29a, syndecan-1, urine [TIMP-2]·[IGFBP-7] and the progression of sepsis combined with acute kidney injury

JIAO Min, GAO Chengjin*
(Emergency Department, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Yangpu, Shanghai, China, 200092)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To investigate the relationship between serum microRNA-29a (miR-29a), syndecan-1, urine [tissue inhibitor of metalloproteinases-2]·[insulin-like growth factor-binding protein-7] ([TIMP-2]·[IGFBP-7]), and the progression of sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods**　A total of 168 sepsis patients was admitted to the Emergency Department of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2022 to December 2023 and were enrolled in this study. Based on the presence and stage of AKI, the patients were divided into a control group (n=64), stage Ⅰ group (n=35), stage Ⅱ group (n=41), and stage Ⅲ group (n=28). Baseline characteristics, serum miR-29a, syndecan-1, and urinary [TIMP-2]·[IGFBP-7] levels were compared among the groups. Multivariate ordinal logistic regression was used to analyze independent risk factors for disease progression of sepsis with AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of these biomarkers. **Results**　Lactate levels in stage Ⅰ, Ⅱ, and Ⅲ groups were significantly higher than those in the control group (P<0.05). The levels of [TIMP-2]·[IGFBP-7], miR-29a, and syndecan-1 showed an increasing trend: stage Ⅲ > stage Ⅱ > stage Ⅰ > control group, with statistically significant differences (P<0.05). After adjusting for confounders, [TIMP-2]·[IGFBP-7], miR-29a, and syndecan-1 were identified as independent risk factors for disease progression (P<0.05). The combined detection of [TIMP-2]·[IGFBP-7], miR-29a, and syndecan-1 demonstrated superior predictive performance for AKI staging compared to any single biomarker.

基金项目：上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20224Y0114)
作者单位：上海交通大学医学院附属新华医院急诊科，上海 200092
*通信作者：高成金，E-mail：gaochengjin@xinhuamed.com.cn

Conclusion Urinary [TIMP-2]·[IGFBP-7], serum miR-29a, and syndecan-1 levels are closely associated with disease progression in sepsis patients with AKI. These three biomarkers can be used together for early clinical risk assessment.

[**KEY WORDS**] Sepsis; Acute kidney injury; MicroRNA-29a; Syndecan-1; Tissue inhibitor of metalloproteinases-2; Insulin-like growth factor-binding protein-7

急性肾损伤(Acute kidney injury,AKI)是脓毒症最常见的并发症之一,发生率高达40%[1]。其发病机制主要与炎症级联反应介导的内皮细胞功能障碍有关,表现为全身血管扩张与肾脏血管收缩,最终导致肾血流灌注不足及肾小球滤过率下降[2]。目前临床诊断主要依赖血清肌酐和尿量监测,但这些传统指标敏感性和特异性不足,难以实现早期预警。尽管肾损伤分子-1等新型生物标志物显示出一定潜力,但由于易受非AKI因素干扰,其临床应用仍受到限制[3]。微小RNA(MicroRNA,miR)-29a作为重要的基因调控因子,可通过介导炎症和氧化应激反应参与脓毒症相关肾损伤的病理过程,动物实验证实其可诱导肾小管上皮细胞损伤[4]。作为内皮糖萼核心成分的多配体蛋白聚糖1(Syndecan-1)在脓毒症患者血浆中水平显著升高,与器官功能障碍程度密切相关[5-6]。此外,尿组织金属蛋白酶抑制剂-2(Tissue inhibitor of metalloproteinases-2,TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白-7(Insulin-like growth factor binding protein-7,IGFBP-7)的乘积([TIMP-2]·[IGFBP-7])虽已获FDA批准用于AKI风险预测,但在脓毒症合并AKI动态进展中的预测价值仍需进一步验证。本研究通过系统评估这些标志物与脓毒症合并AKI病情发展的相关性,旨在为临床早期识别和风险分层提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2022年1月至2023年12月期间上海交通大学医学院附属新华医院急诊科收治的168例脓毒症患者作为研究对象。将无合并AKI的脓毒症患者作为对照组(64例),余下合并AKI患者根据全球肾脏病改善预后组织(Kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)分期[3]将患者分Ⅰ期组(35例),Ⅱ期组(41例)以及Ⅲ期组(28例)。纳入标准:①临床资料完整;②符合脓毒症的诊断标准[7];③合并AKI患者需符合AKI的诊断标准[8];④患者及家属均已知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并慢性间质性肾炎、糖尿病肾病等慢性肾脏疾病;②脓毒症以外因素引发的AKI;③入组后48 h内死亡;④合并恶性肿瘤;⑤处于哺乳期或妊娠期。本研究已获得上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会的审批同意,伦理编号:Approval No. XHEC-D-2023-095。

1.2 方法

1.2.1 一般资料调查

于入组后48 h内通过医院电子病历系统以及询问患者或家属等方式收集患者的一般资料,包括性别、年龄、不良习惯、基础疾病、感染部位、白细胞计数、乳酸水平等。

1.2.2 肾损伤标志物检测

患者入组后先行排空膀胱内残余尿液,经由留置导尿管采集新鲜中段尿10 mL,以4 000 r/min转速离心2 min后分离得上清液。使用TIMP-2×IGFBP-7检测试剂盒(美国Astute公司)分别测量尿液TIMP-2和IGFBP-7的水平。由仪器系统自动计算两者浓度乘积并进行标准化处理。

1.2.3 miR-29a、Syndecan-1检测

入组后24 h内采集患者的外周静脉血5 mL两份,一份离心10 min后分离得上层血浆,通过酶联免疫吸附法检测血浆Syndecan-1水平(试剂盒:武汉默沙克生物科技有限公司)。另一份分离得血清后,使用miRNeasy Serum/Plasma试剂盒(QIAGEN N.V.)提取血清总RNA,随后使用miScript II RT试剂盒(QIAGEN N.V.)进行逆转录反应。以Applied Biosystems 7900HT Fast系统(Thermo Fisher Scientific Inc.)和miScript SYBR Green PCR试剂盒(QIAGEN N.V.)配合miScript Primer Assays(QIAGEN N.V.)进行实时定量逆转录聚合酶链式反应。设置:95℃下20 min(1循环),随后95℃下3 min,60℃下30 min(40循环)。以RNU6B作为内参。通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目标miRNAs基因表达水平的相对变化量。引物序列见表1。

表1 引物序列

目标RNA	引物类别	序列
miR-29a	Forward	5′-AACACGCTAGCACCATCTGAA-3′
	Reverse	5′-GGTCGTATGCAGAGCAGGG-3′
RNU6B	Forward	5′-CTCGCTTCGGCAGCACAT-3′
	Reverse	5′-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3′

1.3 统计学方法

收集的数据应用SPSS25.0统计分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)描述,行ANOVA检验,Tukey法作事后检验;偏态分布则以M(P25,P75)描述,行Kruskal-Wallis H检验并以Mann-Whitney U检验作两组间对比。计数资料以n(%)描述,组间和组内行χ^2检验。应用多因素有序logistics回归模型分析脓毒症合并AKI病情发展的影响因素,并通过受试者工作特征(ROC)曲线评估判断各指标对脓毒症合并AKI患者病情发展的预测价值。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的基线资料对比

结果显示,4组的性别、年龄、吸烟史、酗酒史、合并糖尿病、合并高血压、感染部位、白细胞计数对比,差异无统计学意义(P>0.05)。Ⅰ期组、Ⅱ期组、Ⅲ期组的乳酸水平显著高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2　各组患者的基线资料对比［n(%),($\bar{x}\pm s$)］

项目	对照组(n=64)	Ⅰ期组(n=35)	Ⅱ期组(n=41)	Ⅲ期组(n=28)	$F/H/\chi^2$值	P值
性别(例)					0.438	0.924
男	35(54.69)	21(60.00)	23(56.10)	17(60.71)		
女	29(45.31)	14(40.00)	18(43.90)	11(39.29)		
年龄(岁)	54.28±14.72	61.17±15.05	57.49±16.29	53.93±17.40	1.776	0.154
吸烟史(例)	22(34.38)	12(34.29)	16(39.02)	15(53.57)	3.405	0.340
酗酒史(例)	7(10.94)	4(11.43)	6(14.63)	6(21.43)	2.012	0.575
合并糖尿病(例)	9(14.06)	9(25.71)	13(31.71)	10(35.71)	5.810	0.118
合并高血压(例)	13(20.31)	7(20.00)	11(26.83)	8(28.57)	1.257	0.745
感染部位(例)					3.975	0.687
肺部	20(31.25)	13(37.14)	15(36.59)	9(32.14)		
腹腔	28(43.75)	17(48.57)	19(46.34)	10(35.71)		
其他	16(25.00)	5(14.29)	7(17.07)	9(32.14)		
白细胞计数(×10^9/L)	11.09±3.75	12.56±3.86	12.88±4.49	13.04±4.39	2.460	0.065
乳酸(mmol/L)	2.49(1.75,3.72)	3.37(2.03,4.83)[a]	3.98(2.54,5.05)[a]	4.27(2.52,5.46)[a]	21.390	<0.001

注：与对照组比较，[a]P<0.05；与Ⅰ期组比较，[b]P<0.05；与Ⅱ期组比较，[c]P<0.05。

2.2　各组患者的肾损伤标志物、miR-29a、Syndecan-1水平对比

实验室检测结果显示，脓毒症合并AKI患者的［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a以及Syndecan-1水平均显著高于对照组，差异具有统计学意义(P<0.05)。Ⅰ~Ⅲ期脓毒症合并AKI患者的［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a以及Syndecan-1水平依次升高，差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3　各组患者的肾损伤标志物、miR-29a、Syndecan-1水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	［TIMP-2］·［IGFBP-7］［(ng/mL)²/1000］	miR-29a	Syndecan-1 (ng/mL)
Ⅰ期组	35	0.58±0.11[a]	1.25±0.13[a]	236.49±19.46[a]
Ⅱ期组	41	0.76±0.16[ab]	1.49±0.16[ab]	264.92±23.68[ab]
Ⅲ期组	28	0.93±0.17[abc]	1.66±0.14[abc]	296.47±21.81[abc]
对照组	64	0.32±0.06	1.03±0.10	204.23±23.61
F值		229.992	196.139	129.219
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，[a]P<0.05；与Ⅰ期组比较，[b]P<0.05；与Ⅱ期组比较，[c]P<0.05。

2.3　脓毒症合并AKI患者病情进展的多因素分析

以病情分期为因变量(Ⅰ~Ⅲ期分别赋值1、2、3)，［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a以及Syndecan-1水平为自变量，对混杂因素进行校正后，建立多因素有序logistics回归模型，满足平行线检验P>0.05。结果显示，［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a、Syndecan-1均为脓毒症合并AKI患者病情进展的独立危险因素，且各指标水平越高，患者病情加重风险均越高(P<0.05)。见表4。

表4　脓毒症合并AKI患者病情进展的多因素有序logistics回归模型分析

参数	β值	SE值	$Wald\ \chi^2$	95%CI	P值
［TIMP-2］·［IGFBP-7］	9.321	2.291	16.559	4.831~13.810	<0.001
miR-29a	8.221	2.344	12.301	3.627~12.815	<0.001
Syndecan-1	0.072	0.016	21.580	0.042~0.103	<0.001

2.4　［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a、Syndecan-1对脓毒症合并AKI患者病情进展的预测价值

ROC曲线分析显示，对于脓毒症合并AKI患者(Ⅰ+Ⅱ)期和Ⅲ期以及Ⅰ期和(Ⅱ+Ⅲ)期的区分诊断，［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a、Syndecan-1联合较各单一指标具有更高的AUC、敏感度和约登指数。见表5~6、图1~2。

表5　［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a、Syndecan-1对脓毒症合并AKI患者(Ⅰ+Ⅱ)期和Ⅲ期的预测价值

变量	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P值
［TIMP-2］·［IGFBP-7］	0.855	0.605	0.859	0.772~0.945	0.855	0.750	<0.001
miR-29a	1.485	0.577	0.870	0.799~0.941	0.684	0.893	<0.001
Syndecan-1	275.845	0.712	0.904	0.842~0.966	0.855	0.857	<0.001
三者联合		0.819	0.965	0.933~0.997	0.855	0.964	<0.001

表6　［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a、Syndecan-1对脓毒症合并AKI患者Ⅰ期和(Ⅱ+Ⅲ)期的预测价值

变量	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P值
［TIMP-2］·［IGFBP-7］	0.685	0.712	0.887	0.824~0.951	0.886	0.826	<0.001
miR-29a	1.405	0.797	0.929	0.879~0.978	0.971	0.826	<0.001
Syndecan-1	253.045	0.698	0.892	0.831~0.953	0.857	0.841	<0.001
三者联合		0.913	0.974	0.947~1.000	0.971	0.942	<0.001

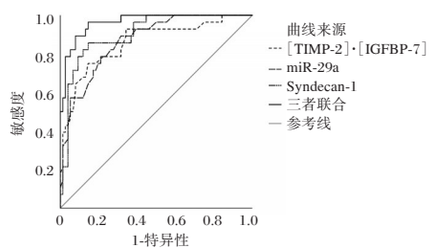


图1　［TIMP-2］·［IGFBP-7］、miR-29a、Syndecan-1对脓毒症合并AKI患者(Ⅰ+Ⅱ)期和Ⅲ期的预测价值

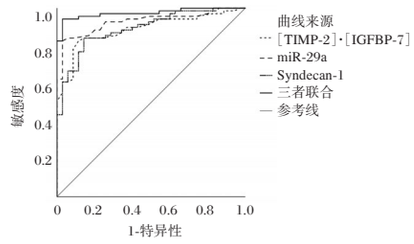


图2 [TIMP-2]·[IGFBP-7]、miR-29a、Syndecan-1对脓毒症合并AKI患者Ⅰ期和(Ⅱ+Ⅲ)期的预测价值

3 讨论

脓毒症继发AKI是一种临床预后不良的高危并发症，其病理机制主要涉及全身炎症反应失调与微循环障碍，造成肾脏灌注不足、肾小管内皮功能障碍，最终导致肾小球滤过率显著下降、急性肾小管坏死等严重结局[9]。临床会根据不同病程阶段给予对应的干预策略以阻断病理生理进展，例如早期强调快速抗感染治疗与液体复苏；进入进展期后则需实施个体化血流动力学管理，在严格掌握指征的前提下审慎启动肾脏替代治疗[10]。因此，建立准确的早期风险预测体系对改善患者预后具有重要临床价值。

miR-29家族作为重要的基因表达调控分子，在肾脏组织中高表达，并参与肾脏纤维化进程[11]。Maucher等[12]的研究进一步表明，在炎症环境下，细胞因子介导的miR-29a表达上调可通过靶向调控紧密连接和黏附连接等关键蛋白的表达，导致内皮细胞间黏附功能受损，进而破坏血管屏障完整性。本研究结果可提示患者的病情恶化风险。另外，ROC曲线分析表明，miR-29a对疾病从KDIGO Ⅰ期进展至Ⅱ/Ⅲ期具有较好的预测效能，但对Ⅱ期向Ⅲ期进展的预测特异性显著降低。这提示其作用机制可能存在疾病阶段依赖性，但确切原因仍有待后续研究深入阐明。

当脓毒症发生时，机体过度产生的炎症介质会引发覆盖在血管内皮细胞表面的糖萼大规模脱落和降解，导致循环中Syndecan-1水平显著升高。这一过程使得血管内皮直接暴露于炎症环境中，进而增加血管黏附性和通透性，最终可能引发血栓、组织水肿等严重后果，甚至发展为休克和弥散性血管内凝血[13]。与此同时，Syndecan-1水平同样受肾脏清除率的影响，本研究中脓毒症合并AKI患者血浆Syndecan-1水平随着病情加重而上升可能表征肾功能下降[14]。进一步通过ROC曲线评估显示，Syndecan-1对预测脓毒症合并AKI从Ⅰ期向Ⅱ期乃至Ⅲ期进展具有良好效能，说明监测血清Syndecan-1水平不仅有助于评估病情进展，更能为临床早期识别高风险患者并及时干预提供重要依据，具有显著的临床应用价值。

TIMP-2和IGFBP-7是两种重要的细胞周期阻滞蛋白，在细胞应激或损伤时会被释放入尿液中。本研究发现，脓毒症相关AKI患者的尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]水平随病情进展呈显著升高趋势，其机制主要涉及两方面病理生理改变：一方面，近端肾小管上皮细胞损伤导致TIMP-2和IGFBP-7释放增加且重吸收功能障碍；另一方面，肾小球选择性降低进一步促进了这两种蛋白的滤过[15]。这两种机制共同作用，最终引起尿液中TIMP-2和IGFBP-7排泄量的大幅增加。本研究中，尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]对AKI进展至Ⅱ/Ⅲ期的预测效能优于其对单纯进展至Ⅲ期的预测能力，这一发现与既往研究结果[4]一致，进一步支持其在早期风险评估中的潜在应用。本研究结果显示，[TIMP-2]·[IGFBP-7]、miR-29a、Syndecan-1联合对脓毒症合并AKI患者疾病进展具有更好的预测效能，这可能是由于三者分别从基因调控、血管内皮损伤和肾小管损伤三个关键环节进行监测，形成互补的预测体系，从而显著提高对疾病进展风险评估的准确性和可靠性。

综上所述，在脓毒症合并AKI患者中，尿[TIMP-2]·[IGFBP-7]、血清miR-29a以及血浆Syndecan-1的表达水平均呈现显著的疾病进展相关性。这三项生物标志物的动态变化可作为有效的临床预警指标，通过联合检测可实现对患者肾功能恶化的早期风险分层。

参考文献

[1] 史东剑，赵大铭，张坤. 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[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(6)：1007-1010+1014.
[2] 李荣，赵荣，赵慧，等. 急性肾损伤病例特征及短期预后影响因素分析[J]. 华南预防医学，2022，48(11)：1356-1359.
[3] 国家慢性肾病临床医学研究中心，中国医师协会肾脏内科医师分会，中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. 中国医学杂志，2023，103(42)：3332-3366.
[4] 王佳，林雪容，高恒波，等. miR-29a靶向信号转导及转录激活因子3调控炎症反应在脂多糖诱导大鼠肾小管上皮细胞损伤中的保护作用[J]. 实用医学杂志，2020，36(21)：2906-2910+2915.
[5] Hahn RG，Zdolsek M，Zdolsek J. Plasma concentrations of syndecan-1 are dependent on kidney function[J]. Acta Anaesthesiol Scand，2021，65(6)：809-815.
[6] Pudjiadi AH，Saidah F，Alatas FS. Correlation between syndecan-1 level and PELOD-2 score and mortality in pediatric sepsis[J]. Rev Bras Ter Intensiva，2021，33(4)：549-556.
[7] Singer M，Deutschman CS，Seymour CW，et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA，2016，315(8)：801-810.
[8] Kellum JA，Lameire N，KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis，evaluation，and management of acute kidney injury：a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care，2013，17(1)：204.
[9] Chang YM，Chou YT，Kan WC，et al. Sepsis and acute kidney injury：a review focusing on the bidirectional interplay[J]. Int J Mol Sci，2022，23(16)：9159.
[10] Pais T，Jorge S，Lopes JA. Acute kidney injury in sepsis[J]. Int J Mol Sci，2024，25(11)：5924.
[11] 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.
[12] Maucher D，Schmidt B，Schumann J. loss of endothelial barrier function in the inflammatory setting：indication for a cytokine-mediated post-transcriptional mechanism by virtue of upregulation of mirnas miR-29a-3p，miR-29b-3p，and miR-155-5p[J]. Cells，2021，10(11)：2843.

(下转第1696页)

·论　著·

老年2型糖尿病患者NLR、CRP、肿瘤标志物水平与糖尿病并发症的相关性

鲍俐霏　潘尹红　马利红　李莉梅　吕婷娟　秦杨*

［摘　要］ **目的**　探究老年2型糖尿病（T2DM）患者中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、C反应蛋白（CRP）、肿瘤标志物水平与糖尿病并发症的相关性。**方法**　回顾性选取150例在西部战区总医院2022年1月至2024年5月接受治疗的老年T2DM患者为研究对象，根据患者是否存在糖尿病并发症分为并发症组（n=65）和非并发症组（n=85）。选取120名健康人作为对照组。比较T2DM组与对照组、并发症组与非并发组的血糖相关指标（FPG、2hPG、HbA1c）、NLR、CRP、肿瘤标志物［癌胚抗原（CEA）、糖类抗原19-9（CA19-9）］水平。分析影响糖尿病并发症的危险因素并及其对糖尿病并发症的预测价值。**结果**　T2DM组NLR、CRP和肿瘤标志物（CEA、CA19-9）水平均明显高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。并发症组的FPG、2hPG、HbA1c、NLR、CRP、CEA、CA19-9水平高于非并发症组，差异有统计学意义（P<0.05）。NLR、CRP、CEA及CA19-9水平升高是糖尿病并发症的独立危险因素（P<0.05）。ROC曲线分析表明，NLR+CRP+CEA+CA19-9联合诊断T2DM患者糖尿病并发症的AUC为0.868，显著优于单项指标（P<0.05）。**结论**　NLR、CRP、CEA和CA19-9水平升高与老年T2DM患者糖尿病并发症的发生密切相关，NLR、CRP、CEA、CA19-9与糖尿病并发症风险增加相关，其可作为辅助诊断指标。

［关键词］ 老年2型糖尿病；中性粒细胞与淋巴细胞比值；C反应蛋白；肿瘤标志物；糖尿病并发症

Correlation between NLR, CRP, tumor marker levels and diabetic complications in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

BAO Lifei, PAN Yinhong, MA Lihong, LI Limei, LV Tingjuan, QIN Yang*
(Department of General Medicine, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan, China, 610083)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To investigate the correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), tumor markers and diabetic complications in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods**　A retrospective selection was conducted in 150 cases at the General Hospital of Western Theater Command from January 2022 to May 2024for the study. The cases were divided into the complication group (n=65) and the non-complication group (n=85) based on the presence or absence of diabetic complications. Additionally, 120 healthy elderly individuals who underwent health check-ups during the same period were included as the control group. The levels of blood glucose-related indicators (FPG, 2hPG, HbA1c), NLR, CRP, and tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)] were compared between the T2DM group and the control group and between the complication group and the non-complication group. The study aimed to analyze the risk factors influencing diabetes complications and their predictive value. **Results**　The levels of NLR, CRP, and tumor markers (CEA, CA19-9) in the T2DM group were significantly higher than those in the control group, showing statistical differences (P<0.05). The levels of FPG, 2hPG, HbA1c, NLR, CRP, CEA, and CA19-9 were higher in the complication group compared to the non-complication group, and the differences were statistically significant (P<0.05). It was found that increased levels of NLR, CRP, CEA, and CA19-9 were independent risk factors for diabetes complications (P<0.05). Furthermore, ROC curve analysis indicated that the AUC of the combination of NLR+CRP+CEA+CA19-9 in diagnosing diabetic complications in T2DM patients was 0.868, significantly better than that of a

基金项目：四川省卫生健康委员会科研课题（川干研2021-1302）
作者单位：西部战区总医院全科医学科，四川，成都 610083
*通信作者：秦杨，E-mial：18712482@qq.com

single indicator (P<0.05). **Conclusion** Elevated levels of NLR, CRP, CEA, and CA19-9 are closely linked to the development of diabetic complications in elderly patients with T2DM. These markers are associated with an increased risk of diabetic complications and can serve as auxiliary diagnostic indicators.

[**KEY WORDS**] T2DM; NLR; CRP; Tumor markers; Diabetes complications

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus,T2DM)是一种在全球高流行性的代谢性疾病,会严重影响患者的生活质量[1-2]。因此早期识别并进行有效的干预措施,对于延缓疾病进展、降低并发症风险具有重要的临床意义。研究表明,中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio,NLR)和C反应蛋白(C-Reactive Protein,CRP)作为炎症标志物,与多种慢性疾病的发生发展密切相关[3]。肿瘤标志物如癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen,CEA)、糖类抗原19-9(Carbohydrate Antigen 19-9,CA19-9),主要用于恶性肿瘤的早期诊断和治疗监控,而从病理生理学角度看,长期糖尿病状态可通过慢性炎症反应、氧化应激及胰岛素样生长因子系统失调等途径,促进肿瘤微环境形成,导致CEA、CA19-9水平升高[4]。近年来,有研究提示有些肿瘤标志物可能参与糖尿病并发症的发生与进展机制。目前,国外有研究提示肿瘤标志物可能与糖尿病并发症存在潜在关联,并可能在并发症的发生和进展中起到一定作用[5]。国内相关研究主要集中于肿瘤标志物与糖尿病患者总体关系的探索[6],而针对其在糖尿病并发症中的作用的研究尚未深入,其潜在的临床诊断价值尚不明确。本研究旨在分析老年T2DM患者中NLR、CRP及CEA、CA19-9水平,探讨其与糖尿病并发症的关系,进一步评估各指标在糖尿病并发症早期诊断中的价值,为临床干预提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取150例在西部战区总医院接受治疗的老年T2DM患者为T2DM组,收治时间为2022年1月至2024年5月。纳入标准:①符合2型糖尿病的诊断标准[7],包括典型糖尿病症状(如多饮、多尿、体重下降等)合并以下任一条件:空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L(126 mg/dL),或随机血糖(RPG)≥11.1 mmol/L(200 mg/dL),或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2小时血糖≥11.1 mmol/L;②年龄≥65岁;③临床资料完整。排除标准:①合并严重心、肝功能不全或非糖尿病相关的严重肾功能不全;②有严重感染、恶性肿瘤或免疫系统疾病者;③近6个月内接受过外科手术或介入治疗者。同期纳入120例健康体检者作为对照组,对照组纳入标准:①空腹血糖<6.1 mmol/L且HbA1c<5.7%;②无糖尿病、心血管疾病及慢性炎症性疾病史。T2DM组中,男性89例,女性61例;平均年龄(71.92±5.15)岁;体重指数(Body Mass Index,BMI)平均(23.45±2.18)。对照组中,男性72例,女性48例;平均年龄(70.52±4.93)岁;BMI 21.05~28.62 kg/m^2,平均BMI(23.82±2.26)kg/m^2;有吸烟史者10例,有饮酒史者12例。T2DM组和对照组在临床一般资料方面采用卡方检验及t检验,具有可比性(P>0.05)。根据患者是否存在糖尿病并发症分为并发症组(n=65)和非并发症组(n=85)。并发症组患者至少患有一种糖尿病相关的并发症,包括糖尿病视网膜病变:眼底检查符合ETDRS分期标准;糖尿病肾病:尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g;糖尿病心血管病变:冠状动脉狭窄≥50%且排除非糖尿病病因。非并发症组患者未发现相关并发症。

1.2 实验室指标检测

使用一次性无菌采血管收集研究对象清晨空腹静脉血6 mL。血样采集后应立即进行离心处理,离心条件为3 500 rpm,持续10分钟,离心半径为8 cm,分离出血清。分离出的血清用于CRP、CEA、CA19-9检测,采用全自动血细胞分析仪检测NLR。按照标准操作程序进行标记、处理和储存,待测样本置于−20℃保存,于3 d内完成检测。使用全自动血细胞分析仪(Sysmex XN系列或Beckman Coulter系列)对血样进行血常规分析,获取中性粒细胞和淋巴细胞的绝对计数,并计算NLR比值。采用免疫比浊法检测CRP,采用电化学发光法检测CEA、CA19-9。血糖相关指标检测包括空腹血糖(Fasting Plasma Glucose,FPG)、餐后2小时血糖(2-hour Postprandial Glucose,2 hPG)和糖化血红蛋白(Glycated Hemoglobin,HbA1c)。采用全自动罗氏生化分析仪(型号Cobas c702)测定FPG水平。餐后2小时再次采集3~5 mL静脉血样,检测2hPG水平。通过高效液相色谱法测定HbA1c水平。

1.3 统计学方法

数据分析使用SPSS 25.0和MedCalc,计量资料经Shapiro-Wilk检验,数据均呈正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料以n(%)表示。多因素Logistic回归分析并绘制受试者工作特征曲线,计算曲线下面积(AUC)评估NLR、CRP、CEA、CA19-9对糖尿病并发症的诊断价值。通过DeLong检验比较不同AUC值之间的统计学差异。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较T2DM组与对照组NLR、CRP和血清肿瘤标志物水平

T2DM组的NLR、CRP和肿瘤标志物(CEA、CA19-9)水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 T2DM患者的临床资料比较

并发症组和非并发症组在年龄、性别、病程、BMI、高血压病史、冠心病史、吸烟史、饮酒史差异无统计学意义(P>0.05)。并发症组患者的FPG、2hPG、HbA1c、NLR、CRP、CEA、CA19-9水平均显著高于非并发症组(P<0.05)。见表2。

表1　T2DM和对照组NLR、CRP和肿瘤标志物水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NLR	CRP（mg/L）	CEA（ng/mL）	CA19-9（U/mL）
T2DM组	150	3.45±0.90	4.81±1.72	4.25±1.17	41.48±8.41
对照组	120	2.03±0.53	2.52±0.85	2.53±0.54	27.43±6.23
t值		15.289	13.336	14.881	15.254
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2　T2DM患者的临床资料比较［（$\bar{x}\pm s$），n（%）］

临床资料	并发症组（65例）	非并发症组（85例）	t值/χ^2值	P值
年龄（岁）	71.2±5.2	72.5±5.2	1.440	0.152
性别				
男	36（55.4）	53（62.4）	0.741	0.389
女	29（44.6）	32（37.6）		
病程（年）	11.6±4.7	10.4±4.5	1.326	0.187
BMI（kg/m^2）	23.2±2.3	23.6±2.1	1.113	0.267
高血压病史	14（21.5）	16（18.8）	0.170	0.680
冠心病史	8（12.3）	13（15.3）	0.273	0.601
吸烟史	12（18.5）	11（12.9）	0.865	0.352
饮酒史	11（16.9）	14（16.5）	0.005	0.941
FPG（mmol/L）	7.7±1.2	7.2±1.2	2.407	0.017
2hPG（mmol/L）	12.3±2.4	11.4±2.2	2.372	0.019
HbA1c（%）	8.2±1.2	7.7±1.1	3.007	0.003
NLR	3.6±0.6	3.3±0.5	3.513	<0.001
CRP（mg/L）	5.2±0.7	4.5±0.5	7.860	<0.001
CEA（ng/mL）	4.6±0.9	4.0±0.7	4.134	<0.001
CA19-9（U/mL）	43.4±4.2	40.0±4.1	4.808	<0.001

2.3　多因素logistics回归分析评估T2DM患者发生并发症的影响因素

以T2DM患者是否存在糖尿病并发症为因变量（无并发症=0，有并发症=1），将单因素分析中具有统计学意义的指标FPG、2hPG、HbA1c、NLR、CRP、CEA、CA19-9纳入多因素logistic回归模型进行分析，结果显示，NLR、CRP、CEA、CA19-9均是影响T2DM患者发生并发症的独立危险因素（P<0.05）。见表3。

2.4　NLR、CRP、CEA、CA19-9评估T2DM患者糖尿病并发症的预测价值

ROC曲线分析表明，NLR、CRP、CEA、CA19-9水平诊断T2DM患者糖尿病并发症的AUC分别为0.663、0.751、0.672、0.707。基于NLR、CRP、CEA、CA19-9构建logistic回归模型，回归方程为：logit（P）=−10.504+0.057NLR+0.078CRP+0.084CEA+0.063CA19-9。该模型诊断T2DM患者糖尿病并发症的AUC为0.868，敏感度为0.815，特异度为0.800，显著高于单项指标的AUC（P<0.05）。见表4、图1。

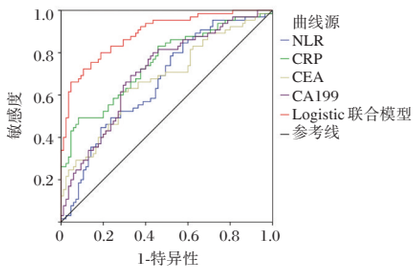


图1　NLR、CRP、CEA、CA19-9及Logistic联合模型诊断糖尿病并发症ROC曲线

3　讨论

老年T2DM已成为全球范围内的重大公共卫生问题。根据2023年IDF报告显示全球糖尿病患者达5.37亿，其中65岁及以上老年人群的糖尿病患病率高达18.6%[8]。研究表明，T2DM患者发生心血管事件的风险是非糖尿病患者的2~4倍，约75%的T2DM患者死于心血管疾病[9]。T2DM患者的心梗风险增加约2~3倍，卒中风险增加1.5倍[10]。T2DM是一种终身疾病，易出现各种并发症。临床数据调查结果，糖尿病与恶性肿瘤的发生率可能存在关联，并发症是糖尿病患者死亡的重要危险因素[11]。慢性低度炎症是T2DM并发症发生发展的核心病理机制，其作用机制涉及多层次的分子网络失调，在代谢紊乱背景下，脂肪组织巨噬细胞浸润增加，通过Toll样受体4信号通路激活NF-κB，促进肿瘤坏死因子-α和白介素-6等促炎因子释放，这些炎症介质一方面通过诱导胰岛素受体底物1丝氨酸磷酸化，加剧胰岛素抵抗，NLR和CRP作为炎症标志物，已被多项研究证实与糖尿病并发症的发生发展密切相关。

表3　T2DM患者发生并发症的影响因素

变量	β值	SE值	$Wald\ \chi^2$值	OR值	95% CI	P值
FPG（mmol/L）	0.054	0.028	3.719	1.055	0.999~1.115	0.054
2hPG（mmol/L）	0.048	0.026	3.408	1.049	0.997~1.104	0.066
HbA1c（%）	0.046	0.024	3.674	1.047	0.999~1.098	0.056
NLR	0.057	0.018	10.028	1.059	1.022~1.097	0.002
CRP（mg/L）	0.078	0.022	12.570	1.081	1.035~1.129	<0.001
CEA（ng/mL）	0.084	0.019	19.546	1.088	1.048~1.129	<0.001
CA19-9（U/mL）	0.063	0.020	9.923	1.065	1.024~1.108	0.002

表4　血清NLR、CRP、CEA、CA19-9及Logistic联合模型评估T2DM患者糖尿病并发症的诊断价值

变量	AUC	SE	95% CI	截断值	敏感度	特异度	约登指数	P值
NLR	0.663	0.044	0.576~0.750	3.22	0.846	0.424	0.270	<0.001
CRP（mg/L）	0.751	0.041	0.672~0.830	5.13	0.492	0.918	0.420	<0.001
CEA（ng/mL）	0.672	0.045	0.584~0.759	4.52	0.615	0.718	0.333	<0.001
CA19-9（U/mL）	0.707	0.042	0.623~0.790	40.60	0.800	0.565	0.365	<0.001
Logistic联合模型	0.868	0.030	0.803~0.917		0.815	0.800	0.615	<0.001

本研究通过分析老年T2DM患者NLR、CRP和肿瘤标志物(CEA、CA19-9)水平,探讨其与糖尿病并发症的关系。结果提示炎症反应和肿瘤标志物在糖尿病并发症的发生发展中至关重要。多因素Logistic回归分析结果提示这些指标有助于评估老年T2DM患者糖尿病并发症的风险。糖尿病并发症的发生通常伴随着系统性慢性炎症状态。NLR作为评估炎症反应强度的指标,其升高反映了中性粒细胞的募集增加和淋巴细胞减少,这与全身性炎症状态密切相关。CRP是急性期反应蛋白,其水平的升高提示T2DM患者处于慢性低度炎症状态[12]。慢性炎症通过多途径加速糖尿病并发症的进展,尤其是通过促使活性氧(ROS)生成、血管内皮损伤及微血管病变等机制,加重糖尿病患者的病理负担[13]。肿瘤标志物CEA和CA19-9水平的升高与恶性肿瘤的关系已经明确,但目前尚无证据支持CEA、CA19-9直接参与并发症发生,但其升高可能反映与T2DM患者的慢性炎症状态、胰岛素抵抗及代谢紊乱相关。CEA主要由胚胎发育过程中内胚层衍生的组织分泌,其表达可能因细胞因子的刺激而增加;CA19-9是一种糖蛋白抗原,主要由胰腺、胆道及胃肠上皮细胞分泌,其在慢性炎症和胰岛素抵抗条件下可能因组织损伤及细胞分泌功能改变而升高[14]。慢性高血糖状态下,晚期糖基化终末产物的蓄积会激活核因子κB信号轴,进而诱导促炎因子如TNF-α和IL-6的持续表达,推动慢性炎症反应的维持,导致血管病变和组织损伤进一步加剧[15]。尽管这些标志物主要用于恶性肿瘤的诊断,其在糖尿病并发症中的作用机制尚不完全明确,但可能反映了系统性炎症和细胞代谢紊乱的共同影响。ROC曲线分析提示NLR、CRP、CEA和CA19-9的联合模型在糖尿病并发症的诊断中具有更高的预测价值,帮助临床医生更准确地筛查出高危患者。

综上所述,NLR、CRP及肿瘤标志物的升高不仅反映了糖尿病患者体内的炎症状态和代谢紊乱,可能为并发症风险评估提供辅助参考。未来研究可以进一步探讨更多标志物的变化幅度、变化速率及其与糖尿病并发症之间的因果关系,以期指导临床干预,改善患者预后。同时,有必要进行大样本量和多中心的研究,验证该类标志物在不同糖尿病并发症类型一级预防中的临床效用。

参考文献

[1] 裴双兴,叶盛开,高新,等. 2型糖尿病患者Hcy、Met、CysC水平与室间隔肥厚的相关性[J]. 热带医学杂志, 2024,24(6):788-792.

[2] 王丹钰,史晓阳,邓欣如,等. 2型糖尿病患者葡萄糖目标范围内时间与糖尿病并发症、合并症相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023,31(7):486-490.

[3] 李京旸,张晓丽,姜敏,等. 老年2型糖尿病患者25-(OH)D3、NLR、PLR与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2023,38(7):3478-3482.

[4] 刘亚琴,连明珠,赵淑杰. 2型糖尿病患者脂质比值、胰岛β细胞功能指数、超敏C反应蛋白与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023,33(17):67-75.

[5] 范梅花. 老年2型糖尿病患者血清CA19-9,CEA水平与血脂水平的相关性分析[J]. 青海医药杂志, 2023, 53(10):39-41.

[6] Zhang D. Correlation between blood glucose control and levels of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with type-2 diabetes mellitus[J]. Diab Metab Syndr Obes, 2022,15: 2489-2495.

[7] 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):315-389.

[8] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diab Res Clin Pract, 2022, 204: 109119.

[9] Vesa CM, Popa L, Popa AR, et al. Current data regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors[J]. Diagnostics, 2020, 10(5): 314.

[10] Gyldenkerne C, Kahlert J, Olesen KKW, et al. Twenty-year temporal trends in risk of ischemic stroke in incident type 2 diabetes: a Danish population-based cohort study[J]. Diab Care, 2022, 45(9): 2144-2151.

[11] Pasvolsky O, Berger T, Geiger KR, et al. Infectious complications and long-term outcomes in patients with diffuse large B-Cell lymphoma and diabetes mellitus[J]. Leuk Lymphoma, 2022, 63(14): 3378-3384.

[12] 戴苏婕,高萌,米蕊,等. 老年糖尿病患者高敏C反应蛋白和系统性免疫炎症指数与冠状动脉狭窄程度的相关研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024,26(9):993-996.

[13] Dascalu AM, Serban D, Tanasescu D, et al. The value of white cell inflammatory biomarkers as potential predictors for diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus (T2DM)[J]. Biomedicines, 2023,11(8):2106.

[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] Klisic A, Vujacic IR, Munjas J, et al. Micro-ribonucleic acid modulation with oxidative stress and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus-a review article[J]. Arch Med Sci, 2022,18(4):870.

(上接第1692页)

[13] 孟健康,姬晓航,王蒙蒙,等. 多配体蛋白聚糖在脓毒症患者血清中的水平变化以及对脓毒症诊断的预测价值[J]. 医学研究与战创伤救治, 2025,38(4):357-363.

[14] 刘青,朱军,唐国英,等. 肾病综合征患儿血清ET-1、SDC-1水平及其与激素治疗反应的相关性研究[J]. 天津医药, 2023,51(4):413-417.

[15] Hatton GE, Wang YW, Isbell KD, et al. Urinary cell cycle arrest proteins urinary tissue inhibitor of metalloprotease 2 and insulin-like growth factor binding protein 7 predict acute kidney injury after severe trauma: A prospective observational study[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2020, 89(4): 761-767.

·论　著·

贝伐珠单抗联合化疗对晚期结直肠癌患者CEA、AFP、CA199的影响

姚姝彦*　陈彦　许林利　查名宝

［摘　要］ **目的**　观察使用贝伐珠单抗联合XELOX治疗晚期结直肠癌（CRC）患者的疗效以及对血清肿瘤标志物指标的影响。**方法**　选取2017年4月至2022年1月于芜湖市中医医院进行治疗的晚期CRC患者70例，随机分成对照组与试验组，各35例，对照组采用XELOX方案治疗，试验组采用贝伐珠单抗联合XELOX方案治疗，观察比较两组患者的疾病控制效果以及血清CEA、AFP、CA199水平等。**结果**　试验组疾病控制率与总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，两组血清CEA、AFP、CA199水平有所下降，试验组较对照组更低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗期间，两组毒副作用发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，与对照组相比较，试验组卡诺夫斯凯评分（KPS）明显更高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。试验组患者的OS、PFS均长于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　贝伐珠单抗联合XELOX化疗治疗晚期CRC患者相较于单纯的XELOX化疗疾病控制效果更好，能够有效地调节患者血清肿瘤标志物水平，改善生存质量并延长患者生存期。

［关键词］ 晚期结直肠癌；贝伐珠单抗；卡培他滨+奥沙利铂；疾病控制；肿瘤标志物

Effect of bevacizumab combined with chemotherapy on CEA, AFP and CA199 in patients with advanced colorectal cancer

YAO Shuyan*, CHEN Yan, XU Linli, CHA Mingbao
(Department of Oncology, Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhu, Anhui, China, 241000)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To observe the efficacy of bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin (XELOX) in the treatment of patients with advanced colorectal cancer (CRC) and its effect on serum tumor markers. **Methods**　Seventy patients treated at Wuhu Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2017 to January 2022 for advanced CRC were selected and randomly assigned to the control group and the experimental group, with 35 cases in each group. The control group received treatment with the XELOX regimen, while the experimental group received treatment with bevacizumab combined with the XELOX regimen. The disease control effect and serum levels of CEA, AFP, and CA199 were compared between the two groups. **Results**　The disease control rate and total effective rate in the experimental group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum CEA, AFP, and CA199 in both groups decreased. The experimental group had lower levels than the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of toxic side effects between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the experimental group had significantly higher Kanofsky scores (KPS) compared to the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). Overall survival (OS) and PFS in the experimental group were much longer than those in the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**　Compared to XELOX chemotherapy alone, the combination of bevacizumab and XELOX chemotherapy can achieve better control of advanced CRC. This treatment can effectively improve serum tumor marker levels in patients, enhance their quality of life, and prolong survival time, all while maintaining a high level of safety.

［**KEY WORDS**］ Advanced colorectal cancer; Bevacizumab; Capecitabine plus oxaliplatin; Disease control; Tumor marker

---

基金项目：安徽省卫生健康科研项目（AH2022WJGc0051）
作者单位：芜湖市中医医院肿瘤科，安徽，芜湖 241000
*通信作者：姚姝彦，E-mail：13721219269@163.com

结直肠癌(Colorectal Cancer,CRC)是一种消化道恶性肿瘤,其早期症状隐匿,与其他消化道疾病症状类似,大部分患者无法分辨,导致确诊时肿瘤已发展至中晚期,肿瘤病灶转移风险较高,已不适合进行手术根治[1-3]。因此,提升晚期CRC患者治疗水平,以改善其生存质量与生存期至关重要。对于晚期CRC患者,传统的治疗方式主要为化疗,临床中卡培他滨+奥沙利铂(XELOX)方案是常用的化疗方案之一,疗效确切,对肿瘤病灶的增殖具有一定抑制作用,但近年来临床中发现XELOX方案治疗晚期CRC患者整体疗效并不理想[4]。大量新血管的生成是肿瘤进展的标志性特征之一,贝伐珠单抗是一种抗血管生成药物,可抑制新血管的生成,从而抑制癌细胞增殖,延缓肿瘤发展[5-6],虽然贝伐珠单抗用于临床癌症的辅助治疗已有大量报道,但直到2019年年末国内首个贝伐珠单抗类似药才获批上市,其临床报道仍为当下热点之一,贝伐珠单抗对晚期CRC患者带来的临床获益仍需临床报道进一步丰富,因此本研究选择70例晚期CRC患者作为研究对象,观察贝伐珠单抗联合XELOX化疗方案治疗对疾病的控制效果以及对血清肿瘤标志物、生存情况等的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于2017年4月至2022年1月期间芜湖市中医医院接受治疗的晚期CRC患者中选取70例。纳入标准:①符合晚期CRC诊断标准[7];②年龄>18岁,预估生存期>3个月者;③肿瘤TNM(Tumor,Node, Metastasis)分期[8]均为Ⅲ期及以上;④患者或家属均签署知情同意书且依从性较高。排除标准:①合并消化道亚种溃疡、肠梗阻或胃穿孔者;②肿瘤已发生转移的患者;③合并血液或免疫系统疾病者;④患有其他部位恶性肿瘤者;⑤合并精神类疾病或认知障碍者;⑥化疗禁忌者。本研究已通过医院伦理委员会审批(编号:YW2017-09)。

依据随机数字表法将70例患者分成两组,试验组35例,男女分别23、12例,年龄平均为(57±8)岁;原发部位:直肠14例,结肠21例。对照组35例,男女分别20、15例,年龄平均为(56±8)岁;肿瘤原发部位:直肠16例,结肠19例。试验组与对照组各项资料比较差异无统计学意义(P>0.05),可进行比较。

1.2 方法

1.2.1 对照组

采用XELOX化疗方案。于d1给予患者130 mg/m^{2}奥沙利铂注射液治疗,静脉滴注2 h~6 h;治疗的前两周联合使用1 000 mg/m^{2}卡培他滨片治疗,2次/日,餐后0.5 h口服,治疗2周后停药1周。每3周为1个疗程,共治疗4个疗程。

1.2.2 试验组

给予贝伐珠单抗联合XELOX化疗,XELOX化疗方案同1.2.1。使用7.5 mg/kg贝伐珠单抗与0.9%的氯化钠溶液混合,第1次静脉滴注1.5 h,第2次之后每次静脉滴注时间为0.5 h~1 h。每3周(1个疗程)治疗1次,共治疗4个疗程。

1.3 疾病控制效果标准

依照实体瘤疗效标准[9]评估疾病控制效果,共包括以下4种:①疾病进展(progressive disease,PD):两径乘积增加>25%或新增病灶;②疾病稳定(stable disease,SD):两径乘积(肿瘤病灶最大径×最大垂直径)降低<50%或升高<25%;部分缓解(partial remission,PR):两径乘积降低>50%,维持超过1个月;完全缓解(complete remission,CR):肿瘤病灶完全消失,未出现新病灶,维持1个月以上。CR与PR计入总有效率,CR、PR与SD计入疾病控制率。

1.4 观察指标

①血清肿瘤标志物:治疗前后,应用酶联免疫吸附法检测血清中癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen,CEA)、甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein,AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199,CA199)水平。②毒副反应:治疗期间观察患者是否发生恶心呕吐、肝功能损伤、神经系统毒副作用、骨髓抑制等毒副反应,并按照WHO化疗毒副作用分级[10]评估严重程度。③生存质量:治疗前后分别评估患者生存质量,采用卡诺夫斯凯评分(Karnofsky Performance Score,KPS)[11]评估,总分0~100分,分数越高代表生存质量越好。④预后情况:所有患者患者均随访至死亡或2024年1月31日,比较两组患者晚期总生存期(OS)-患者自入组起至因任何原因导致死亡的时间、晚期无进展生存期(PFS)-患者自入组起至疾病再次发生进展的时间。

1.5 统计学方法

本研究数据通过SPSS 27.0处理。计数资料用n(%)表示,行χ^2检验。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验。采用*Kaplan-Meier*生存曲线描述和*Log rank*检验分析组间生存情况差异。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疾病控制效果比较

观察组的疾病控制率与总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

治疗后,两组CEA、AFP、CA199水平均有下降,与对照组相比,试验组各指标水平更低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 两组疾病控制效果对比[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	疾病控制率	总有效率
试验组	35	3(8.57)	13(37.14)	12(34.29)	7(20.00)	28(80.00)	16(45.71)
对照组	35	1(2.86)	6(17.14)	11(31.43)	17(48.57)	18(51.43)	7(20.00)
χ^2值						6.341	5.245
P值						0.012	0.022

表2　两组CEA、AFP、CA199对比（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	CEA（μg/L）		CA199（U/mL）		AFP（ng/mL）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	35	85.74±10.65	31.59±7.24[a]	59.51±8.36	20.17±4.38[a]	70.96±9.23	35.86±6.43[a]
对照组	35	86.12±11.03	44.68±7.78[a]	59.07±8.54	28.34±5.79[a]	71.48±8.56	46.49±7.05[a]
t值		0.147	7.287	0.218	6.658	0.244	6.591
P值		0.884	0.000	0.828	0.000	0.808	0.000

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

2.3　两毒副反应发生情况比较

治疗期间，两组患者毒副反应严重程度均为Ⅰ~Ⅱ级，总发生率比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表3。

表3　两组毒副反应发生率对比［n（%）］

组别	n	恶心呕吐	肝功能损伤	神经系统毒副作用	骨髓抑制	总发生率
试验组	35	8（22.86）	3（8.57）	2（5.71）	3（8.57）	16（45.71）
对照组	35	7（20.00）	2（5.71）	1（2.86）	1（2.86）	11（31.43）
χ^2值						1.507
P值						0.220

2.4　两组生存质量比较

治疗后，两组KPS评分明显升高，试验组明显高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

表4　两组KPS评分对比［（$\bar{x}\pm s$），分］

组别	n	治疗前	治疗后
试验组	35	71.74±8.53	81.67±9.04[a]
对照组	35	71.28±8.69	75.65±8.26[a]
t值		0.223	2.908
P值		0.823	0.005

注：与同组治疗前比较，[a]P<0.05。

2.5　两组预后情况比较

试验组患者的中位PFS、中位OS分别为14.8个月（95%CI为7.2~22.4个月）、22.4个月（95%CI为17.5~28.2个月），长于对照组的11.4个月（95%CI为6~20.9个月）、18.3个月（95%CI为15.4~26.1个月），差异有统计学意义（*Log rank* χ^2=5.120，4.915，P<0.05）。

3　讨论

目前我国结直肠癌的发病率已接近4%，多发于中老年群体[9]。晚期CRC患者会出现腹痛、排便异常以及便血等明显症状，目前临床中主要通过化疗杀死肿瘤细胞并抑制肿瘤细胞增殖扩散。但化疗也会刺激损伤机体健康细胞，使患者对后续治疗不耐受，不利于延长患者OS。因此临床中研究人员一直致力于寻找一种更加安全有效地治疗方式以提升疗效与患者生存质量。

贝伐珠单抗是新发现的一线靶向抗癌药物，常用于晚期恶性肿瘤的治疗，故本研究采用贝伐珠单抗联合XELOX化疗治疗晚期CRC患者，发现其疾病控制效果以及调节血清肿瘤标志物水平效果较好。本研究结果提示在XELOX化疗的基础上增加贝伐珠单抗治疗，其疾病控制效果更好。XELOX一直是晚期CRC患者的一线化疗方案，新血管生成是肿瘤病灶形成与增殖扩散的重要过程，贝伐珠单抗主要作用机制为抑制机体内促血管生成因子与血管内皮细胞的受体结合，阻止形成新血管，从而抑制肿瘤细胞增殖与转移；贝伐珠单抗还能降低肿瘤微血管的通透性，减少机体向肿瘤病灶输送氧气与营养物质，肿瘤细胞则因此无法生长与转移浸润[10]。两种治疗方案还可发挥协同作用，显著提升疾病控制效果。这与缪敏[11]等的研究结论一致，在XELOX方案的基础上联合贝伐珠单抗显著提高了临床疗效。

肿瘤患者通常存在血清肿瘤标志物的高表达现象，CEA、CA199等均是肿瘤标志物检测的常用指标。CEA是一种具有抗原特异性的单体糖蛋白，在健康人群血清中检测水平较低，而在各种消化道恶性肿瘤患者的血清中表达水平更高[12]；CA199是胃肠道相抗原，仅存在于消化道肿瘤患者血清中，且血清中CA199的含量与肿瘤大小具有一定关联[13]；AFP由肝细胞产生，既往常用于肝癌的早期诊断与疗效评估等，具有较高的灵敏度以及特异性，近年来被报道在部分结直肠癌患者其血清测水平较高，可用于结直肠癌的早期诊断[14]。本研究发现，治疗后两组患者血清CEA、AFP、CA199水平均有所下降，试验组相较于对照组更低，说明贝伐珠单抗联合XELOX化疗可更加有效地改善血清肿瘤标志物水平。原因可能在于联合治疗可通过提高体内的免疫活性，免疫细胞活性增强，浸润肿瘤环境，促进肿瘤细胞凋亡；贝伐珠单抗可阻断免疫抑制反应，增强免疫应答反应，减少机体因化疗产生的免疫抑制，增强机体对肿瘤细胞的抵抗能力，从而调控肿瘤标志物的血清表达水平[15]。治疗期间，两组患者毒副作用均为Ⅰ、Ⅱ级，总发生率无显著差异，提示贝伐珠单抗联合XELOX化疗方案不良反应轻，发生率低，安全性较高。此外，试验组患者KPS评分明显高于对照组，生存分析发现试验组患者的OS、PFS也比对照组更长，代表增加贝伐珠单抗治疗能有效改善晚期CR患者生存质量，延长生存期，推测主要原因在于联用贝伐珠单抗可促进肿瘤细胞凋亡、增强机体对肿瘤细胞的抵抗能力及调控肿瘤标志物表达等，但具体机制有待进一步探究。

综上所述，对晚期CRC患者采用贝伐珠单抗联合XELOX化疗治疗，能有效提升疾病控制效果，调节血清肿瘤标志物水平，改善患者生存质量与生存期，具有较高的安全性。然而本研究样本量较少，随访时间不足，后续应纳入更多样本，进一步观察贝伐珠单抗对晚期CRC患者或肿瘤已转移患者的临床疗效及远期生存情况。

（下转第1703页）

·论 著·

支气管哮喘儿童血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*表达及其临床意义

刘华清 李明* 毕雅茹

［摘 要］ **目的** 探究支气管哮喘儿童血清微小核糖核酸(miR)-7b、*miR-221*和*miR-126*表达及其临床意义。**方法** 选取2021年1月至2023年12月合肥市妇幼保健院收治的支气管哮喘患儿101例作为观察组,其中发作组40例、缓解组61例,并选取同期体检的健康儿童101名为对照组。治疗后随访1年,根据预后情况将观察组分成复发组17例和未复发组84例。比较发作组与缓解组血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平;采用多变量Logistic回归模型探究支气管哮喘儿童预后不良的风险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*及联合检测对支气管哮喘儿童预后不良的诊断效能。**结果** 发作组的*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平均高于缓解组,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后复发组血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平均高于未复发组,IFN-γ、FVC、FEV_1、FEV_1/FVC水平均低于未复发组,差异有统计学意义(P<0.05);Logistic分析显示,IL-4、IL-6、IgE、*miR-7b*、*miR-221*和*miR-126*水平升高是支气管哮喘儿童预后不良的危险因素,而IFN-γ、FVC、FEV_1、FEV_1/FVC水平升高是支气管哮喘儿童预后不良的保护因素(P<0.05);血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*以及三指标联合检测评估支气管哮喘儿童预后不良的ROC曲线面积为0.852,优于单一预测(P<0.05)。**结论** 支气管哮喘预后不良患儿血清*miR-7b*、*miR-221*和*miR-126*均呈高表达,三指标联合检测对于支气管哮喘儿童预后不良具有较高的预测价值。

［关键词］ *miR-7b*; *miR-221*; *miR-126*; 支气管哮喘儿童; 预后不良

Expressions of serum *miR-7b*, *miR-221* and *miR-126* in children with bronchial asthma and their clinical significance

LIU Huaqing, LI Ming*, BI Yaru
(Department of General Pediatrics, East District, Hefei Maternal and Child Health Hospital, Hefei, Anhui, China, 230001)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To ascertain the expression of serum microRNA-7b, *miR-221* and *miR-126* and their clinical significance in children with bronchial asthma. **Methods** A total of 101 cases of asthma was enrolled from Hefei Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to December 2023. These cases were selected as the observation group, with 40 cases in the attack group and 61 cases in the remission group. Additionally, 101 cases of healthy children who passed medical tests during the same period were assembled as the reference group. After one year of treatment and follow-up, the observation group was divided into the recurrence group (17 cases) and the non-recurrence group (84 cases). Serum levels of *miR-7b*, *miR-221*, and *miR-126* were compared between the exacerbation and remission groups. Risk factors for poor prognosis of pediatric bronchial asthma were investigated using multivariate logistic regression modeling. Ultimately, the diagnostic accuracy of serum *miR-7b*, *miR-221*, *miR-126*, and a combination of these assessments for predicting poor prognosis of pediatric bronchial asthma was evaluated using ROC curves. **Results** Serum concentrations of *miR-7b*, *miR-221*, and *miR-126* were elevated in the attack group compared to the remission group after treatment (P<0.05). Serum concentrations of *miR-7b*, *miR-221*, and *miR-126* were higher in the relapse group compared to the non-relapse group after treatment, while IFN-γ, FVC, FEV1, and FEV1/FVC concentrations were lower relative in the non-relapse group (P<0.05). Logistic analysis showed that increased levels of IL-4, IL-6, IgE, *miR-7b*, *miR-221*, and *miR-126* were identified as risk factors for poor prognosis in pediatric bronchial asthma. Conversely, increased levels of IFN-γ, FVC, FEV1, and FEV1/FVC were found to be protective factors for poor prognosis in pediatric bronchial asthma (P<0.05). The area under the ROC curve (AUC) for serum *miR-7b*, *miR-221*, *miR-126*, three

基金项目:安徽省妇幼保健院院级科研项目(yb2023-1-6)
作者单位:合肥市妇幼保健院东区普儿科,安徽,合肥 230001
*通信作者:李明, E-malil:2444259528@qq.com

in assessing poor prognosis in pediatric bronchial asthma were 0.852, respectively. The integrated prediction demonstrated superiority over standalone prediction (P<0.05). **Conclusion**　Serum levels of *miR-7b*, *miR-221*, and *miR-126* were found to be elevated in children diagnosed with a poor prognosis of pediatric bronchial asthma. The combined evidence of these three biomarkers showed a significant prognostic value for poor outcomes in children with bronchial asthma.

[**KEY WORDS**]　*MiR-7b*; *MiR-221*; *MiR-126*; Children with bronchial asthma; Poor prognosis

支气管哮喘是一种儿科领域多见的慢性呼吸系统疾病，其显著特征为慢性气道炎症。支气管哮喘的发病机理涵盖变态反应、遗传因素以及呼吸道病原体感染，患儿主要有阵发性喘息、咳嗽等症状，多在清晨和夜间发作，而白天症状往往有所减轻[1]。在小儿支气管哮喘发作前，患儿常伴有流涕、胸闷等症状。流行病学调查发现，由于环境污染等多种因素的综合作用，小儿支气管哮喘的发生率呈逐年上升趋势[2]。该疾病病情控制难度较大，具有反复发作、病程迁延的特点，易对儿童的生长发育与身体健康造成极大威胁[3]。故积极探索精准、高效的评估技术，对处于支气管哮喘急性发作期的患儿进行诊断与治疗具有重要价值。微小核糖核酸(Micro ribo-nucleic acid, miRNA)在哮喘疾病的发生、发展进程中发挥着关键作用[4]。本研究将探讨联合检测血清 *miR-7b*、*miR-221* 和 *miR-126* 表达对支气管哮喘儿童预后不良的预测效能，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2021年1月至2023年12月期间合肥市妇幼保健院收治的支气管哮喘患儿101例作为观察组。纳入标准：①满足小儿支气管哮喘的判断准则[5]，并临床综合评估确诊；②年龄3~14岁；③3个月内未使用益生菌类药物；④临床资料完整；⑤患儿家属已知晓研究内容并签订知情同意书。排除标准：①伴有免疫介导疾病、慢性肾病；②存在肺部疾病、呼吸道感染、过敏性疾病及其他慢性疾病者；③合并凝血功能异常；④患有变态反应性肺浸润；⑤合并气管内膜病变；⑥精神障碍患儿。将观察组患儿分成发作组40例(急性发作期)与缓解组61例(临床缓和期)，并选取同期体检的101名健康儿童为对照组。本研究经合肥市妇幼保健院伦理委员会审批通过(伦理批件号：YYLL20250212-YJKT-HYLL-01-1.0)。观察组和对照组儿童性别、年龄、BMI比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1　观察组和对照组的一般资料比较[n(%)，($\bar{x}\pm s$)]

组别		观察组(n=101)	对照组(n=101)	t/χ^2值	P值
性别	男	54(53.47)	48(47.52)	0.713	0.399
	女	47(46.53)	53(52.48)		
年龄(岁)		8.33±1.78	8.44±1.53	0.471	0.638
BMI(kg/m^2)		16.89±3.22	17.35±3.29	1.004	0.317

1.2　方法

1.2.1　临床资料选取

采集受试儿童性别、年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)、病程等基本资料。

1.2.2　实验室指标检测

采用广州红象医疗科技有限公司的“呼吸家”牌肺功能仪，对儿童的肺功能指标展开检测，所有指标均重复测定3次，并计算其平均值，肺功能指标涵盖：第1秒用力呼气量(Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV_1)、用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)、1秒用力呼气量占用力肺活量比值(FEV_1/FVC)。全部儿童入组次日抽取其空腹血液样本1.5 mL，使用赛默飞世尔科技公司的Fresco™ 21型微量离心机以4 500 r/min进行离心，离心半径设定为8.2 cm，持续15 min，取上清液，在−20℃条件下存放。取部分血清，通过酶联免疫吸附法对血清白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、干扰素γ(Interferon-gamma, IFN-γ)水平进行定量分析，试剂盒购自上海优尔生科技股份有限公司；使用全自动分析仪(购自美国贝克曼库尔特有限公司)测量血清免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)。取剩余血清，使用Trizol试剂提取总RNA，逆转录获取cDNA，取cDNA 2 μL，以 *β-actin* 作为内参基因，运用美国ABI公司的7900 HT荧光定量PCR仪完成实时荧光定量聚合酶链反应。引物具体序列为：*miR-7b*，F为5-AACCCGUAGAUCUUGGAUCCUG-3，R为5-CAACAUCAUCUACGGUUUGGGU-3；*miR-221*，F为5-AGCUACAUUGUCUGCUGCCUUUC-3，R为5-CAAACCCAGCAGACAAUGUAGCU-3；*miR-126*，F为5-ATTGGACAACTCCTGTGACTAGTG-3，R为5-CTGTACAGTAGCTCACATCACG-3；*β-actin*，F为5-CTCCATCCTGGCCTCGCT-GT-3，R为5-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3。PCR扩增参数如下：95℃ 10 min共1个循环；93℃ 60 s、55℃ 60 s共40个循环；72℃ 1 min共1个循环。通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算 *miR-7b*、*miR-221* 和 *miR-126* 相对表达量，每个样品重复4次，计算其平均值。

1.3　预后评估及分组

通过电话随访的方式，对支气管哮喘患儿的复发状况进行追踪，随访时长设定为治疗后1年。按照患儿是否复发哮喘[5]分成复发组(17例)与无复发组(84例)。

1.4　统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料均符合正态分布，数据以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较行运用独立样本t检验；计数资料以n(%)表示，进行χ^2检验；使用多因素Logistic回归分析小儿支气管哮喘预后不良的影响因素；绘制ROC曲线评估血清 *miR-7b*、*miR-221* 和 *miR-126* 对支气管哮喘儿童预后的预测效能。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组不同病情阶段患儿的*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*比较

发作组的*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平均高于缓解组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

表2 观察组不同病情阶段患儿的*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	*miR-7b*	*miR-221*	*miR-126*
发作组	40	2.87±0.74	2.05±0.34	15.81±4.49
缓解组	61	2.58±0.69	1.87±0.38	9.57±2.80
t值		2.007	2.425	8.609
P值		0.047	0.017	<0.001

2.2 支气管哮喘儿童预后不良的单因素分析

复发组的IL-4、IL-6、IgE、*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平均高于未复发组，IFN-γ、FVC、FEV_1、FEV_1/FVC水平均低于未复发组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表3。

表3 支气管哮喘儿童预后不良的单因素分析（$\bar{x}\pm s$）

组别	复发组（n=17）	非复发组（n=84）	t/χ^2值	P值
IL-4（ng/L）	13.17±2.94	10.73±2.58	3.473	<0.001
IL-6（ng/L）	91.32±11.80	78.63±8.62	5.182	<0.001
IgE（IU/mL）	82.41±9.92	67.28±7.41	7.229	<0.001
IFN-γ（pg/ml）	31.86±5.42	40.27±5.89	5.437	<0.001
FVC（L）	1.62±0.29	1.80±0.33	2.090	0.039
FEV_1（L）	1.29±0.33	1.57±0.40	2.703	0.008
FEV_1/FVC（%）	79.76±8.14	86.75±9.75	2.764	0.007
miR-7b	3.31±0.94	2.57±0.66	3.940	<0.001
miR-221	2.29±0.43	1.87±0.35	4.492	<0.001
miR-126	14.65±3.92	11.51±3.39	3.388	<0.001

2.3 支气管哮喘儿童预后不良的多因素分析

以支气管哮喘儿童预后不良为因变量，以单因素分析中有显著性差异的变量为协变量，纳入二元logistic回归分析，结果得出：IL-4、IL-6、IgE、*miR-7b*、*miR-221*和*miR-126*水平升高是支气管哮喘儿童预后不良的危险因素，而IFN-γ、FVC、FEV_1和FEV_1/FVC水平升高是支气管哮喘儿童预后不良的保护因素（$P<0.05$）。见表4。

表4 支气管哮喘儿童预后不良的多因素分析

因素	赋值	β值	*S.E.*值	*Wald* χ^2	*OR*值	95% *CI*	P值
IL-4	连续变量	0.589	0.243	5.875	1.802	0.683~4.704	0.015
IL-6	连续变量	0.096	0.047	4.172	1.101	0.097~2.308	0.041
IgE	连续变量	0.104	0.052	11.255	1.110	0.065~2.289	0.001
IFN-γ	连续变量	−0.117	0.058	4.069	0.890	0.096~1.886	0.044
FVC	连续变量	−0.109	0.053	4.230	0.897	0.886~1.892	0.040
FEV_1	连续变量	−0.085	0.037	5.278	0.919	0.065~1.906	0.022
FEV_1/FVC	连续变量	−0.091	0.043	4.479	0.913	0.074~1.906	0.034
miR-7b	连续变量	0.074	0.026	8.101	1.077	0.053~2.210	0.004
miR-221	连续变量	0.816	0.359	5.166	2.261	1.143~6.832	0.023
miR-126	连续变量	0.067	0.031	4.671	1.069	0.063~2.206	0.031

2.4 血清*miR-7b*、*miR-221*和*miR-126*对支气管哮喘儿童预后不良的预测价值

血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*三指标联合检测评估支气管哮喘儿童预后不良的ROC曲线面积为、0.852，优于单一预测（$P<0.05$）。见表5、图1。

表5 血清*miR-7b*、*miR-221*和*miR-126*对支气管哮喘儿童预后不良的预测价值

项目	截断值	AUC	95% *CI*	敏感度	特异性	约登指数	P值
miR-7b	2.960	0.765	0.618~0.912	0.765	0.762	0.527	0.001
miR-221	2.205	0.770	0.659~0.882	0.529	0.881	0.410	<0.001
miR-126	14.50	0.741	0.595~0.886	0.647	0.821	0.468	0.002
联合检测		0.852	0.743~0.960	0.941	0.655	0.596	<0.001

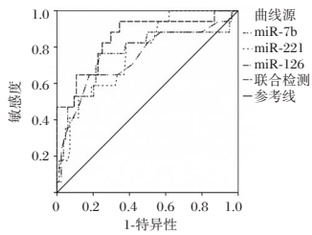


图1 ROC曲线

3 讨论

在我国，小儿哮喘发生率正以每10年增幅超50%的速度攀升，尽早诊断并开展系统化治疗是缓解儿童哮喘病情的关键手段[6]。哮喘属于异质性疾病，Th1/Th2型细胞因子的失衡在哮喘的发病进程中发挥着关键作用[7-8]。故对哮喘发病机理展开深入探究，对于提升哮喘患儿的治疗水平具有重要意义。

miRNA属小型非编码RNA分子，其与气道炎症反应的启动及机体免疫应答活动紧密相关[9]。有研究报道，*miR-7b*在肺部炎症反应的损害及修复进程中发挥作用，其机制为抑制IL-12表达，同时增加TNF-α的表达[10]。而*miR-221*与哮喘患者气道肥大细胞的增殖存在紧密联系，并且能够推动IL-4的合成释放[11]。*miR-126*可介导机体的免疫应答过程，已证实在支气管哮喘中扮演着重要角色[12]。本研究结果表明，发作组的*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平均较缓解组高。说明上述miRNA均有利于判断哮喘患儿的疾病阶段。

刘丽娟等[13]探究Th免疫应答指标与咳嗽变异性哮喘患儿病情控制状况之间的关系，研究发现，相较于哮喘控制良好的患儿，治疗前哮喘控制不良患儿的Th1/Th2、IL-2、IFN-γ表达均下降，而IL-4、IL-10表达均上升，说明治疗前Th免疫应答指标与哮喘病情进展存在关联。本研究发现，治疗后复发组的血清*miR-7b*、*miR-221*、*miR-126*水平均高于未复发组，考虑原因为，由于机体发育尚未完善，免疫功能相对薄弱，更易遭受病原体的侵害，易导致Th1/Th2细胞因子的平衡被破坏，IFN-γ、IL-4等炎性介质大量分泌，使*miR-221*上调，而*miR-221*可通过PI3K/AKT通路以调节肥大细胞的细胞周期，使肥大细胞脱颗粒，进而增强气道炎症和气道重塑[14]；Th1/Th2的失衡可引起*miR-7b*与*miR-126*上调，增强TLR4信号传导，加剧机体的气道炎症反应，这将持续性损害气管，导致气管壁结构发生变化，以致支气管哮喘儿童复发。本研究运用了多因素Logistic回归性分析，结果表明IL-4、IL-6、

IgE、*miR-7b*、*miR-221* 和 *miR-126* 水平升高是支气管哮喘儿童预后不良的危险因素，而 IFN-γ、FVC、FEV_1 和 FEV_1/FVC 水平升高是支气管哮喘儿童预后不良的保护因素。而唐静等[15]发现年龄<6岁、合并过敏性鼻炎、TLR4水平>20.33 pg/mL是重症哮喘患儿治疗后1年内复发的危险因素。进一步经ROC分析提示血清 *miR-7b*、*miR-221* 和 *miR-126* 联合检测在预测支气管哮喘儿童复发的优越性，对于临床支气管哮喘诊断与治疗具有临床价值。

综上所述，支气管哮喘患儿血清中 *miR-7b*、*miR-221* 和 *miR-126* 表达上调是引发哮喘预后不良的独立危险因素，上述指标可用于辅助诊断支气管哮喘儿童预后不良，且三指标联合检测对于预测支气管哮喘儿童预后不良方面具有较高的应用价值。

参考文献

[1] 王筱薇，郑小亮，齐亚庆，等. 自血穴注疗法联合卡介苗多糖核酸治疗小儿支气管哮喘的临床研究[J]. 辽宁中医杂志，2024，51(12)：64-67.

[2] 崔天怡，刘佳蕊，吕彬，等. 肠道菌群及免疫调节与儿童哮喘关系的研究进展[J]. 中国全科医学，2022，25(8)：1021-1026.

[3] Gaffin JM，Castro M，Bacharier LB，et al. The role of comorbidities in difficult-to-control asthma in adults and children[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology：In Practice，2022，10(2)：397-408.

[4] 佘巍巍，孙天寿，龙成凤，等. 长链非编码RNA MRAK088388通过miR-30a/ATG5轴参与儿童过敏性哮喘[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2023，44(5)：764-772.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志，2020，43(12)：1023-1048.

[6] Safiri S，Carson-Chahhoud K，Karamzad N，et al. Prevalence，deaths，and disability-adjusted life-years due to asthma and its attributable risk factors in 204 countries and territories，1990-2019[J]. Chest，2022，161(2)：318-329.

[7] Wu JR，He Z，Bao HR，et al. Study on the mechanism of PM2. 5 affecting Th1/Th2 immune imbalance through the notch signaling pathway in asthmatic mice[J]. Toxicology Research，2023，12(4)：675-684.

[8] Maggi E，Parronchi P，Azzarone BG，et al. A pathogenic integrated view explaining the different endotypes of asthma and allergic disorders[J]. Allergy，2022，77(11)：3267-3292.

[9] Morselli M，Dieci G. Epigenetic regulation of human non-coding RNA gene transcription[J]. Biochemical Society Transactions，2022，50(2)：723-736.Das K，Rao LV. The role of microRNAs in inflammation[J]. International Journal of Molecular Sciences，2022，23(24)：15479.

[10] Zaki A，Ali MS，Hadda V，et al. Long non-coding RNA（lncRNA）：A potential therapeutic target in acute lung injury[J]. Genes & diseases，2022，9(5)：1258-1268.

[11] Farmanzadeh A，Qujeq D，Yousefi T. The interaction network of MicroRNAs with cytokines and signaling pathways in allergic asthma[J]. MicroRNA，2022，11(2)：104-117.

[12] 赵文辉，武永华，冯静. 温肺健脾化痰方治疗支气管哮喘的疗效及对血清miR-21、miR-126表达的影响[J]. 中华中医药学刊，2023，41(6)：178-181.

[13] 刘丽娟，苏丹，李婉慧，等. Th免疫应答指标对咳嗽变异性哮喘患儿哮喘控制情况的预测价值及其与复发风险的关系[J]. 中国免疫学杂志，2024，40(11)：2368-2372.

[14] Deng Q，Yao X，Fang S，et al. Mast cell-mediated microRNA functioning in immune regulation and disease pathophysiology[J]. Clinical and Experimental Medicine，2025，25(1)：38.

[15] 唐静，李涛，孟林. 血清Toll样受体4对重症哮喘患儿治疗后1年内再发风险的预测价值[J]. 中国儿童保健杂志，2021，29(12)：1372-1375+1379.

(上接第1699页)

参考文献

[1] 胡茜玥，刘正，王锡山. 结直肠癌筛查策略的研究现状与思考[J]. 中国全科医学，2021，24(33)：4165-4171.

[2] 章玉玲，周岳. 结直肠癌患者血清循环肿瘤细胞、糖类抗原24-2、糖类抗原19-9水平及其与临床病理特征关系[J]. 陕西医学杂志，2022，51(3)：322-324+329.

[3] 肖鹏，李伟娟，梅家转，等. 阿帕替尼联合PD-1单抗后线治疗晚期结直肠癌患者的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志，2023，39(2)：255-261.

[4] 胡德升，高磊，王江，等. 外周血胸苷酸合成酶基因表达与中晚期结直肠癌患者FOLFOX4化学治疗敏感性和预后的相关性[J]. 新乡医学院学报，2020，37(10)：930-934.

[5] REACT研究协作组. 贝伐珠单抗联合含氟尿嘧啶类化疗方案治疗晚期转移性结直肠癌的前瞻性、非干预性、全国多中心临床研究(REACT)[J]. 临床肿瘤学杂志，2016，21(10)：865-873.

[6] 李莉琛，廖建容，袁琴，等. 安罗替尼联合贝伐珠单抗治疗复发转移性宫颈癌的效果[J]. 西北药学杂志，2024，39(3)：139-143.

[7] 国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版)[J]. 中华消化外科杂志，2020，19(6)：563-594.

[8] 叶波，赵珩. 第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[J]. 中国肺癌杂志，2016，19(6)：337-342.

[9] 丁婕，戴旭，孟宪运，等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复，2015，22(9)：1150-1152.

[10] 潘海燕，关晓东，张百萌. 转移性结直肠癌XELOX与FLOFOX6治疗方案的临床疗效与毒副反应观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2016，25(2)：144-147.

[11] 梁振雄，王若天，符敏，等. 贝伐珠单抗联合XELOX化疗对结直肠癌疗效、血清CRP水平及生存时间的影响[J]. 实用癌症杂志，2020，35(2)：326-329.

[12] 李剑萍，高学仁，张晓艳，等. 卡培他滨联合贝伐珠单抗或卡培他滨单药在晚期结直肠癌维持治疗中的疗效与安全性[J]. 昆明医科大学学报，2021，42(9)：119-126.

[13] 赵颖，李莹，李雨秋，等. 贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案治疗微卫星稳定型晚期复发左、右半结直肠癌的疗效对比[J]. 徐州医科大学学报，2024，44(5)：332-337.

[14] 缪敏，瞿凯泉，周娟，等. 贝伐珠单抗对晚期结直肠癌血清D-二聚体和纤维蛋白原水平及动静脉血栓栓塞形成的影响[J]. 中国临床研究，2023，36(9)：1328-1332.

[15] 王毅，赵红梅，郭鹏伟，等. CEA、CA125、CA199评估贝伐单抗靶向治疗联合XELOX辅助化疗方案对晚期结直肠癌的效果[J]. 河北医药，2024，46(8)：1207-1209+1213.

·论 著·

替雷利珠联合紫杉醇治疗对晚期肺癌指标及生存期的影响

张文婷[1]★ 纪伟[2] 夏丽丽[3]

［摘 要］ **目的** 探究替雷利珠联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期肺癌对血清铁蛋白(SF)、细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)及B2微球蛋白(β2-MG)水平及生存期的影响。**方法** 纳入98例晚期肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为两组。对照组给予同步放化疗治疗,观察组在对照组基础上给予替雷利珠联合白蛋白结合型紫杉醇治疗。于治疗结束后评估临床疗效,比较两组预后及治疗前后SF、CYFRA21-1、B2-MG水平、肺功能指标、免疫功能指标,治疗期间化疗毒副作用发生情况。**结果** 观察组DCR高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);两组ORR比较差异无统计学意义(P>0.05)。观察组治疗后SF、CYFRA21-1、B2-MG水平均低于对照组(P<0.05)。观察组治疗后第一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC、最大自主通气量(MVV)及$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。观察组累积生存率及无进展生存率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。观察组无进展中位生存时间为11.3个月,对照组无进展中位生存时间及中位生存时间11.2个月、9.3个月。观察组化疗毒性作用总发生率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 替雷利珠联合白蛋白紫杉醇可显著提高晚期肺癌疗效及生存率、改善多项指标,但毒副作用发生率偏高。

［关键词］ 替雷利珠;白蛋白结合型紫杉醇;晚期肺癌;铁蛋白;细胞角蛋白19片段抗原;B2微球蛋白;生存率

Effects of tislelizumab in combination with paclitaxel on indicators and survival in advanced lung cancer

ZHANG Wenting[1]★, JI Wei[2], XIA Lili[3]

(1. Department of Pharmacy and Medical Devices; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 3. Department of Oncology, Xinhua Hospital, Xinhua Medical Group, Huainan City, Anhui Province, Huainan, Anhui, China, 232000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the effects of tislelizumab combined with albumin-bound paclitaxel on serum ferritin (SF), cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1), and beta-2 microglobulin (β2-MG) levels, as well as the survival period of patients with advanced lung cancer. **Methods** A total of 98 patients with advanced lung cancer were included in the study and randomly divided into two groups using a random number table. The control group received concurrent chemoradiotherapy, while the observation group received tislelizumab combined with albumin-bound paclitaxel based on the treatment in the control group. After completing treatment, clinical efficacy will be assessed by comparing prognosis, levels of SF, CYFRA21-1, B2-MG before and after treatment, pulmonary function indicators, immune function indicators, and the occurrence of chemotherapy-related toxic side effects during treatment. **Results** The DCR in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). There was no statistically significant difference in the ORR between the two groups (P>0.05). After treatment, levels of SF, CYFRA21-1, and β2-MG in the observation group were lower than those in the control group (P<0.05). Additionally, post-treatment measurements of the forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, maximum voluntary ventilation (MVV), $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05). The ob-

基金项目:2021年度安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a014)

作者单位:1.安徽省淮南市新华医院药械科,安徽,淮南 232000
2.安徽省淮南市新华医疗集团新华医院呼吸与危重症科,安徽,淮南 232000
3.安徽省淮南市新华医疗集团新华医院肿瘤科,安徽,淮南 232000
★通信作者:张文婷, E-mail:18605549813@163.com

servation group also exhibited higher cumulative survival and progression-free survival rates compared to the control group, with statistically significant differences (P<0.05). The median progression-free survival time for the observation group was 11.3 months, while for the control group it was 11.2 months, and the median overall survival time was 9.3 months. Furthermore, the total incidence of chemotherapy-related toxicities was significantly higher in the observation group than in the control group (P<0.05). **Conclusion**　Tislelizumab, when combined with nab-paclitaxel, has shown significant improvements in efficacy and survival rates for patients with advanced lung cancer. It also enhances multiple indicators, although the incidence of toxic side effects is relatively high.

[**KEY WORDS**]　Tislelizumab; Albumin-bound paclitaxel; Advanced lung cancer; Ferritin; Cytokeratin 19 fragment antigen; Beta-2 microglobulin; Survival time

近年来，多种免疫检查点抑制剂的出现，大大延长了早期肺癌患者的生存周期[1]。替雷利珠是我国自主研发的免疫检查点抑制剂，已被证实对于晚期肝癌具有较好的治疗效果，并成为了晚期肝癌的一线治疗方案，但其在晚期肺癌治疗中的临床效果还处于探究阶段[2]。白蛋白结合型紫杉醇为细胞毒类抗肿瘤药，由一个个的白蛋白结合紫杉醇纳米微粒构成，可有效细胞内微管，影响其聚合，进而抑制细胞有丝分裂，对肿瘤疾病具有较好的治疗效果，但单一药物治疗的临床疗效有限[3]，故本研究在此基础上给予替雷利珠联合治疗。本研究以患者治疗前后血清铁蛋白（serum ferritin，SF）、细胞角蛋白19片段抗原（Cytokeratin 19 fragment antigen，CYFRA21-1）及B2微球蛋白（β2 microglobulin，β2-MG）等肿瘤标志物血清水平变化及生存期为观察点，旨在探究替雷利珠联合白蛋白结合型紫杉醇对晚期肺癌的治疗效果，为后期选择更为合适的治疗方案提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　临床资料

在2021年1月至2023年6月期间，共纳入98例晚期肺癌患者进行研究，采用随机数字表法，独立统计员用SPSS生成1-98随机序列装入不透明编号信封，研究者按入组先后开启信封完成分组，并对结局评估者实行盲法。分为两组。两组临床资料比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1　两组临床资料［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

组别	对照组（n=49）	观察组（n=49）	χ^2/t值	P值
性别/［n(%)］			0.209	0.647
男	35(71.43)	37(75.51)		
女	14(28.57)	12(24.49)		
年龄/岁	61.78±9.43	62.15±8.09	0.208	0.835
BMI/(kg/m^2)	22.06±1.58	21.93±1.71		0.697
病理分型/［n(%)］			0.180	0.671
腺癌	33(67.35)	31(63.27)		
鳞癌	16(32.65)	18(36.73)		
TNM分期/［n(%)］			0.299	0.585
Ⅲb期	7(14.29)	9(18.37)		
Ⅳ期	42(85.71)	40(81.63)		
Karnofsky评分/分	68.12±5.39	67.05±4.74	1.044	0.299

1.2　纳入与排除标准

纳入标准：①符合晚期非小细胞肺癌诊断标准[4]；②肿瘤-淋巴结-转移（tumor node metastasis，TNM）分期Ⅲb~Ⅳ期[5]；③有完整临床资料。排除标准：①存在严重的心脏、肝脏或肾脏功能障碍；②预计生存时间≤3个月；③合并其他恶性肿瘤疾病；④对本研究所用药物过敏；⑤小细胞肺癌患者。所有患者均签署知情通知书。本研究经医学伦理委员会审核批准（新医伦审［2020］12号）。

1.3　治疗方法

对照组参照《中华医学会肺癌临床诊疗指南（2018版）》[4]给予同步放化疗治疗，放疗方法为IMRT放疗，并根据患者病情给予E方案、AC方案或AP方案进行化疗治疗。观察组在对照组治疗的基础上，增加替雷利珠联合白蛋白结合型紫杉醇治疗，替雷利珠单抗：剂量为每次200 mg，于治疗第1天通过静脉滴注给药，药物购自百济神州生物制药（国药准字：S20190045），联合白蛋白结合型紫杉醇：剂量设定为每平方米260 mg，在治疗周期的第2天进行静脉输注，药物购自齐鲁制药（国药准字：H20193309），铂类药物可选择以下任一：①奈达铂，剂量为80~100 mg/m^2，由先声药业生产（国药准字：H20030884）；②顺铂，剂量范围为50~120 mg/m^2，由豪森药业生产（国药准字：H20040813）；③卡铂，剂量为0.3~0.4 g/m^2，通过静脉给药，由齐鲁制药生产（国药准字：H20020181），均在第2天给药。所有化疗方案都按照每个周期1次的频率进行安排，每个治疗周期为3周，患者至少需完成2个周期的治疗以观察疗效。

1.4　临床疗效[6]

分为完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）、疾病进展（progressive disease，PD）。客观缓解率（objective response rate，ORR）=CR+PR；疾病控制率（disease control rate，DCR）=CR+PR+SD。

1.5　观察指标

①生化指标：在治疗开始前和结束后，收集患者空腹静脉血样3 mL，随后分离血清，以离心速度3 000 r/min，半径15 cm，离心10 min。使用罗氏公司全自动电化学发光分析仪及其配套试剂，采用电化学发光技术对SF水平进行测定；采用免疫浊度法检测血清CYFRA21-1、B2-MG水平。②肺功能：应用德国Geratherm肺功能测试系统[7]检测患者治疗前后第一秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV1）、用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、FEV1/FVC及最大自主通气量（maximal voluntary ventilation，MVV）。③免疫功能：应用EPICS C型流式细胞仪，采用微量全血法检

测患者治疗前后的T淋巴细胞亚群。④预后：统计两组患者无进展生存时间（从治疗开始到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔）及生存时间（从治疗开始到癌因死亡时间间隔）。

1.6 统计学处理

数据分析通过应用SPSS 22.0软件进行处理，计数资料以n（%）呈现，并通过χ^2检验。计量资料首先进行正态分布检验，符合条件的数据将用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间差异通过独立样本t检验，组内差异通过配对样本t检验。当P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组DCR高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.2 两组生化指标比较

观察组治疗后血清Ferritin、CYFRA21-1、B2-MG水平均低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

2.3 两组肺功能指标比较

观察组治疗后FEV1、FVC、FEV1/FVC及MVV高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

2.4 两组免疫功能指标比较

两组治疗前免疫功能指标对比，差异无统计学意义（P>0.05）；观察组治疗后$CD3^+$、$CD4^+$及$CD4^+/CD8^+$高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

2.5 两组预后情况比较

观察组累积生存率67.35%（33/49）及无进展生存率40.82%（20/49）高于对照组46.94%（23/49），22.45%（11/49）差异有统计学意义（P<0.05）。观察组无进展中位生存时间为11.3个月，对照组无进展中位生存时间及中位生存时间11.2个月、9.3个月。见图1。

2.6 两组化疗毒性作用比较

观察组化疗毒性作用总发生率高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表6。

3 讨论

近年来，免疫疗法逐渐展现出对多种恶性肿瘤的有效性，受到广泛关注[8]。替雷利珠单抗是一种针对PD-1的免疫检查点抑制剂，旨在增强机体对肿瘤细胞的免疫反应，2021年获准用于晚期非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。然而，单独使用该药物的效果仍显不足[9]。同时，白蛋白结合型紫杉醇作为一种新型药物，不再需要传统溶剂，显示出良好的肿瘤抑制活性[10]。

本研究表明，联合使用这两种药物在控制肿瘤进展方面有效。白蛋白结合型紫杉醇可形成稳定的微管，促进微管蛋白聚合，导致肿瘤细胞在分裂停滞，从而抑制细胞增殖。同时，替雷利珠单抗能够降低被巨噬细胞捕获的概率，从而避免其被吞

表2 两组临床疗效比较［n（%）］

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	49	0（0.00）	7（14.29）	15（30.61）	27（55.10）	7（14.29）	22（44.90）
观察组	49	1（2.04）	11（22.45）	20（40.82）	17（34.69）	12（24.49）	32（65.31）
χ^2值						1.632	4.125
P值						0.201	0.042

表3 两组生化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Ferritin/（ng/L）		t值	P值	CYFRA21-1/（ng/mL）		t值	P值	B2-MG/（mg/L）		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	49	810.67±57.81	542.13±64.35	21.731	<0.001	15.83±2.12	8.02±1.37	21.659	<0.001	6.39±0.83	3.35±0.61	20.659	<0.001
观察组	49	803.92±62.49	496.58±59.16	25.001	<0.001	15.51±2.05	5.29±1.12	30.625	<0.001	6.14±0.59	2.82±0.47	30.809	<0.001
t值		0.555	3.648			0.760	10.799			1.718	4.818		
P值		0.580	<0.001			0.449	<0.001			0.089	<0.001		

表4 两组肺功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	FEV_1/L		t值	P值	FVC/L		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	49	1.45±0.26	1.77±0.29	5.571	<0.001	2.08±0.15	2.40±0.23	8.158	<0.001
观察组	49	1.41±0.24	1.94±0.35	8.742	<0.001	2.01±0.22	2.51±0.21	11.508	<0.001
t值		0.791	2.618			1.840	2.472		
P值		0.431	0.010			0.069	0.015		
组别	n	FEV_1/FVC/（%）		t值	P值	MVV/（L/min）		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	49	69.71±5.27	73.75±6.58	3.355	0.001	57.36±4.15	73.54±6.31	14.997	<0.001
观察组	49	70.15±4.56	77.29±7.34	5.784	<0.001	56.04±3.69	78.28±6.53	20.756	<0.001
t值		0.442	2.514			1.664	3.654		
P值		0.660	0.014			0.099	<0.001		

表5　两组免疫功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	$CD3^+$		t值	P值	$CD4^+$		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	49	50.72±5.85	53.41±8.95	1.761	0.081	34.02±6.18	34.67±4.05	0.616	0.539
观察组	49	50.69±6.13	58.37±10.49	4.425	<0.001	33.58±5.24	36.93±3.86	3.662	<0.001
t值		0.025	2.518			0.380	2.828		
P值		0.980	0.013			0.705	0.006		
组别	n	$CD8^+$		t值	P值	$CD4^+/CD8^+$		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	49	36.53±2.17	35.09±2.74	2.903	0.005	0.93±0.11	0.99±0.13	2.466	0.015
观察组	49	36.12±2.73	34.94±2.16	2.373	0.020	0.92±0.15	1.06±0.17	4.323	<0.001
t值		0.823	0.301			0.376	2.290		
P值		0.413	0.764			0.708	0.024		

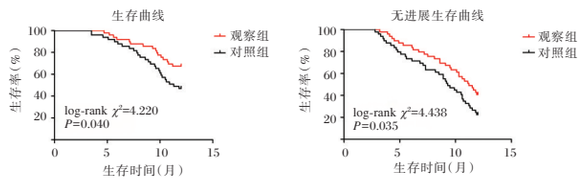


图1　生存曲线

表6　两组化疗毒性作用比较［n(%)］

组别	n	肝功能损伤	骨髓抑制	心血管毒性	胃肠道反应	总发生率
对照组	49	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	4(8.16)
观察组	49	1(2.04)	8(16.33)	1(2.04)	2(4.08)	12(24.49)
χ^2值						4.780
P值						0.029

噬。通过激活更多的T淋巴细胞，该治疗方案增强了机体对肿瘤的免疫反应，因此，两者联合使用对抗肿瘤的效果更为显著。但本研究结果也显示，联合治疗无法提高ORR，与既往研究不符[11]，这可能与本研究纳入样本量较少有关，故后期还需增加样本量以进一步分析。本研究结果显示，雷利珠联合白蛋白结合型紫杉醇治疗可改善患者肺功能，这主要与联合化疗能有效杀灭肿瘤细胞，减轻肿瘤组织对肺脏损害有关。

B2-MG是一种小分子球蛋白，主要由血小板、淋巴细胞等产生，当肿瘤细胞癌细胞坏死破裂后，其随着体循环入血，在血清中含量明显增高[12]。研究显示[13]，癌症患者血清铁蛋白水平普遍高于健康个体，提示其可能存在铁超载现象。CYFRA21-1是一种由角蛋白片段组成的标志物，肿瘤细胞的坏死与活化灰导致其表达水平增加。本研究结果显示，联合治疗可降低患者SF、CYFRA21-1、B2-MG水平，这主要与联合治疗可起到较好的抗肿瘤作用有关。

T淋巴细胞亚群的变化成为评估肿瘤进展和预后的重要手段，这说明检测患者手术前后免疫功能变化极为重要[14]。本研究结果显示，联合治疗可改善患者免疫功能，这主要是因为联合治疗时替雷利珠能激活机体免疫系统，提升免疫系统监视与消杀能力[15]。本研究结果还显示，联合治疗可延长患者生存期，提高生存率，这主要是因为替雷利珠单抗与化疗的联合应用展现出显著的抗肿瘤效果，且通常患者的耐受性较好，从而有助于提高预后。但本研究发现，在同步放化疗治疗的基础上给予替雷利珠联合白蛋白结合型紫杉醇治疗，会增加骨髓抑制等毒副作用，因此，后期还需根据患者个体情况选择合适的治疗方案。

综上所述，替雷利珠联合白蛋白紫杉醇可显著提高晚期肺癌疗效及生存率，降低患者血清铁蛋白、CYFRA21-1、B2-MG水平，改善肺功能及免疫功能，但毒副作用发生率较高。然而本研究纳入样本量较少，以致难以评价该治疗方案对患者生存期的影响，因此后期还需进一步分析。

参考文献

[1] Cheng Y, Ye Z, Xie Y, et al. Continuation of immunotherapy beyond progression is beneficial to the survival of advanced non-small-cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(6):1357-1367.

[2] 苏展，车金辉，裴锐锋. 替雷利珠单抗较索拉非尼作为晚期不可切除肝细胞癌一线治疗的成本-效用分析[J]. 中国药师，2024，27(1)：109-116.

[3] 吴嘉纯，朱莺，邹美英，等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗宫颈鳞癌的近期疗效和不良反应分析[J]. 河北医学，2024，30(6)：1040-1044.

[4] 中华医学会肿瘤学分会，中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志，2021，101(23)：1725-1757.

[5] 邹制理. MSCT扫描检查对周围型肺癌TNM分期诊断符合率的影响[J]. 实用临床医学，2020，21(9)：45-47+107.

[6] 杨学宁，吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学，2004，4(2)：85-90，111.

[7] Haoran X, Wenya C, Xiaoli L, et al. Study on the accuracy of cardiopulmonary physiological measurements by a wearable physiological monitoring system under different activity conditions[J]. J biomed engin, 2020, 37(1):119-128.

[8] 周彩存，王洁，步宏，等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版)[J]. 中国肺癌杂志，2020，23(2)：65-76.

[9] 胡俊霞，刘益民，朱林，等. 替雷利珠单抗联合放化疗治疗局部晚期食管鳞癌的疗效和不良反应分析[J]. 肿瘤预防与治疗，2024，37(4)：312-319.

[10] 郭卫莉，相元翠，张月丽，等. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期复发性上皮卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志，2023，38(5)：829-833.

（下转第1711页）

·论 著·

消渴痹足浴方联合血脂康胶囊治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对外周血NLRP3炎症小体的影响

郝培[1] 蔡晓洁[2] 矫艳艳[2] 郭明霞[3]*

［摘 要］ **目的** 探究消渴痹足浴方联合血脂康胶囊治疗糖尿病周围神经病变（DPN）的疗效及对外周血核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NLRP3）炎症小体的影响。**方法** 研究对象选择为2023年3月至2023年9月青岛市城阳区人民医院收治的DPN患者，共160例。采用随机数字表法分为血脂康组（血脂康胶囊治疗）与联合组（血脂康胶囊联合消渴痹足浴方治疗），每组各80例。比较两组疗效、中医证候积分、外周血NLRP3炎症小体表达水平、DPN改善情况、神经功能及不良反应。**结果** 联合组治疗有效率为93.75%，高于血脂康组的82.50%，差异有统计学意义（$P<0.05$）；联合组治疗后中医证候积分总分、外周血NLRP3炎症小体mRNA及蛋白表达水平、Toronto临床评估系统（TCSS）均低于血脂康组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；联合组治疗后腓总神经与正中神经的感觉神经传导速度（SCV）、运动神经传导速度（MCV）高于血脂康组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 消渴痹足浴方联合血脂康胶囊可有效提升DPN疗效、改善患者症状与神经功能、抑制外周血NLRP3炎症小体表达且安全性高，具有良好的临床应用价值。

［关键词］ 糖尿病周围神经病变；核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3；血脂康胶囊；消渴痹足浴方

Effect of Xiaokebi Foot Bath Recipe combined with Xuezhikang Capsule in treating diabetic peripheral neuropathy and the impact on peripheral blood NLRP3 inflammasome

HAO Pei[1], CAI Xiaojie[2], JIAO Yanyan[2], GUO Mingxia[3]*

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Chronic Disease Management, 3. Internal Medicine Department of Traditional Chinese Medicine, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266109)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the therapeutic effect of Xiaokebi Foot Bath Recipe combined with Xuezhikang Capsule on diabetic peripheral neuropathy (DPN), and to assess its regulatory effect on peripheral blood nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat-, and pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome. **Methods** This study included 160 patients with DPN treated at Qingdao Chengyang People's Hospital between March and September 2023. Participants were randomly assigned to either the Xuezhikang group (n=80), receiving Xuezhikang Capsule alone, or the combination group (n=80), receiving Xuezhikang Capsule plus Xiaokebi Foot Bath Recipe. Clinical efficacy, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, NLRP3 inflammasome expression in peripheral blood, improvement of DPN, neurological function, and adverse events were compared between groups. **Results** The combination group demonstrated a higher response rate compared to the Xuezhikang group, and the difference was statistically significant (93.75% vs. 82.50%, $P<0.05$). Post-treatment analyses revealed that total TCM syndrome score, mRNA and protein expression levels of NLRP3 inflammasome in peripheral blood, and the Toronto Clinical Scoring System (TCSS) score in the combination group were lower than those in the Xuezhikang group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Sensory and motor nerve conduction velocities (SNCV and MNCV) of the common peroneal and median nerves in the combination group were higher than those in the Xuezhikang group, with statistically significant differ-

基金项目：山东省医药卫生科技项目（2022SDKYH01059）；青岛市中医药科技项目（2023-zyyz05）

作者单位：1. 青岛市城阳区人民医院内分泌科，山东，青岛 266109
2. 青岛市城阳区人民医院慢病管理科，山东，青岛 266109
3. 青岛市城阳区人民医院中医内科，山东，青岛 266109

*通信作者：郭明霞，E-mail：gmx13583274317@163.com

ences (P<0.05). **Conclusion**　Xiaokebi Foot Bath Recipe combined with Xuezhikang Capsule can effectively enhance the therapeutic effect on DPN, improve the patients' symptoms and nerve function, and suppress NLRP3 inflammasome expression, with high safety. It demonstrates good clinical application value.

[**KEY WORDS**]　DPN; NLRP3 ; Xuezhikang Capsule; Xiaokebi Foot Bath Recipe

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是一种临床表现为肢体单侧或双侧麻木、疼痛的糖尿病并发症[1]。现西医部分药物价格昂贵且长期使用易产生副作用,临床应用受限[2-3]。研究表明,血脂异常在DPN的发生发展过程中具有至关重要的作用,可采用具有良好调脂作用的血脂康胶囊进行治疗该病[4]。中医认为,DPN属"痿症"、"痹症"范畴,消渴日久导致气阴两虚、血瘀,四肢无法被濡养则出现经脉拘、疼痛等症状,中药足浴则可通过皮肤吸收药物的方式治疗该病[5]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体参与的炎症反应与DPN的发生发展存在密切关联,抑制外周血NLRP3炎症小体有利于病情改善[6]。本研究基于"内外同治"的中医治疗原则,采用消渴痹足浴方联合血脂康胶囊干预寒凝血瘀型DPN患者,旨在评估其临床疗效并探讨其对外周血NLRP3炎症小体表达水平的影响。

1　对象与方法

1.1　研究对象

研究对象选择为2023年3月-9月青岛市城阳区人民医院收治的160例DPN患者。纳入标准:①符合糖尿病及寒凝血瘀型DPN的诊断标准[7-9];②入组前(1个月)未使用相关药物治疗或未参与相关研究;③了解本次研究并签署病情及用药知情告知书。排除标准:①合并有高渗性非酮症高血糖综合征、糖尿病酮症酸中毒等严重急性并发症;②足部皮肤溃疡、感染或破损;③因其他疾病、药物使用等导致的周围神经病变;④严重肝、肾、心等脏器功能不全;⑤超过十年酗酒史(酒精含量40%,100 mL/日);⑥对研究所用药物过敏或不耐受。剔除、脱落标准:①不配合治疗或未按照医嘱用药;②因个人原因中途退出。采用随机数字表法将160例DPN患者分为血脂康组与联合组,每组各80例。两组年龄、体重指数(body mass index, BMI)及代谢指标比较差异无统计学意义(P>0.05),见表1。研究经本院伦理委员会审核通过。

表1　两组一般资料比较[$(\bar{x}\pm s)$, n(%)]

类别		血脂康组	联合组	t/χ^2值	P值
年龄(岁)		57.35±6.96	56.44±7.51	0.795	0.428
性别[n(%)]	男	46(57.50)	50(62.50)	0.417	0.519
	女	34(42.50)	30(37.50)		
病程(年)		6.02±0.98	6.15±1.12	0.781	0.436
BMI(kg/m^2)		25.43±1.66	25.19±1.50	0.959	0.339
代谢指标	HbAlc(%)	8.69±2.37	9.05±2.40	0.955	0.341
	TG(mmol/L)	1.96±0.52	2.04±0.59	0.910	0.364
	TC(mmol/L)	3.15±0.45	3.17±0.41	0.294	0.769
	HDL-C(mmol/L)	1.24±0.36	1.27±0.29	0.580	0.562
	LDL-C(mmol/L)	3.99±0.58	4.02±0.71	0.293	0.770

1.2　治疗方法

血脂康组给予血脂康胶囊(Z10950029,北京北大维信生物科技有限公司)治疗,0.6 g/次,2次/日,连续服用12周。联合组在血脂康组基础上给予消渴痹足浴方治疗,消渴痹足浴方包括鸡血藤、当归各20 g,红花、肉桂、桃仁各15 g,加水2 L熬煮25 min加温水约3.5 L后开始足浴25 min(足浴过程中控制药液温度在38~40℃之间),1次/日,连续治疗12周。

1.3　观察指标

1.3.1　疗效[9]

疗程结束后相关临床症状消失,神经传导速度(Nerve conduction velocity, NCV)提升超过5 m/s、反射恢复正常为显效;与治疗前相比,临床症状有所改善,NCV提升但未超过5 m/s为有效;临床症状较治疗前无改善或有加重情况、NCV无改善为无效。治疗有效率=1-无效数/总数×100%。

1.3.2　中医证候积分[10]

主症包括四肢感觉减退、四肢发凉、四肢疼痛,分值有0、2、4、6分,次症包括头晕、神疲懒语、腰膝酸软、肢体困重,分值有0、1、2、3分,计算各积分综合为最终总分。

1.3.3　外周血NLRP3炎症小体表达

mRNA表达:于治疗前与治疗12周后,分别采集3~5 mL患者空腹静脉血,使用购自武汉赛维尔生物科技有限公司的试剂盒(货号19771-1-AP,Proteintech,USA)对患者外周血总RNA进行提取后将总RNA反转录为cDNA,对cDNA中的NLRP3表达水平进行检测并在PCR仪中使用特异性引物完成反应,引物序列(5′-3′)为F-CGTGAGTCCCATTAAGATGGAGT(上游)、R-CCCGACAGTGGATATAGAACAGA(下游)。扩增程序:95℃预变性5 min,95℃ 15 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s,40次循环。以10倍梯度稀释的cDNA作为标准品,所有样本重复测3次取平均值。以GAPDH为内参,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算Caspase-1、ACS、NLRP3的mRNA表达水平。

蛋白表达:取淋巴细胞分离液分离出的单个核细胞,在培养液中加入1 μL/mL的LPS,6小时后再加入5 mmol/L的ATP,1小时后离心去掉培养液并加入新的培养液进行培养,48小时后收集细胞对蛋白进行提取并采用Western blot法对Caspase-1、ACS、NLRP3的蛋白表达进行检测。

1.3.4　DPN改善情况

采用Toronto临床评估系统(toronto clinical scoring system, TCSS)评分[11]对患者病变情况进行评估,该评分包括感觉(触压、位置、疼痛、镇痛、温度)、反射(膝反射、踝反射)、症状(上肢症状、麻木、刺痛、共济失调、灼烧感、刀割样疼痛)3个维度,总分为0~19分,分数越高病变程度越高。

1.3.5 神经功能

在室温为22~26℃的环境下采用海燕NDI-097肌电图诱发电位仪检测患者腓总神经及正中神经的感觉NCV(sensory nerve conduction velocity,SCV)及运动NCV(motor nerve conduction velocity,MCV),传导速度越快表明神经功能越好[12]。

1.3.6 不良反应

统计两组患者治疗期间不良反应:失眠、皮疹、恶心呕吐发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 28.0.1.1软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间及组内两两比较分别采用独立样本t检验、配对样本t检验;计数资料以n(%)表示,组间比较采用χ^2检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

联合组治疗有效率高于血脂康组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
血脂康组	80	27(33.75)	39(48.75)	14(17.50)	66(82.50)
联合组	80	42(52.50)	33(41.25)	5(6.25)	75(93.75)
χ^2值					4.838
P值					0.028

2.2 两组中医证候积分比较

两组治疗后中医证候积分总分均减少,且联合组低于血脂康组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 两组外周血NLRP3炎症小体表达水平比较

两组治疗后外周血NLRP3炎症小体mRNA及蛋白表达水平均较治疗前下降,且联合组较血脂康组低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组TCSS评分比较

两组治疗后TCSS评分均较治疗前下降,且联合组TCSS评分为(4.03±1.07)分低于血脂康组的(6.28±1.43)分,差异有统计学意义(t=11.268,P<0.05)。

表3 两组中医证候积分比较[($\bar{x}\pm s$),分]

组别	n	治疗前	治疗后
血脂康组	80	19.71±3.25	8.36±1.95[a]
联合组	80	20.16±3.03	5.93±1.20[a]
t值		0.906	9.493
P值		0.366	<0.001

注:与同组治疗前比较,[a]P<0.05。

2.5 两组神经传导速度比较

两组治疗后腓总神经与正中神经的SCV、MCV均上升,且联合组高于血脂康组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

2.6 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	分级	失眠	皮疹	恶心呕吐	总发生率
血脂康组	80	1级	1(1.25)	0(0.00)	2(2.50)	3(3.75)
		2级	0(0.00)	0(0.00)	1(1.25)	1(1.25)
联合组	80	1级	1(1.25)	3(3.75)	1(1.25)	5(6.25)
		2级	0(0.00)	1(1.25)	0(0.00)	1(1.25)
χ^2值						0.427
P值						0.514

3 讨论

DPN的发病率在所有糖尿病患者中占比60%~90%[13]。中医治疗靶点及途径多,通过辨证治疗,可充分发挥优势。血瘀为DPN的主要致病因素,因此本研究针对寒凝血瘀型DPN进行治疗。

血脂康胶囊由红曲发酵而成,含有少量的他汀类物质,除基本的调脂作用外,还能抗氧化应激、舒张血管[14]。但单一服用血脂康胶囊药效难以达到下肢远端经络,朱春梅[15]等

表4 两组外周血NLRP3炎症小体表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Caspase-1 mRNA表达		ACS mRNA表达		NLRP3 mRNA表达		Caspase-1蛋白表达		ACS蛋白表达		NLRP3蛋白表达	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血脂康组	80	0.99±0.15	0.94±0.11[a]	1.01±0.16	0.88±0.19[a]	1.02±0.16	0.96±0.12[a]	0.97±0.18	0.89±0.13[a]	0.99±0.21	0.79±0.20[a]	1.00±0.22	0.88±0.23[a]
联合组	80	1.02±0.17	0.76±0.15[a]	1.04±0.20	0.69±0.16[a]	1.05±0.11	0.83±0.18[a]	1.01±0.14	0.68±0.17[ab]	1.02±0.18	0.65±0.14[ab]	0.98±0.16	0.76±0.20[ab]
t值		1.184	8.655	1.048	6.842	1.382	5.375	1.569	8.777	0.970	5.129	0.658	3.521
P值		0.238	<0.001	0.296	<0.001	0.169	<0.001	0.119	<0.001	0.333	<0.001	0.5112	0.001

注:与同组治疗前比较,[a]P<0.05;组间比较,[b]P<0.05(经校正后仍显著)。

表5 两组神经传导速度比较($\bar{x}\pm s$,m/s)

组别	n	腓总神经SCV		正中神经SCV		腓总神经MCV		正中神经MCV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血脂康组	80	38.22±4.32	41.35±4.16[a]	42.86±5.03	46.28±4.33[a]	36.98±5.25	39.99±4.13[a]	39.76±5.32	42.02±5.56[a]
联合组	80	38.06±4.09	44.00±3.78[ab]	43.12±4.92	49.70±4.52[ab]	37.12±4.61	42.42±4.56[ab]	41.15±5.08	44.69±5.30[ab]
t值		0.241	4.217	0.331	4.887	0.179	3.533	1.690	3.109
P值		0.810	<0.001	0.742	<0.001	0.858	0.001	0.093	0.002

注:与同组治疗前比较,[a]P<0.05;组间比较,[b]P<0.05(经校正后仍显著)。

将其与西药进行联合后患者症状获显著改善。本研究将其与消渴痹足浴方联合同样显示疗效良好。消渴痹足浴方中红花、桃仁分别发挥活血化瘀、止痛祛风的效果，肉桂具有温经止痛之效，鸡血藤可疏通经络、行血补血，多方药物合用共奏温通经脉、祛瘀止痛、疏通经络之功[16]。加之足浴的应用，药物在温热效应的作用下刺激下肢血管扩张，促进血液循环、濡养神经，因此疗效提升且症状显著改善。

一项分子生物学研究表明，炎症反应参与DPN的发生发展过程，而NLRP3炎症小体为调控炎症反应的重要物质[17]。本研究结果提示，联合治疗可显著下调NLRP3炎症小体mRNA及蛋白表达水平。NLRP3炎症小体高表达的原因之一即氧化应激反应的发生，血脂康胶囊通过氨基酸、不饱和脂肪酸等成分对氧化应激反应进行抑制，下调NLRP3炎症小体水平。此外，血脂康胶囊中的有他汀类成分可通过抑制炎症信号通路间接下调NLRP3炎症小体表达水平。消渴痹足浴方通过足浴的方式使皮肤吸收药物，调节免疫功能、降低炎症反应，间接下调NLRP3炎症小体表达水平。消渴痹足浴方中的红花，其主要化学成分包括红花黄色素、红花醌苷等，可抑制炎性细胞的聚集与活化，缓解炎症反应，发挥扩张周围血管、抗炎之效。现代药理学研究表明，桃仁中的苦杏仁苷以及当归中的阿魏酸等同样具有抗炎、改善微循环的效果[18]。经足浴被吸收，药物于下肢局部发挥作用，形成经皮吸收-抗氧化/抗炎-神经修复的路径，弥补了口服药物无法于远端神经达到有效浓度的不足。本研究结果还显示，联合治疗具有良好的神经功能改善效果，联合应用共同促进了神经阻滞的修复以及血供情况的改善。

综上所述，消渴痹足浴方联合血脂康胶囊可提升DPN患者疗效、下调NLRP3炎症小体表达水平以及改善神经功能，值得临床推广。

参考文献

[1] 任大斌，张义松，郭义君，等. 糖尿病(四肢)周围神经病变松解术治疗现状及研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2024，18(3)：93-96.

[2] Jang HN，Oh TJ. Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. Diabetes Metab J，2023，47(6)：743-756.

[3] El-Haggar SM，Hafez YM，El Sharkawy AM，et al. Effect of empagliflozin in peripheral diabetic neuropathy of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Med Clin (Barc)，2024，163(2)：53-61.

[4] Mizukami H. Pathological evaluation of the pathogenesis of diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy[J]. Pathol Int，2024，74(8)：438-453.

[5] 李一卓，闫奎坡，闫海峰，等. 血脂康胶囊对NAFLD小鼠肝脏损伤及NF-κB/GSDMD信号通路的影响[J]. 时珍国医国药，2025，36(4)：658-665.

[6] Zhang J，Liu X，Wan C，et al. NLRP3 inflammasome mediates M1 macrophage polarization and IL-1β production in inflammatory root resorption[J]. J Clin Periodontol，2020，47(4)：451-460.

[7] 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.

[8] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(6)：540-557.

[9] 衡先培. 糖尿病性神经病变诊断与治疗[M]. 北京：人民卫生出版社，2002：49-52.

[10] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J]. 中医杂志，2017，58(7)：625-630.

[11] van Oorschot R，Hansen M，Koornneef JM，et al. Molecular mechanisms of bleeding disorderassociated GFI1BQ287* mutation and its affected pathways in megakaryocytes and platelets[J]. Haematologica，2019，104(7)1460-1472.

[12] 邹晨晨，郑苏，王晨彤，等. 糖尿病肾病合并糖尿病周围神经病变患者血清C肽水平及其与肾功能、神经传导速度的相关性[J]. 广西医学，2023，45(2)：138-141.

[13] Hossain MJ，Kendig MD，Letton ME，et al. Peripheral Neuropathy Phenotyping in Rat Models of Type 2 Diabetes Mellitus：Evaluating Uptake of the Neurodiab Guidelines and Identifying Future Directions[J]. Diabetes Metab J，2022，46(2)：198-221.

[14] 亓明，宋泽，白云清. 血脂康胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗颈动脉斑块患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(10)：1381-1384.

[15] 朱春梅，于瑞华，郑娜娜，等. 血脂康胶囊联合依帕司他对糖尿病周围神经病变的疗效及安全性研究[J]. 实用临床医药杂志，2023，27(20)：127-130.

[16] 张征宇，陈礼平，吴静，等. 消渴痹足浴方联合西洛他唑片治疗寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志，2022，37(3)：1837-1840.

[17] Panou T，Gouveri E，Popovic DS，et al. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy：New Lessons from Experimental Studies and Clinical Implications[J]. Diabetes Ther，2025，16(3)：371-411.

[18] 张妍妍，韦建华，卢澄生，等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊，2022，40(1)：234-241.

(上接第1707页)

[11] 向俊馨，李小利，刘莹，等. 替雷利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇/奈达铂治疗晚期肺鳞癌病人的近期疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报，2024，49(3)：302-306.

[12] 王瑾琳，张颖杰，郭锐. 血清CCL20，β_(2)-MG与乳腺癌患者术后复发转移及预后的关系[J]. 实用癌症杂志，2024，39(4)：667-670.

[13] 彭湃，潘琼，闫晓倩. 血清乳酸脱氢酶，β_(2)-微球蛋白及铁蛋白水平与侵袭性B细胞淋巴瘤患者预后的关系[J]. 癌症进展，2024，22(2)：219-221.

[14] 董长鸿，封岩，江艳婷，等. 外周血T淋巴细胞亚群与接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. 肿瘤防治研究，2024，51(3)：185-190.

[15] 程雅茹，刘黎明. NLR及MLR对替雷利珠单抗联合TP治疗NSCLC疗效的预测价值[J]. 安徽医学，2023，44(12)：1472-1477.

·论 著·

尿NAGL、Kim-1及nephrin对足月窒息新生儿急性肾损伤的预测价值

姜燕[1] 任荣[1] 叶晖[2] 胡淑丽[1*]

［摘 要］ **目的** 探究尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NAGL)、肾损伤分子-1(Kim-1)及nephrin在足月窒息新生儿发生急性肾损伤中的应用价值。**方法** 分析2020年1月至2023年12月宝鸡市妇幼保健院收治的103例足月窒息新生儿临床资料,根据患儿是否发生急性肾损伤进行分组,将发生急性肾损伤设为观察组(n=71),未发生急性肾损伤的新生儿设为对照组(n=32)。比较两组患儿的尿NAGL、Kim-1、nephrin水平差异,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析尿NAGL、Kim-1、nephrin对足月窒息新生儿发生急性肾损伤的预测效能。将观察组患儿根据预后结局进行分组,将预后良好的患儿纳入良好组(n=35),将预后不佳的患儿纳入不良组(n=36),比较不同预后结局患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平差异,使用ROC曲线分析尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤预后的预测效能。**结果** 观察组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);ROC曲线结果显示,尿NAGL、Kim-1、nephrin对足月窒息新生儿发生急性肾损伤的AUC分别为0.989、0.750、0.748(P<0.05);良好组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin均低于不良组患儿,差异有统计学意义(P<0.05);ROC曲线结果显示,尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤新生儿预后的AUC分别为0.937、0.666、0.711(P<0.05)。**结论** 尿NAGL、Kim-1、nephrin水平可用于诊断足月窒息新生儿是否发生急性肾损伤,且能预测患儿预后结局。

［关键词］ 新生儿;急性肾损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;肾损伤分子-1;nephrin

Predictive value of urinary NAGL, Kim-1 and nephrin on acute kidney injury in full-term asphyxiated neonates

JIANG Yan[1], REN Rong[1], YE Hui[2], HU Shuli[1*]

(1. Department of Neonatology, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji, Shaanxi, China, 721000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji, Shaanxi, China, 721000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the application value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL), kidney injury molecule-1 (Kim-1) and nephrin on the occurrence of acute kidney injury in full-term asphyxiated neonates. **Methods** The clinical data of 103 full-term neonates with asphyxia admitted to Baoji Maternal and Child Health Hospital from January 2020 to December 2023 were retrospectively analyzed. The children were grouped according to whether they had acute kidney injury. The neonates with acute kidney injury were placed in the observation group (n=71), while those without acute kidney injury were classified as the control group(n=32). Differences in levels of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin were compared between the groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive efficiency of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin on acute kidney injury in full-term neonates with asphyxia. The children in the observation group were further grouped by prognosis outcomes. Those with a good prognosis were included in the good group(n=35), while those with poor prognosis were enrolled in the poor group(n=36). The levels of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin were compared among children with different prognosis outcomes. ROC curves were performed to analyze the predictive efficiency of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin levels on the

基金项目:宝鸡市科研计划立项课题(2023-067)

作者单位:1. 宝鸡市妇幼保健院 新生儿科,陕西,宝鸡 721000
2. 宝鸡市中医医院 妇产科,陕西,宝鸡 721000
*通信作者:胡淑丽, E-mail:18991739021@163.com

prognosis of acute kidney injury. **Results**　The levels of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences (P<0.05). The ROC curve showed that the AUCs of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin for acute kidney injury in full-term neonates with asphyxia were 0.989, 0.750 and 0.748, respectively (P<0.05). The urinary NAGL, Kim-1, and nephrin levels in the good group were lower than those in the poor group, with statistically significant differences (P<0.05). The ROC curve revealed that the AUCs of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin for the prognosis of neonates with acute kidney injury were 0.937, 0.666, and 0.711 (P<0.05). **Conclusion**　The levels of urinary NAGL, Kim-1, and nephrin can be used to diagnose whether acute kidney injury occurs in full-term neonates with asphyxia and can predict the prognosis of children.

［**KEY WORDS**］ Neonates; Acute kidney injury; NAGL; Kim-1; nephrin

新生儿窒息是产前、分娩过程等各种因素导致的新生儿出生后无法进行正常呼吸引起的低血氧症、高碳酸血症、代谢性酸中毒等病理生理改变，而新生儿窒息会引发因窒息缺氧导致的多脏器损害，最终可导致新生儿伤亡或残疾[1-2]。新生儿窒息造成的多脏器损害中肾损伤多见，其发生率在56%左右，但窒息新生儿发生急性肾损伤后症状可能表现为少尿、无尿、蛋白尿等，部分新生儿甚至会发生非少尿型肾功能衰竭，临床多采用血清尿素氮、肌酐等肾功能指标进行诊断，但新生儿出生后72 h内血肌酐的水平体现的是新生儿母亲的血肌酐水平，故导致窒息新生儿诊断急性肾损伤存在一定难度[3-4]。因此，临床需求更稳定、不受母亲影响的新生儿急性肾损伤诊断指标。有研究认为，在窒息新生儿发生急性肾损伤的过程中，肾小管可能早于肾小球受到损害[5]。因此，可从肾小管、肾小球等方面探寻相关生化指标。本文旨在探究尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NAGL）、肾损伤分子-1（Kim-1）及nephrin对足月窒息新生儿发生急性肾损伤的预测价值，现报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象

分析2020年1月至2023年12月收治的103例足月窒息新生儿临床资料。根据患儿是否发生急性肾损伤[5]进行分组，将发生急性肾损伤设为观察组（n=71），未发生急性肾损伤的新生儿设为对照组（n=32）。患儿中男性56例，女性47例，平均体重为（3320.4±450.7）g，平均胎龄（39.6±0.3）周，日龄均在出生后6h内。本研究经医院医学伦理委员会批准（2024016）。按照公式N=（Uα·σ/δ）2，其中U为检验水准α对应的U值，σ为总体标准差，δ为容许误差，按照预实验得出σ=2，取α=0.05，δ=0.1，计算得出样本量N为79，考虑15%的失访率及抽样误差，本研究最终纳入患者103例。

纳入标准　①符合新生儿窒息[6]标准者；②单胎、足月新生儿；③患儿均可采集脑脊液进行检测研究相关指标；④临床资料完整者。排除标准　①体质量<2 000 g者；②早产者；③合并先天性重要脏器畸形者；④合并先天性肾脏畸形或遗传代谢性疾病者；⑤合并感染性疾病者；⑥合并孕妇妊娠期间肾功能异常者；⑦孕妇妊娠期间或新生儿使用肾毒性药物者；⑧入院日龄>24 h者。

1.2　研究方法

1.2.1　标本采集及检测方法

采集新生儿24 h内尿液5 mL，在半径15 cm、1 500 rpm的条件下离心5 min，取上清液分为三份，分别使用酶联免疫吸附法检测尿NAGL、Kim-1、nephrin水平。试剂盒购自保定长城临床试剂有限公司和上海希美化学有限公司。

1.2.2　急性肾损伤诊断方法

窒息新生儿急性肾损伤诊断标准[7]如下：出现持续6 h以上的尿量<0.5 mL/（kg·h）；在48 h内血肌酐升高≥0.3 mg/dL（26.5 μmol/L）或7 d内升至基线水平的1.5倍以上。

1.2.3　观察指标

将观察组患儿根据预后结局进行分组，预后结局从患儿的肾功能恢复情况、是否出现严重并发症、生长发育指标是否正常等方面综合判断，如肾功能指标恢复正常、未出现严重并发症且生长发育正常则可认为预后良组（n=35），将预后不佳的患儿纳入不良组（n=36），比较不同预后结局患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平差异，使用ROC曲线分析尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤新生儿预后的预测效能。

1.2.4　质量控制方法

本研究参与人员在研究开始前均进行培训，熟悉操作，相关操作按照规范进行。数据采用双人录入，并由专人对数据进行监控、校准、核实，保障录入数据与原始数据的一致性。

1.3　统计学方法

采用软件SPSS 26.0进行数据统计。计数资料以n（%）表示，采用卡方检验。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用t检验进行统计学处理，使用ROC曲线判断尿NAGL、Kim-1、nephrin水平在诊断及预后判断中的应用价值，P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　观察组与对照组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin比较

观察组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平均高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

2.2　尿NAGL、Kim-1、nephrin对足月窒息新生儿发生急性肾损伤的预测效能

ROC曲线结果显示，尿NAGL、Kim-1、nephrin对足月窒息新生儿发生急性肾损伤的AUC分别为0.989、0.750、0.748（P<0.05）。见表2、图1。

表1 观察组与对照组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NAGL（μg/L）	Kim-1（ng/mol）	nephrin（pg/mL）
观察组	71	114.34±17.29	4.19±0.86	0.52±0.18
对照组	32	68.19±12.20	3.27±0.96	0.36±0.16
t值		13.630	4.845	4.316
P值		0.000	0.000	0.000

表2 尿NAGL、Kim-1、nephrin对足月窒息新生儿发生急性肾损伤的预测效能

指标	最佳预测临界点	AUC	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	P值
NAGL	90.99	0.989	0.945~1.000	94.37	96.87	0.001
Kim-1	4.21	0.750	0.655~0.830	49.30	87.50	0.025
nephrin	0.42	0.748	0.653~0.829	57.61	75.00	0.039

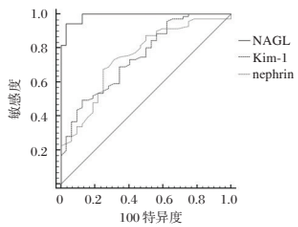


图1 ROC曲线

2.3 不同预后结局患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin比较

良好组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin均低于不良组患儿，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3 不同预后结局患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NAGL（μg/L）	Kim-1（ng/mol）	nephrin（pg/mL）
良好组	35	101.64±9.35	3.93±0.84	0.46±0.17
不良组	36	126.69±13.95	4.44±0.81	0.58±0.17
t值		8.862	2.604	2.974
P值		0.000	0.011	0.004

2.4 尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤新生儿预后的预测效能

ROC曲线结果显示，尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤新生儿预后的AUC分别为0.937、0.666、0.711（P<0.05）。见表4、图2。

表4 尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤新生儿预后的预测效能

指标	最佳预测临界点	AUC	95% *CL*	敏感度（%）	特异度（%）	P值
NAGL	109.16	0.937	0.853~0.981	91.67	85.71	0.008
Kim-1	3.90	0.666	0.544~0.773	77.78	54.29	0.042
nephrin	0.50	0.711	0.591~0.813	69.44	68.57	0.017

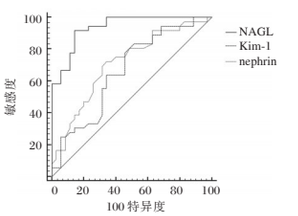


图2 尿NAGL、Kim-1、nephrin水平对急性肾损伤新生儿预后的预测效能的ROC曲线

3 讨论

新生儿窒息是导致新生儿死亡或伤残的原因之一，大多数患儿在发生窒息后会导致自身脏器功能损伤，其中又以肾损伤为主，急性肾损伤不仅会导致新生患儿死亡，还会导致患儿机械通气及重症监护室时间延长[8]。为保障新生儿的生命安全，对急性肾损伤患儿进行早期干预，防止病情恶化，故对窒息新生儿是否发生急性肾损伤的及时诊断显得尤为重要。血肌酐水平是用于诊断急性肾脏损害的主要依据，但血肌酐的变化落后于肾功能的改变，且新生儿刚出生的3 d内，血肌酐反映的是新生儿妈妈的肾功能情况，无法用于诊断新生儿是否发生早期肾脏损害。因此，近年来的研究主要集中于寻找敏感、特异的早期急性肾损害诊断指标。

肾损伤后部分物质经尿排出，使尿液检测标志物辅助诊断窒息新生儿急性肾损害具备可能。新生儿窒息致肾血流减少，因其生理特点，肾脏对缺氧敏感，肾小管首当其冲。NAGL由活化中性粒细胞分泌，调节酶活性，正常肾组织低表达，损伤后在受损肾小管高表达以修复上皮细胞[9]。Kim-1为肾小管上皮细胞跨膜糖蛋白，正常不表达，肾损伤后在近段肾小管上皮表达，脱落后入尿增强吞噬[10]。nephrin维持肾小球滤过膜通透性，防蛋白滤出等，肾受损时表达降低致祖细胞剥落、蛋白尿[11]。本研究结果显示，观察组患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平均高于对照组，推测原因可能与观察组患儿因急性肾损伤导致。本研究ROC曲线提示其最有助于足月窒息新生儿的急性肾损伤早期诊断。此前胡应苏等[12]有研究证实，尿NGAL和KIM-1对早产儿急性肾损伤有早期诊断作用，本研究结果同样证实了尿NGAL和KIM-1对急性肾损伤的早期诊断价值，但与其研究对象存在差异。推测可能是，当新生儿发生窒息后，肾血流量会因机体血流量重新分配而降低，新生儿肾脏对缺氧极为敏感，肾小管首当其冲受到影响。NAGL由活化的中性粒细胞分泌，在正常肾脏组织中低表达，肾缺血或肾毒性损坏时，受损肾小管会高表达NAGL，其能促进肾小管上皮细胞修复，此时尿液中NAGL水平升高，可反映肾小管损伤情况。Kim-1在正常情况下几乎不表达，肾损伤发生后，在近段肾小管上皮细胞表达并脱落后进入尿液，增强吞噬作用，尿液中Kim-1水平上升，意味着肾小管出现损伤。nephrin维持肾小球滤过膜屏障的通透性，肾功能受损时，nephrin表达降低，导致祖细胞剥落，出现蛋白尿，尿液中nephrin水平变化也能提示肾脏损伤[13]。

本研究与朱道谋等[14]研究证实，早期AKI患儿表现为早期血清和尿NGAL、KIM-1水平升高，且检测尿NGAL对于AKI的预警效能更高。与本研究结果相符，推测原因可能在于：当新生儿发生急性肾损伤后，肾脏功能受损，不同程度的损伤会导致这些标志物释放量不同。尿NAGL预测效能高，是因为其作为肾小管损伤的敏感标志物，在肾损伤时大量释放入尿。损伤程度轻、预后良好的患儿，肾小管修复较好，NAGL释放减少，所以尿中含量低；而预后不良的患

（下转第1718页）

·论　著·

产时发热孕妇NLR、CRP、PCT及新生儿脐血NLR对急性绒毛膜羊膜炎的诊断价值

车向前*　董黎淑　崔容利

［摘　要］ **目的**　探讨产时发热孕妇中性粒细胞/淋巴细胞（NLR）、C反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）及新生儿脐血NLR对急性绒毛膜羊膜炎（CAM）的诊断价值。**方法**　选取2023年11月至2024年5月泸州市妇幼保健院收治的98例产时发热孕妇为研究对象，根据组织学诊断结果是否合并CAM分为感染组（n=20）和未感染组（n=78），对比两组孕妇一般资料、孕妇外周血NLR、CRP、PCT及新生儿脐血绒毛膜羊膜炎NLR；按照CAM分级标准将感染组分为低级组（n=6）、中级组（n=10）和高级组（n=4），对比三组孕妇外周血NLR、CRP、PCT及新生儿脐血NLR；采用受试者工作曲线（ROC）分析孕妇外周血NLR、CRP、PCT及新生儿脐血NLR对急性CAM的预测价值。**结果**　两组年龄、分娩孕周、身高体重指数、产妇体温、新生儿体重等一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05）。感染组孕妇外周血NLR、PCT水平及脐血NLR均高于未感染组，CRP低于未感染组，差异有统计学意义（P<0.05）。孕妇外周血NLR、CRP、PCT及脐血NLR均：低级组<中级组<高级组，差异均有统计学意义（P<0.05）。孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR联合诊断急性绒毛膜羊膜炎CAM的曲线下面积（AUC）为0.978，高于单独诊断（0.797）；联合诊断灵敏度、特异度分别为92.50%、96.61%，均高于各指标单独诊断。**结论**　孕妇外周血NLR、PCT水平和脐血NLR升高、CRP浓度降低可提示产时发热孕妇有发生急性绒毛膜羊膜炎CAM的风险，且联合检测具有较高的诊断价值。

［关键词］ 发热；中性粒细胞/淋巴细胞；C反应蛋白；降钙素原；脐血；急性绒毛膜羊膜炎

Diagnostic value of NLR, CRP and PCT in pregnant women with intrapartum fever and NLR in neonatal umbilical cord blood for acute chorioamnionitis

CHE Xiangqian*, DONG Lishu, CUI Rongli
(Department of Obstetrics, Luzhou Maternal and Child Health Hospital (Luzhou Second People's Hospital), Luzhou, Sichuan, China, 646132)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To investigate the diagnostic value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and neonatal umbilical cord blood NLR on acute chorioamnionitis (CAM) in pregnant women with intrapartum fever. **Methods**　A total of 98 pregnant women with intrapartum fever were admitted to Luzhou Maternal and Child Health Hospital from November 2023 to May 2024 and were selected as study subjects. They were divided into an infection group (n=20) and a non-infection group (n=78) based on the presence of concurrent CAM detected by histological diagnosis. The general data of the pregnant women, the levels of NLR, CRP, and PCT in their peripheral blood, and NLR in umbilical cord blood of neonates were compared between both groups. Using a CAM grading standard, patients in the infection group were further classified into low-grade group (n=6), intermediate-grade group (n=10) and high-grade group (n=4). The levels of peripheral blood NLR, CRP, and PCT in pregnant women and neonatal umbilical cord blood NLR, were compared among the three groups. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was conducted to determine the predictive value of peripheral blood NLR, CRP, and PCT, and neonatal umbilical cord blood NLR on acute CAM. **Results**　There were no statistical differences in general data such as age, gestational age, height, body mass index, maternal body temperature and neonatal weight between the two groups (P>0.05). The levels of peripheral blood NLR and PCT and umbilical cord blood NLR in the infection group were higher than those in the non-infection group while the level of CRP was lower than that in the non-in-

基金项目：四川省妇幼医学科技创新课题（21FX019）
作者单位：泸州市妇幼保健院（泸州市第二人民医院）产科，四川，泸州 646132
*通信作者：车向前，E-mail：chexq02@163.com

fection group, with statistical differences (P<0.05). The peripheral blood NLR, CRP, and PCT and umbilical cord blood NLR of pregnant women were expressed as low-grade group <intermediate-grade group <high-grade group, with statistical differences (P<0.05). The area under the curve (AUC) of the combination of peripheral blood NLR, CRP, and PCT and umbilical cord blood NLR in the diagnosis of acute CAM was 0.978, which was higher than that umbilical cord blood. The sensitivity and specificity of the combined diagnosis were 92.50% and 96.61%, which were higher than those of single diagnosis. **Conclusion** An increase in NLR and PCT in peripheral blood, along with NLR in umbilical cord blood, and a decrease in CRP concentration, may suggest the risk of acute CAM in pregnant women experiencing intrapartum fever. The combined detection of these markers holds significant diagnostic value.

[**KEY WORDS**] Fever; NLR; CRP; PCT; Umbilical cord blood; CAM

发热是分娩过程中常见现象,应激反应、生产时着凉、脱水、硬膜外麻醉、环境温度升高等均可导致发热。现阶段,国际上多数研究将分娩时体温38℃及以上作为产时发热诊断标准[1]。绒毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis,CAM)是一种胎膜感染而引起的病症,易造成早产及损伤早产儿多脏器,也是导致产时发热的主要原因之一[2]。绒毛膜羊膜炎可导致孕妇、围产儿出现严重不良结局,尽早诊断、及时治疗尤为关键。国内外对炎症细胞与浸润程度、绒毛膜羊膜炎与早产儿发生宫内感染性肺炎均有深入且广泛的研究[3]。孕妇外周血、脐血采集便利、可信度高,可较好地反应宫腔感染情况[3]。中性粒细胞/淋巴细胞(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, RCT)均是临床常用的感染性疾病检测的重要标志物[4-5]。本研究旨在分析产时发热孕妇外周血NLR、CRP、PCT及新生儿脐血NLR对急性绒毛膜羊膜炎的预测价值。

1 资料与方法

一般资料 研究对象均来自2023年11月至2024年5月于泸州市妇幼保健院建卡及分娩的98例产时发热孕妇,采取横断面研究的方式收集病例资料。纳入标准:①宫颈扩张≥4 cm后体温升高(分娩期间间隔30 min两次测量体温37.5℃以上);②病例资料完整者。排除标准:①多胎妊娠;②孕周<28周;③合并宫腔以外感染;④胎儿结构、染色体异常;⑤胎盘病理学检查结果缺失。根据胎盘病理[6]检查结果将98例孕妇分为感染组(n=20)和未感染组(n=78),其中未感染组孕妇因分娩时用力过度(52例初产妇)、生产时出汗较多(初产妇产程较长)且未注意保暖导致体温升高。两组年龄、分娩孕周、身高体重指数、产妇体温、新生儿体重等一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。本研究所有患者均知情同意本研究,并经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集

收集所有孕妇年龄、分娩史、产前身高体重指数、怀孕方式、分娩孕周、妊娠并发症、胎膜破裂、分娩时最高温度、血常规、阴道分泌培养、产后胎盘病理结果、产妇状况等。

1.2.2 绒毛膜羊膜炎的诊断及分级标准

临床绒毛膜羊膜炎:(1)临床症状:①产前或产时每隔4 h体温连续2次≥37.5℃(腋温),排除其他感染存在;②母体心率相隔4 h连续2次>100次/min,排除有心脏病史;③持续胎心率基线抬高(>160次/min)而无其他原因;④阴道分泌物脓性或味臭;⑤子宫压痛。(2)实验室指标:①白细胞计数(White blood cell count, WBC)>12.5×10⁹/L,中性>80%;②血沉(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)>65 mm/h;③胎盘、羊水或脐血细菌培养阳性;④胎膜或胎盘病理学检查为炎性表现;以上出现其中任何两项或以上者诊断为临床绒毛膜羊膜炎,仅出现实验室指标异常,诊断为亚临床绒毛膜羊膜炎[7]。根据每高倍视野下中性粒细胞浸润数量获得绒毛膜羊膜炎患者中性粒细胞浸润深度[8],具体如下:①低级:浸润数量<10个/20高倍视野;②中级:10个≤浸润数量≤30个/20高倍视野;③高级:浸润数量>30个/20高倍视野。根据中性粒细胞浸润深度将感染组孕妇分为低级组(n=6)、中级组(n=10)和高级组(n=4)。

表1 两组一般资料比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

临床资料	感染组(n=20)	未感染组(n=78)	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	27.28±3.26	26.91±3.32	0.446	0.656
分娩孕周(周)	38.18±1.13	38.01±1.24	0.556	0.579
身高体重指数(kg/m²)	26.28±3.36	26.01±3.26	0.328	0.743
产妇体温(℃)	38.61±4.12	38.24±4.26	0.349	0.728
新生儿体重(kg)	3.28±0.38	3.41±0.62	0.894	0.374
Apgar评分5 min(分)	9.58±0.88	9.65±0.96	0.296	0.768
Apgar评分10 min(分)	9.79±1.03	9.85±1.12	0.217	0.829
生育史				
初产	18(90.00)	70(89.74)	0.001	0.973
经产	2(10.00)	8(10.26)		
阴道脓性分泌物	1(5.00)	1(1.28)	1.101	0.294
孕妇心动过速	4(20.00)	15(19.23)	0.006	0.938
胎儿心动过速	5(25.00)	20(25.64)	0.003	0.953

1.2.3 血清学指标水平检测

采集所有产时发热孕妇外周血5 mL,胎儿娩出后留取胎盘侧脐静脉血5 mL,均置于抗凝管中,3 000 r/min离心(离心半径10 cm)10 min后,分离上层清液。在全自动生化分析仪及配套试剂(CRP试剂盒:基蛋生物科技股份有限公司,Getein 1100;PCT试剂盒:上海羽哚生物科技有限公司,YDLC-16303)下,采用酶联免疫吸附法检测产妇外周血中CRP、PCT水平,计算产妇外周血及新生儿脐血NLR。中性粒细胞正常绝对值为(2.0~7.0)×10⁹/L,淋巴细胞正常绝对值

为(0.8~4)×10⁹/L[9]；NLR=中性粒细胞数/淋巴细胞数。孕妇CRP正常范围<47 mg/L；PCT正常范围<0.05 ng/mL[10]。

1.3　统计学方法

采用SPSS 22.00统计学软件分析数据。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；采用受试者工作曲线(ROC)评估诊断价值；以P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR比较

感染组孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平及脐血NLR均高于未感染组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2　两组孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	孕妇外周血			脐血
		NLR	CRP(ng/mL)	PCT(ng/mL)	NLR
感染组	20	5.09±0.78	10.42±1.69	0.10±0..04	4.45±0.63
非感染组	78	3.82±0.66	6.86.±0.98	0.04±0.05	3.76±0.50
t值		7.393	12.290	4.968	5.211
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2　绒毛膜羊膜炎不同分级患者血清学指标水平比较

孕妇外周血NLR、CRP、PCT及脐血NLR均：低级组<中级组<高级组，差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3　绒毛膜羊膜炎不同分级患者血清学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	孕妇外周血			脐血
		NLR	CRP(mg/L)	PCT(ng/dL)	NLR
低级组	6	4.69±0.58	7.89±1.14	0.05±0.01	3.89±0.61
中级组	10	5.06±0.36^{a}	9.62±1.47^{a}	0.10±0.02^{a}	4.16±0.59^{a}
高级组	4	5.77±0.31^{ab}	16.22±2.51^{ab}	0.18±0.04^{ab}	6.02±0.67^{ab}
F值		7.638	33.996	38.756	16.869
P值		0.004	<0.001	<0.001	0.046

注：与低级组比，^{a}P<0.05；与中级组比，^{b}P<0.05。

2.3　孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR对急性绒毛膜羊膜炎的诊断价值

孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR联合诊断急性CAM的曲线下面积(AUC)为0.978，高于NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR单独诊断(0.887、0.658、0.939、0.797)；联合诊断灵敏度、特异度分别为92.50、96.61，均高于各指标单独诊断。见表4、图1。

表4　孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR对急性绒毛膜羊膜炎的诊断价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95% *CI*	约登指数	截断值
孕妇血NLR	77.51	89.70	0.887	0.807~0.942	0.672	4.63(>)
孕妇血CRP	50.00	75.92	0.658	0.555~0.751	0.259	4.07(≤)
孕妇血PCT	82.50	96.61	0.939	0.872~0.977	0.791	10.87(>)
脐血NLR	85.03	62.17	0.797	0.704~0.872	0.471	3.84(>)
联合检测	92.50	96.61	0.978	0.925~0.997	0.891	

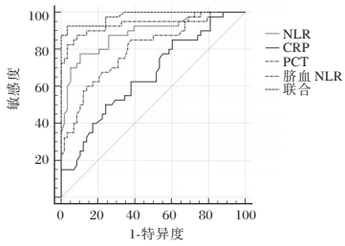


图1　ROC曲线

3　讨论

绒毛膜羊膜炎是由病原微生物入侵破裂的绒毛膜导致，可通过胎盘进行病理学检查确诊[11]。相关研究显示，绒毛膜羊膜炎感染可导致孕妇、新生儿短期、长期并发症风险增加，甚至恶化存在产时发热孕妇的母婴结局[12-13]。然而，大多数患者临床症状不典型常导致误诊或不能及时诊断。不借助胎盘病理情况下，难以在产前评估绒毛膜羊膜炎的存在，延误治疗。临床常给予产时发热孕妇抗生素治疗或手术干预，母体炎症性发热可导致新生儿脑损伤，儿童后期表现为脑瘫、脑病、学习障碍等。

本研究结果显示：感染组孕妇外周血NLR、PCT水平及脐血NLR均高于未感染组，CRP低于未感染组，这表明绒毛膜羊膜炎感染可促进炎性因子水平表达。提示妊娠过程中应加强对孕妇临床表现、感染指标变化的重视，已经出现绒毛膜羊膜炎的应积极干预，以减少组织型绒毛膜羊膜炎的发生，从而降低围产期并发症发生率。绒毛膜羊膜炎感染后使得机体产生免疫应答，促进炎性因子水平释放进入孕妇外周血、脐血及羊水中。CRP可反映宫内感染程度，但其无法通过胎盘传递至胎儿，仅当新生儿感染时表现为水平升高[14]。PCT通过蛋白水解酶裂解呈降钙素而具有活性，正常人体中PCT浓度很低，当机体出现急性感染或炎性反应时其表达水平异常升高[15]。研究表明，PCT对母亲绒毛膜羊膜炎的早产儿具有重要意义[16]。NLR属于炎症生物标志物，可准确反映机体免疫系统状态，密切参与炎症疾病、免疫疾病、肿瘤等发生发展过程[17]。NLR可更好地反映机体不同炎症状态，易获得、检测快速，对细菌感染、病毒感染性疾病均适用。本文结果显示，三组间孕妇外周血NLR、PCT水平及脐血NLR比较差异均有统计学意义，且随着绒毛膜羊膜炎炎症进展，孕妇外周血NLR、CRP、PCT及脐血NLR均升高。

然而，单一指标检测的特异度较差。本研究将上述指标联合检测，结果显示：孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR联合诊断急性绒毛膜羊膜炎的AUC为0.978，高于NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR单独诊断(0.887、0.658、0.939、0.797)；且联合诊断灵敏度、特异度均高于各指标单独诊断。由此可见，孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR四者联合可更有效诊断急性绒毛膜羊膜炎，提示临床应加强对产时发热孕妇行NLR、CRP、PCT水平检测，尽早诊断出急性绒毛膜羊膜炎，并给予个性化干预、治疗，减少围产期并发症。

综上所述，孕妇外周血NLR、CRP、PCT水平和脐血NLR与急性绒毛膜羊膜炎发生发展关系密切，均可作为诊断急性绒毛膜羊膜炎发生的重要指标，且联合检测诊断价值较高。

参考文献

[1] 安闻生，蔺莉. 产时发热的影响因素[J]. 中华围产医学杂志，2024，27(5)：402-405.

[2] JANA MATULOVÁ, KACEROVSK M, H. HORNYCHOVÁ, et al. Acute Histological Chorioamnionitis and Birth Weight in Pregnancies With Preterm Prelabor Rupture of Membranes：A Retrospective Cohort Study[J]. Front Pharmacol, 2022, 4(13)：e861785.

[3] 余红波，符策岗，王俊杰. 绒毛膜羊膜炎的临床诊断及治疗进展[J]. 医学研究生学报，2019，32(1)：109-112.

[4] 冯兰兰，梁春梅，黄锟，等. 孕期和脐带血清砷水平及其与妊娠期高血压疾病关系[J]. 中国公共卫生，2019，35(5)：542-545.

[5] 顾洁，袁娇，王佳陪，等. 早产儿早期血清降钙素原与绒毛膜羊膜炎程度相关性分析[J]. 中国实用儿科杂志，2022，37(11)：840-845.

[6] 赵澄泉. 胎盘诊断病理学[M]. 北京科学技术出版社，2022：25-28.

[7] 香钰婷，陈锐聪，欧宜静，等. 未足月胎膜早破合并组织学绒毛膜羊膜炎的新型生物标志物研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2023，4(1)：123-126.

[8] REDLINE RW，RAVISHANKAR S，BAGBYC M，et al. Four major patterns of placental injury：a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus[J]. Mod Pathol，2021，34(6)：1074-1092.

[9] 郑文新，沈丹华，郭东辉. 妇产科病理学 第2版（全2册）妇产科[M]. 科学出版社，2021.

[10] 中华人民共和国卫生部发布. 中华人民共和国卫生行业标准[J]. 中华医院感染学杂志，2009，19(16)：插2-插4.

[11] 王倩，鲍雪，卢丹. 肿瘤坏死因子受体相关因子6，核转录因子-κB在未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎患者外周血和胎盘组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健，2020，35(9)：1729-1732.

[12] 刘丽恒，邹丽颖，米雪，等. 产时发热程度对母婴结局的影响研究[J]. 中国全科医学，2024，27(6)：699-703.

[13] 林楠，夏缘青，华人意. 产前发热的早产孕妇合并组织学绒毛膜羊膜炎的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健，2023，38(3)：488-492.

[14] 高艳杰，龚春桃，汪海霞，等. 血清β-HCG PCT CRP及分泌物GBS联合检查在预测胎膜早破孕妇并发绒毛膜羊膜炎及新生儿感染的临床价值[J]. 河北医学，2021，27(6)：930-934.

[15] 刘艳华，赵玲，杨志芬，等. Wip1，PCT和IL-6对未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的临床价值研究[J]. 实用妇产科杂志，2021，37(2)：127-132.

[16] 夏书琴，哈斯图雅，刘晓敏，等. 联合检测血清肾上腺髓质素前体和降钙素原及C反应蛋白对未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的早期诊断及病情评估价值[J]. 中国医药，2020，15(9)：1440-1443.

[17] 王颖，牛战琴. NLR联合CRP预测未足月胎膜早破并发急性绒毛膜羊膜炎价值研究[J]. 人民军医，2020，63(7)：690-692.

（上接第1714页）

儿，肾小管持续受损，NAGL持续高表达，尿中水平也高[15]。Kim-1和nephrin预测效能相对较低，Kim-1虽在肾损伤时表达增加，但可能受多种因素影响，特异性稍弱。

综上所述，是否发生急性肾损伤会影响足月窒息新生儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平，且经ROC分析尿NAGL、Kim-1、nephrin可用于诊断足月窒息新生儿是否发生急性肾损伤，且不同预后结局的患儿尿NAGL、Kim-1、nephrin水平存在显著差异，其中经ROC分析尿NAGL对患儿预后结局的预测效能最高。

参考文献

[1] 郭红华，桂纯宽. 血清泛素羧基末端水解酶-L 1和神经胶质原纤维酸性蛋白水平在新生儿窒息后脑损伤中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健，2021，36(16)：3752-3754.

[2] 邹曼玉，况雪静. 新生儿窒息流行病学调查及围产期高危因素分析[J]. 实用预防医学，2023，30(6)：718-721.

[3] 孟宪坤，徐玉玲，董嘉良. 尿mAlb/Cr预测新生儿急性肾损伤的临床价值研究[J]. 重庆医学，2020，49(16)：2732-2736.

[4] 郑冰冰，陈清. sCys-C对呼吸窘迫综合征早产儿急性肾损伤的诊断[J]. 中国妇幼健康研究，2020，31(5)：603-608.

[5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 连续性血液净化治疗新生儿急性肾损伤专家共识[J]. 中华儿科杂志，2021，59(4)：264-269.

[6] 刘小婧，吴红霞，祝立卷. 超声脐动脉S/D值联合胎心率监测对新生儿窒息的临床诊断分析[J]. 影像科学与光化学，2021，39(5)：711-715.

[7] 丁方睿，田秀英，郑军. 新生儿急性肾损伤诊断标准进展[J]. 中华新生儿科杂志，2021，36(4)：71-74.

[8] 鞠俊，常贺生，秦选光. 窒息新生儿窒息生后早期外周动脉血血气分析pH值与振幅整合脑功能的关系[J]. 临床和实验医学杂志，2022，21(11)：1204-1208.

[9] 胡广梅，蒋金良，丁睿. 急性肾损伤患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白动态变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志，2022，32(6)：735-737+746.

[10] 霍飞霞，朱国贞. 联合检测尿KIM-1及NGAL在特发性膜性肾病中的应用[J]. 中国临床研究，2021，34(9)：1185-1189.

[11] 李雯菁，王三凤，陈娇，等. 尿nephrin对危重新生儿急性肾损伤的早期预测价值[J]. 中华实用儿科临床杂志，2020，35(23)：1777-1780.

[12] 胡应苏，樊启红，卢宏柱. 尿NGAL和KIM-1在早期诊断早产儿急性肾损伤中的意义[J]. 中国妇幼保健，2020，35(1)：56-58.

[13] Watts AJB，Keller KH，Lerner G，et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology[J]. J Am Soc Nephrol. 2022，33(1)：238-252.

[14] 朱道谋，钟丽花，陈彩华. 血清和尿NGAL、KIM-1、CysC对晚发型败血症新生儿急性肾损伤的早期预警价值[J]. 东南大学学报（医学版），2021，40(2)：176-182.

[15] Mohamed T，Alexander R，Davidson B，et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Values in Preterm Neonates：A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Am J Perinatol，2025，42(5)：683-688.

·论　著·

PLR对老年断指再植患者术后血管危象发生的预测效能

赵海建[1]*　李中锋[1]　毛文豪[1]　路坦[2]

［摘　要］ **目的**　探讨血小板/淋巴细胞比值(PLR)对老年断指再植患者术后血管危象(VC)发生的预测效能。**方法**　选取2021年2月至2024年8月新乡医学院第一附属医院收治的158例老年断指再植患者作为本次研究对象,根据术后是否发生VC分为VC组(n=37)和非VC组(n=121)。采用全自动血液细胞分析仪检测血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(LYM),并计算二者比值(PLR=PLT/LYM);采用受试者工作特性(ROC)曲线评估PLT、LYM、PLR对老年断指再植患者术后VC的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析老年断指再植患者术后VC的影响因素。**结果**　VC组PLT、PLR高于非VC组,LYM低于非VC组,差异有统计学意义(P<0.05)。PLT、LYM、PLR预测老年断指再植患者术后VC的曲线下面积(AUC)(95%*CI*)分别为0.861(0.808~0.914)、0.756(0.698~0.804)、0.903(0.853~0.959),截断值分别为215.69×10^9、1.39×10^9、161.40,特异度分别为0.681、0.572、0.862,灵敏度分别为0.903、0.903、0.844。VC组年龄高于非VC组,糖尿病史、离断程度(完全)、受伤至入院时间≥6 h、离断平面(末节)、静脉修复(未吻合)、动脉修复(1根)所占比例均大于非VC组,差异有统计学意义(P<0.05)。多因素分析显示,受伤至入院时间≥6 h、离断平面(末节)、PLR≥161.40是老年断指再植患者术后VC的危险因素(OR>1,P<0.05)。**结论**　PLR升高与老年断指再植患者术后VC有关,PLR对患者术后VC具有较高的预测效能。

［关键词］ 血小板/淋巴细胞比值; 断指再植术; 老年人; 血管危象

The predictive efficacy of PLR for postoperative vascular crisis in elderly cases undergoing replantation of severed fingers

ZHAO Haijian[1]*, LI Zhongfeng[1], MAO Wenhao[1], LU Tan[2]
(1. Department of Orthopedic Surgery, 2. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, China, 453100)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To explore the predictive efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for postoperative vascular crisis (VC) in elderly cases undergoing replantation of severed fingers. **Methods**　A total of 158 elderly cases who underwent replantation of severed fingers in our hospital from February 2021 to August 2024 were selected as the research subjects. They were divided into VC group (n=37) and non-VC group (n=121) based on whether VC occurred after surgery. Platelet count (PLT) and lymphocyte count (LYM) were detected by an automatic blood cell analyzer, and the ratio of the two (PLR=PLT/LYM) was calculated. The predictive value of PLT, LYM, and PLR for postoperative VC in elderly cases undergoing replantation of severed fingers was evaluated by the ROC curve. The influencing factors of postoperative VC in elderly cases undergoing replantation of severed fingers were explored by multivariate Logistic stepwise regression. **Results**　The PLT and PLR of the VC group were higher than those of the non VC group, and the LYM was lower than that of the non VC group, with statistically significant differences (P<0.05). The area under the curve (AUC) (95% *CI*) of PLT, LYM, and PLR for predicting postoperative VC in elderly cases undergoing replantation of severed fingers were 0.861 (0.808~0.914), 0.756 (0.698~0.804), and 0.903 (0.853~0.959), respectively. The age of VC group was higher than that of non VC group, the history of diabetes, the degree of disconnection (complete), the time from injury to hospital admission ≥6 h, the proportion of disconnection plane (distal segment), venous repair (not anastomosed), and arterial repair (1 root) in VC group were higher than that in non VC group, and the difference was statistically significant (P<0.05). Multivariate analysis showed that the time from injury to ad-

基金项目:河南省高等学校重点科研计划项目(19A320003)
作者单位:1.新乡医学院第一附属医院骨外科,河南,新乡 453100
2.新乡医学院第一附属医院骨科,河南,新乡 453100
*通信作者:赵海建, E-mail:zhaohaijianyu@126.com

mission ≥6 h, the level of amputation (distal segment), and PLR≥161.40 were the risk factors for postoperative VC in elderly patients with severed finger replantation (OR>1) (P<0.05). **Conclusion** The increase of PLR is related to postoperative VC in elderly patients with replantation of severed fingers. PLR has a high predictive efficiency for postoperative VC.

[**KEY WORDS**] Platelet-to-lymphocyte ratio; Replantation of severed fingers; Elderly; Vascular crisis

断指属于手外科常见病,多由意外事故引起,不仅会影响手部外形美观,而且会使手部整体的运动协调性下降,严重影响患者的身心健康和生活质量[1]。外科手术在断指治疗中占据重要的地位,其中断指再植术为常用的术式之一,借助显微外科技术对离断的血管、神经等组织进行吻合,以恢复断指的血液供应和生理功能[2]。血管危象(vascular crisis,VC)是断指再植术后因各种因素导致再植指体血液循环出现严重障碍的病理状态,如若不及时进行干预,可能会引发再植指体功能丧失、坏死[3]。而老年人由于血管弹性减退、血管壁硬化,且常伴有多种基础性疾病,使得其在断指再植术后更易发生VC。因此,早期识别老年断指再植患者术后VC的风险群体至关重要。血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio,PLR)为血小板计数(platelet count,PLT)与淋巴细胞计数(lymphocyte count,LYM)的比值,可用于机体凝血、炎症及免疫状态监测,已被证实与多种心血管疾病的发生、发展及不良预后有关[4-5]。本研究主要探讨PLR对老年断指再植患者术后VC发生的预测效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年2月至2024年8月新乡医学院第一附属医院收治的158例老年断指再植患者作为研究对象,根据术后是否发生VC[6]分为VC组(n=37)和非VC组(n=121)。纳入标准:①单指离断伤且符合再植指征;②患者年龄≥60岁,并同意参与本次研究;③依从性良好,积极配合检查和治疗者。排除标准:①合并严重凝血功能障碍、活动性感染、良/恶性肿瘤等其他疾病者;②合并精神障碍或认知障碍者;③多指再植患者;④临床资料不全者。本院医学伦理委员已批准本试验(伦审批号:EC-025-444)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查询病历报告,收集患者的临床资料,包括人口学特征、基础疾病、病因、断指部位、离断程度、受伤至入院时间、离断平面、离体断指有无低温保护、静脉修复、动脉修复、手术时间、术中出血量。

1.2.2 实验室指标检测

采集患者入院后的静脉血标本2 mL,采用DH-800全自动血液细胞分析仪及配套试剂盒(深圳市帝迈生物技术有限公司)检测PLT、LYM,并计算二者比值,计算公式为:PLR=PLT/LYM,检测流程参考说明书。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据。呈正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,行t检验;计数资料用n(%)描述,行χ^2检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估PLT、LYM、PLR对老年断指再植患者术后VC的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析老年断指再植患者术后VC的影响因素。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者PLT、LYM、PLR比较

VC组PLT、PLR高于非VC组,LYM低于非VC组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组患者PLT、LYM、PLR比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PLT($\times10^9$)	LYM($\times10^9$)	PLR
非VC组	121	204.33±21.76	1.63±0.27	125.36±13.39
VC组	37	227.05±23.45	1.15±0.21	197.43±20.85
t值		5.457	9.927	24.855
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 PLT、LYM、PLR对老年断指再植患者术后VC的预测价值

PLT、LYM、PLR预测老年断指再植患者术后VC的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.861、0.756、0.903。见表2、图1。

表2 PLT、LYM、PLR对老年断指再植患者术后VC的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度
PLT	0.861	0.808~0.914	215.69×10^9	0.681	0.903
LYM	0.756	0.698~0.804	1.39×10^9	0.572	0.903
PLR	0.903	0.853~0.959	161.40	0.862	0.844

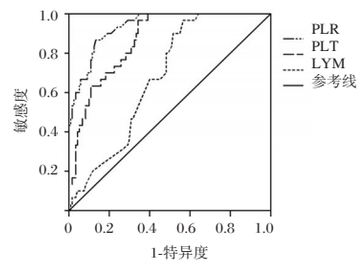


图1 PLT、LYM、PLR对老年断指再植患者术后VC的预测价值

2.3 老年断指再植患者术后VC的单因素分析

VC组年龄高于非VC组,糖尿病史、离断程度(完全)、受伤至入院时间≥6 h、离断平面(末节)、静脉修复(未吻合)、动脉修复(1根)所占比例均大于非VC组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3　老年断指再植患者术后VC的单因素分析

[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

因素		非VC组(n=121)	VC组(n=37)	t/χ^2值	P值
性别	男	71(58.68)	23(62.16)	0.143	0.706
	女	50(41.32)	14(37.84)		
年龄(岁)		64.35±7.24	67.16±7.82	2.027	0.044
体质指数(kg/m^2)		22.37±4.25	22.31±4.23	0.075	0.940
吸烟		41(33.88)	13(35.14)	0.020	0.888
饮酒		56(46.28)	18(48.65)	0.064	0.801
高血压史		35(28.93)	14(37.84)	1.052	0.305
糖尿病史		19(15.70)	12(32.43)	5.029	0.025
病因	撕脱伤	66(54.55)	20(54.05)		
	切割伤	21(17.35)	6(16.22)	0.049	0.976
	挤压伤	34(28.10)	11(29.73)		
断指部位	左手	57(47.11)	15(40.54)	0.493	0.483
	右手	64(52.89)	22(59.46)		
离断程度	部分	73(60.33)	13(35.14)	7.252	0.007
	完全	48(39.67)	24(64.86)		
受伤至入院时间	<6h	104(85.95)	25(67.57)	6.390	0.011
	≥6h	17(14.05)	12(32.43)		
离断平面	末节	12(9.92)	10(27.03)	6.921	0.009
	其他	109(90.08)	27(72.97)		
离体断指低温保护	有	90(74.38)	23(62.16)	2.077	0.150
	无	31(25.62)	14(37.84)		
静脉修复	未吻合	14(11.57)	7(18.92)		
	1~2根	75(61.98)	28(75.68)	7.796	0.020
	≥3根	32(26.45)	2(5.40)		
动脉修复	1根	79(65.29)	31(83.78)	4.582	0.032
	2根	42(34.71)	6(16.22)		
手术时间(min)		212.45±24.08	214.17±24.26	0.380	0.705
术中出血量(mL)		64.37±7.25	66.05±7.59	1.220	0.224

2.4　老年断指再植患者术后VC的多因素Logistic逐步回归分析

以老年断指再植患者术后是否发生VC为因变量(否=0;是=1),以表3中比较有差异的指标、PLT、LYM、PLR为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示,受伤至入院时间≥6h、离断平面(末节)、PLR≥161.40是老年断指再植患者术后VC的危险因素(P<0.05)。见表4。

3　讨论

断指再植术已成为断指患者的主流治疗手段,疗效确切,但在术后并发症的防控方面仍存在诸多困难和不确定性。VC是断指再植术后常见的并发症之一,轻则影响再植指体的血液循环和功能重建,重则可能造成断指坏死,导致手术失败[7-8]。因此,积极寻找与断指再植术后VC相关的生物标记物具有重要的临床应用价值。

PLR是将PLT、LYM这两项血常规指标进行简单计算后得到的一种复合指标,在预测心血管疾病的发展及预后方面备受关注。李世添等[9]报道显示,PLR升高与ST段抬高型心肌梗死行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)术后主要心血管不良事件发生率增加有关,且具有一定的预测价值。刘闯等[10]报道显示,PLR是急性心肌梗死患者PCI术后冠状动脉无复流的危险因素。本研究结果显示,VC组PLT、PLR高于非VC组,LYM低于非VC组,结果说明PLR升高可能与老年断指再植患者术后VC有关。PLR升高意味着PLT偏高,而LYM偏低。PLT是评价血液循环中血小板数目的一项重要参数,其检测值高意味着患者体内存在血小板过度活化的现象。临床研究表明,血小板在过度活化状态下可促进多种促凝因子的释放,加速血栓形成,并且可分泌如5-羟色胺、内皮素等具有缩血管作用的生物活性物质,诱发血管痉挛[11]。而血栓形成、血管痉挛是VC发生的重要病理机制[12]。故认为PLT高与老年断指再植患者术后VC风险增加有关。LYM是评估机体免疫功能状态的重要指标之一,其水平降低常提示患者存在免疫失衡。PLR升高提示机体凝血-纤溶系统失衡,可促进血栓形成,导致吻合口远端血流灌注不足,从而引发VC;同时,PLR升高提示机体免疫失衡,可诱导大量促炎介质生成,损伤血管内皮细胞,破坏其屏障功能,从而增加患者术后VC风险[13]。

本研究预测价值分析显示,PLT、LYM、PLR预测老年断指再植患者术后VC的AUC分别为0.861、0.756、0.903。结果说明PLR在预测老年断指再植患者术后VC方面具有较高的效能,动态监测其变化有助于为临床干预提供科学依据和指导。多因素分析显示,受伤至入院时间≥6h、离断平面(末节)、PLR≥161.40是老年断指再植患者术后VC的危险因素。董延晨等[14]的研究显示,离断平面为末节、指缺血时间≥10 h为老年断指再植患者VC的危险因素。王金应等[15]的研究显示,末节离断、就医时间或缺血时间>1.5 h是断指再植术后VC的危险因素,与本研究结果具有一致性。因此,

表4　老年断指再植患者术后VC的多因素Logistic逐步回归分析

变量	赋值	β	SE	$Wald\ \chi^2$	OR(95% CI)	P值
年龄	以原数值输入	0.372	0.206	3.261	1.451(0.969~2.172)	0.071
糖尿病史	无=0;有=1	0.249	0.142	3.075	1.283(0.971~1.694)	0.080
离断程度	部分=0;完全=1	0.315	0.187	2.838	1.370(0.950~1.977)	0.092
受伤至入院时间	<6 h=0;≥6 h=1	0.849	0.202	17.665	2.337(1.573~3.473)	<0.001
离断平面	其他=0;末节=1	0.791	0.197	16.122	2.206(1.499~3.245)	<0.001
静脉修复	参照组为未吻合					
1~2根	哑变量	0.404	0.232	3.032	1.498(0.951~2.360)	0.082
≥3根	哑变量	0.368	0.204	3.254	1.445(0.969~2.155)	0.071
动脉修复	1根=0;2根=1	0.413	0.239	2.986	1.511(0.946~2.414)	0.084
PLR	<161.40=0;≥161.40=1	0.971	0.214	20.588	2.641(1.736~4.017)	<0.001

(下转第1725页)

·论 著·

养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗冠心病合并心衰患者的效果及对miR-221、NT-proBNP的影响

陶亚丽* 李小旭 杨盼盼

［摘 要］ **目的** 探讨养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗冠心病合并心衰患者的效果及对微小核糖核酸-221(miR-221)、N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)的影响。**方法** 按照治疗方案将2022年5月至2025年1月于南阳南石医院接受诊疗的102例冠心病合并心衰患者分为对照组(n=65)与观察组(n=37),对照组接受阿托伐他汀钙治疗,观察组接受养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗,均治疗4周。比较2组临床有效率与不良反应发生率,比较2组治疗前、后miR-221、NT-proBNP水平、心功能指标、中医症候评分及生活质量。**结果** 观察组治疗效果优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,2组血清miR-221、NT-proBNP水平显著降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,2组心功能指标、中医症候及MLHFQ评分均显著改善,观察组优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);2组不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗冠心病合并心衰患者具有较高的临床疗效与安全性,具有良好的推广价值。

［关键词］ 养心通脉方; 阿托伐他汀钙; 冠心病合并心衰患者; miR-221; N-端脑钠肽前体

Effect of Yangxin Tongmai formula combined with atorvastatin calcium in the treatment of patients with coronary heart disease complicated with heart failure and its impact on miR-221 and NT-proBNP

TAO Yali*, LI Xiaoxu, YANG Panpan
(Cardiac intensive care unit, Nanshi Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the effect of Yangxin Tongmai formula combined with atorvastatin calcium in the treatment of patients with coronary heart disease complicated with heart failure and its influence on micrornas 221 (miR-221) and N-telomeric natriuretic peptide precursor (NT-proBNP). **Methods** According to the treatment plan, 102 patients with coronary heart disease complicated with heart failure were diagnosed and treated at Nanyang Nanshi Hospital from May 2022 to January 2025. They were divided into the control group(n=65) and the observation group(n=37). The control group received atorvastatin calcium treatment, and the observation group received Yangxin Tongmai formula combined with atorvastatin calcium treatment. Both groups were treated for 4 weeks. The clinical effective rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups, and the levels of miR-221 and NT-proBNP, cardiac function indexes, TCM symptom scores and quality of life were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The treatment outcomes in the observation group were superior to those in the control group, with a statistically significant difference (P<0.05). After treatment, serum miR-221 and NT-proBNP levels decreased significantly in both groups, with lower levels in the observation group compared to the control group, showing a statistically significant difference (P<0.05). Post-treatment, cardiac function indicators, TCM syndrome scores, and MLHFQ scores improved significantly in both groups, with the observation group demonstrating better outcomes than the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Yangxin Tongmai formula combined with atorvastatin calcium has shown high clinical efficacy and safety in treating patients with coronary heart disease complicated by heart failure. This treatment option holds significant value for further promotion.

［**KEY WORDS**］ Yangxin Tongmai formula; Atorvastatin calcium; Patients with coronary heart disease combined with heart failure; MiR-221, N-telencephalic natriuretic peptide precursor

---

基金项目:南阳市科技发展计划项目(23KJGG199)
作者单位:南阳南石医院心血管重症监护病房,河南,南阳 473000
*通信作者:陶亚丽, E-mail:15839922094@163.com

冠心病是由冠状动脉粥样硬化或痉挛引起的疾病，可引发管腔狭窄或闭塞，导致心肌缺血、缺氧，并出现胸痛、胸闷等临床症状[1]。心力衰竭作为多种心血管疾病的终末阶段，也是冠心病进展的重要因素，冠心病合并心衰患者的5年生存率可与癌症相比[2]。冠心病合并心衰患者再入院率随着年龄的增长而增加，严重影响了患者的日常生活，使患者生活质量明显下降[3]。养心通脉方是我国中医名家秦伯未先生以“扶养心气、和通血脉”的理念配伍而成，实验证明具有促进心肌功能修复的功能[4]。N-端脑钠肽前体（N-telencephalic natriuretic peptide precursor，NT-proBNP）分泌于心肌细胞，多用于心血管疾病的诊疗[5]；微小核糖核酸-221（microRNA-221，miR-221）参与血管细胞的生成，影响心血管疾病的发展。本研究在阿托伐他汀钙的基础上联合应用养心通脉方治疗冠心病合并心衰患者，探讨其对患者miR-221、NT-proBNP水平的影响，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2022年5月至2025年1月于南阳南石医院接受诊疗的102例冠心病合并心衰患者，按照不同的治疗方法将其分为对照组（n=65）与观察组（n=37）。纳入标准：①符合中医[6]、西医[7]冠心病合并心衰诊断标准，并接受影像学检查确诊；②对本研究使用药物无过敏反应；③无严重的脑血管疾病、肝肾等重要器官功能障碍等；④美国纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级Ⅱ~Ⅳ级[8]；⑤经过医院伦理委员会批准并签知情同意书。排除标准：①合并心律失常、心源性休克等其他心脏疾病；②存在严重的感染及重要系统原发性疾病；③无法配合本研究相关检测及调查者；④临床资料不全者。

1.2　方法

1.2.1　治疗方法

两组均接受严密的呼吸、心率、血压、体温等生命体征的监测，并予以吸氧、利尿剂、抗凝等常规治疗。

对照组：阿托伐他丁钙（福建东瑞制药有限公司，国药准字H20193043，10 mg）口服，初始剂量为10 mg/次，1次/d，后续依据病情调整服用剂量，单次不超过40 mg。1周为一个疗程，治疗4个疗程。观察组：在对照组的基础上使用养心通脉方治疗。养心通脉方：赤芍、红花、葛根、当归各10 g，黄芪、丹参30 g，川芎、党参15 g。用400 mL水煮至200 mL，均分两份，分早晚各一次，温服。1周为一个疗程，治疗4个疗程。

1.2.2　指标检测

于治疗前1 d与治疗4周后，采集患者空腹静脉血6 mL，均分为2份，采用TG16-Ⅱ台式高速离心机（湖南平凡科技有限公司）离心分离，3 000 r/min离心5 min，离心半径为10 cm，取上层清液。miR-221检测：采用实时荧光定量聚合酶链式反应（quantitative real-time-polymerase chain reaction，RT-PCR）检测血清miR-221表达水平，使用TRIzol试剂盒（北京凯诗源生物科技有限公司）提取总RNA，并提纯鉴定。采用TakaRa逆转试剂盒（北京拜耳迪生物科技有限公司）转录，使用PCR仪（Applied biosystems，美国）以β-actin为内参进行扩增。miR-221表达水平采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法取得。NT-proBNP检测：采用化学发光双抗体免疫夹心法检测，全自动化学发光免疫分析仪（罗氏Roche公司，cobras h 232），试剂盒购自武汉翌圣生物科技有限公司。

心功能指标检测：使用GE Vivid E95实时三维超声心动图仪（美国GE公司）测定，观察患者左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、测量左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）及左心室舒张内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）。

1.3　观察指标

临床有效率评估[9]：通过患者NYHA心功能分级改善情况对治疗效果进行评估。显效：NYHA分级改善2级，且日常活动、一般体力活动显著改善；有效：NYHA分级改善1级，日常活动、一般体力活动有所改善；无效：临床症状及心功能均无改善，甚至有加重，日常活动受限等。临床有效率=（1−无效例数/总例数）×100%。中医症候评分：参照文献[9-10]，冠心病合并心衰主证有心悸、气喘、咳痰、畏寒、乏力等，次证有四肢浮肿、口唇青紫、便溏、尿少、面色灰白等；依据严重程度分为无、轻、中、重度，主证记0、2、4、6分，次证记0、1、2、3分，分数越高表明中医症状越严重。

生活质量评估：采用明尼苏达心衰生活质量评分（Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire，MLHFQ）[10]评估，包括情绪、身体以及其他领域，共21个条目，使用likert5级评分法，总分为0~105分，得分越低表明生活质量越好。

1.4　统计学方法

研究使用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计数资料用n（%）表示，用χ^2检验；计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用独立样本t检验，组内比较用配对t检验；P<0.05为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　两组一般资料

两组患者一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），见表1。具有可比性。

表1　两组患者一般资料比较［n（%），（$\bar{x}\pm s$）］

组别	n	性别		NYHA心功能分级			年龄（岁）	病程（年）
		男	女	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
观察组	37	21（56.76）	16（43.24）	17（45.95）	15（40.54）	5（13.51）	62.28±4.67	3.17±0.58
对照组	65	40（61.54）	25（38.46）	34（52.31）	23（35.38）	8（12.31）	63.12±5.58	3.22±0.69
χ^2/t值		0.224			0.386		0.774	0.054
P值		0.636			0.825		0.441	0.957

2.2 两组治疗有效率比较

观察组的治疗总有效率(91.89%,37/37)显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组治疗有效率比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	37	22(59.46)	12(32.43)	3(8.11)	34(91.89)
对照组	65	19(29.23)	27(41.54)	19(29.23)	46(70.77)
χ^2值					6.129
P值					0.013

2.3 两组治疗前、后血清miR-221、NT-proBNP水平变化比较

治疗前,2组血清miR-221、NT-proBNP水平比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗4周后,2组指标均降低,且观察组水平均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组治疗前、后血清miR-221、NT-proBNP水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-221		NT-proBNP(ng/mL)	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
观察组	37	3.33±1.29	1.15±0.68[a]	2.53±0.96	0.88±0.24[a]
对照组	65	3.46±1.21	2.26±0.79[a]	2.49±0.87	1.15±0.48[a]
t值		0.509	7.165	0.215	3.197
P值		0.612	0.000	0.830	0.002

注:与治疗前比较,[a]P<0.05。

2.4 两组治疗前、后心功能指标变化比较

治疗前,2组心功能指标比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗4周后,2组LVEF均升高,观察组高于对照组,LVESD与LVEDD相反,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.5 2组治疗前、后中医症候评分及MLHFQ评分比较

治疗前,2组中医药症候积分与MLHFQ评分比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,2组评分均降低,观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 2组治疗前、后中医症候评分及MLHFQ评分比较[($\bar{x}\pm s$),分]

组别	n	中医症候评分		MLHFQ评分	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
观察组	37	16.11±3.64	6.52±2.17[a]	63.32±12.84	20.60±7.87[a]
对照组	65	16.25±4.21	9.85±3.02[a]	64.17±11.51	35.15±8.26[a]
t值		0.169	5.910	0.344	8.699
P值		0.866	0.000	0.732	0.000

注:与治疗前比较,[a]P<0.05。

2.6 2组治疗期间不良反应发生率比较

2组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表6。

表6 2组治疗期间不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	恶心呕吐	乏力	呼吸困难	总发生率
观察组	37	1(2.70)	1(2.70)	1(2.70)	0	3(8.11)
对照组	65	2(3.08)	1(1.54)	1(1.54)	1(1.54)	5(7.69)
χ^2值						0.095
P值						0.758

3 讨论

心衰是一种异质性临床综合征,代表各种心脏病的最终路径,该疾病的发生通常归因于冠心病,其定义是存在一个或多个阻塞性斑块,导致冠脉血流减少、心肌缺血和心力衰竭[11]。冠心病合并心衰大大加重了心血管疾病患者的病情及治疗难度,降低患者五年生存率,因此为获得良好的治疗与预后,选择有效的治疗方案十分重要。近年来,西医治疗冠心病合并心衰已得到一定的成效,由于个体性差异,单纯的西医治疗虽能一定程度上改善心功能,但长期用药会产生耐药性,产生不良反应风险增加,导致预后不良等[12]。几千年来,中医在中国被广泛用于预防和治疗疾病,事实上与高成本的西医相比,中医在对抗中国居民心血管疾病方面的重要贡献是不可否认的,因为中医的现代化进程发挥着越来越重要的作用。

养心通脉方组方包括赤芍、红花、葛根、当归、黄芪、丹参、川芎、党参8个中药材。其中赤芍散瘀止痛、红花活血通经、葛根与黄芪补气升阳、川芎和丹参后学祛瘀、当归活血补血、党参补血健脾,诸药合用,共奏活血化瘀、益气升阳之效。研究结果表明联合使用养心通脉方具有明显的协同增效作用,标本兼顾,提高疗效。现代医学理论中,红花可增加血流量,黄芪增加心肌收缩能力改善血供,葛根中葛根素可有效改善微循环,而川芎、丹参等这具有扩张冠脉血管的作用,配合当归增强信息细胞的兴奋性,可有效改善血液循环,减缓心血管疾病的进展[13]。

miR-221在血管组织中高表达,尤其是在内皮细胞中,并且在心力衰竭患者和横主动脉缩窄诱导的心力衰竭小鼠的心脏组织中观察到miR-221表达的异常增加[14]。NT-proBNP是一种神经激素,具有扩张血管、利尿、利钠等功能,是一种已被确定的心衰诊断标志物,多项研究表明NT-proBNP水平的升高,与未来发生心血管事件具有密切关系,NT-proBNP水平同样是不同心衰表型死亡的预测指标[15]。因此,本研究为进一步探讨养心通脉方在冠心病合并心衰的治疗中的效果,比较两组患者治疗前后miR-221与NT-proBNP水平变化,结果显示联合使用养心通脉方治疗后miR-221与NT-proBNP

表4 两组治疗前、后心功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEF(%)		LVESD(mm)		LVEDD(mm)	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
观察组	37	37.46±7.81	52.47±10.74[a]	55.64±12.43	41.58±10.12[a]	62.17±15.83	50.13±10.69[a]
对照组	65	38.22±8.10	47.33±10.57[a]	56.51±13.25	50.02±12.46[a]	63.87±14.65	56.71±9.52[a]
t值		0.462	2.348	0.326	3.511	0.547	3.209
P值		0.646	0.021	0.745	0.001	0.586	0.002

注:与治疗前比较,[a]P<0.05。

水平显著低于单一使用阿托伐他汀钙。提示养心通脉方可能通过降低miR-221与NT-proBNP的表达水平，达到增加疗效的作用。同时，两组不良反应发生情况并无明显差异，表明养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗安全有效。

综上所述，养心通脉方联合阿托伐他汀钙治疗冠心病合并心衰患者具有较高的临床疗效与安全性，可有效降低患者中医症状，改善心功能与生活质量，具有良好的推广价值。但本研究并未对患者进行长期的随访，该治疗方案对患者长期疗效及长期预后改善效果尚无定论，因此后续还需进行相关进一步的研究，以增加本研究结论的准确性。

参考文献

[1] 王田田，董波，王东海．浅谈养心通脉膏“和气血、和阴阳”治疗胸痹心痛[J]．中西医结合心脑血管病杂志，2018，16(2)：246-247.

[2] 郑超楠，李军，解紫从，等．参附注射液联合化学药治疗冠心病合并心力衰竭有效性和安全性的Meta分析[J]．中国药房，2023，34(7)：872-877.

[3] 罗秀琼，苟红霞，陈洪梅，等．老年冠心病合并心力衰竭患者自我效能和生活质量现状及影响因素调查研究[J]．预防医学情报杂志，2020，36(11)：1455-1459.

[4] 孙诚玫，徐文华，郑景辉，等．基于代谢组学和系统药理学养心通脉方过NF-κB通路对心肌损伤的作用机制[J]．时珍国医国药，2021，32(12)：2846-2851.

[5] Park BE，Lee JH，Kim HJ，et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and coronary collateral formation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Heart Vessels，2021，36(12)：1775-1783.

[6] 田德禄．中医内科学[M]．北京：人民卫生出版社，2007：110-117.

[7] 霍嘉琪，田厚泽，张雅玲，等．芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭合并冠心病患者的疗效观察[J/OL]．中华中医药学刊，1-11[2025-07-25]．http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20250522.1512.062.html.

[8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员会．中国心力衰竭诊断和治疗指南2018．中华心力衰竭和心肌病杂志，2018，2(4)：196-225.

[9] 郑筱萸．中药新药临床研究指导原则(试行)[M]．北京：中国医药科技出版社，2002：239-243.

[10] Cong J，Zhu Y，Du J，et al. Mapping the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) to SF-6Dv2 in Chinese patients with heart failure[J]. Health Qual Life Outcomes. 2022，20(1)：98.

[11] Wei P，Yang K，Long D，et al. Efficacy and Safety of TCMI in Patients With Combined Coronary Heart Disease and Heart Failure：A Systematic Review and Network Meta-Analysis[J]. Front Pharmacol，2021，12：741261.

[12] 安炎，王世钦，边晓媛．参芪强心汤治疗冠心病心力衰竭的有效率及对中医症候积分的影响[J]．中外医疗，2023，42(12)：1-5.

[13] 赵一昕．养心通脉方辅治冠心病缓慢性心律失常疗效观察[J]．实用中医药杂志，2021，37(12)：2056-2058.

[14] Li Y，Yan C，Fan J，et al. MiR-221-3p targets Hif-1α to inhibit angiogenesis in heart failure[J]. Lab Invest，2021，101(1)：104-115.

[15] Schmitt W，Rühs H，Burghaus R，et al. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure[J]. Clin Pharmacol Ther，2021，110(2)：498-507.

(上接第1721页)

在老年断指再植患者术后管理中，应重点关注上述高风险群体，及时采取预防性干预措施，以降低VC的发生率。

综上所述，PLR升高与老年断指再植患者术后VC有关，PLR对患者术后VC具有较高的预测效能。

参考文献

[1] 魏树超，刘静，张守领，等．单侧指动脉结扎在无静脉末节断指再植中的应用效果观察[J]．感染、炎症、修复，2024，25(2)：143-145.

[2] 申军丽，杨红艳，李俊荣，等．快速康复外科在胫前动脉穿支骨皮瓣桥接断指再植术中的应用[J]．保健医学研究与实践，2022，19(2)：116-120.

[3] 臧玮娜，刘育杰，龙黎，等．断指再植患者围手术期血管危象危险因素分析[J]．血管与腔内血管外科杂志，2025，11(1)：46-49.

[4] 闻勇，王鹏，赵韧．术前中性粒细胞淋巴细胞比值和血小板淋巴细胞比值对老年冠心病患者非心脏术后心血管事件的预测价值[J]．中国老年学杂志，2022，42(3)：513-516.

[5] 王强，孙若兰，许蕊．心功能Ⅲ、Ⅳ级心衰患者血栓弹力图参数、25-羟维生素D及PLR与心功能指标的相关性[J]．分子诊断与治疗杂志，2025，17(2)：226-229.

[6] 杨朝昕，薛鑫鑫，王培，等．多指完全离断再植的经验[J]．中华显微外科杂志，2020，43(4)：381-383.

[7] 李慧娟，刘艳，刘英，等．影响断指再植术后血管危象发生的高危因素分析及风险预测模型构建[J]．临床外科杂志，2024，32(12)：1255-1258.

[8] Wang N，Xiao H，Lu H，et al. Effect of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway-based clustered nursing care combined with papaverine injection on vascular inflammation and vascular crisis after replantation of severed fingers[J]. Mol Cell Biochem，2024，479(6)：1525-1534.

[9] 李世添，陈宇明，韦吉伟．血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值及危险分层评分对ST段抬高型心肌梗死行经皮冠状动脉介入术后主要心血管不良事件的预测价值[J]．安徽医药，2023，27(2)：328-332.

[10] 刘闯，闫佩佩，陈雅丽，等．急性心肌梗死患者NLR、LMR、PLR的表达及与PCI术后冠状动脉无复流的关系[J]．中国循证心血管医学杂志，2023，15(5)：616-618.

[11] 蒲雪梅，郑敏，王宁，等．血小板平均体积/淋巴细胞比值对下肢创伤骨折患者深静脉血栓形成的预测价值[J]．转化医学杂志，2025，14(1)：132-136.

[12] 曾小英，程丽云，张雪萍，黄妙明，彭爱萍．游离皮瓣移植术后血管危象危险因素的研究进展[J]．医学综述，2023，29(13)：2628-2632.

[13] Liu Z，Perry LA，Penny-Dimri JC，et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio with retinal vein occlusion：a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Ophthalmol，2022，100(3)：635-647.

[14] 董延晨，程保国，解琛．老年断指再植患者术后血管危象发生现状及危险因素[J]．中华老年多器官疾病杂志，2025，24(1)：41-44.

[15] 王金应，黄高峰，谢钦赐，黄林，郑俊杰，卓世强，李泳峰．断指再植术后血管危象的相关危险因素的Logistic回归分析[J]．中国医药指南，2024，22(11)：23-26

·论 著·

女褆汤加减辅助治疗对肝肾阴虚型围绝经期综合征患者中医证候积分及血清E2、FSH、LH水平的影响

李伶艳[1] 孙朦朦[2] 李玛建[3*]

［摘 要］ **目的** 探究女褆汤加减辅助治疗对肝肾阴虚型围绝经期综合征(PMS)患者中医证候积分及血清17β-雌二醇(E2)、促卵泡激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)水平的影响。**方法** 采用随机数字表法将2022年1月至2024年9月期间首都医科大学附属北京妇产医院收治的161例肝肾阴虚型PMS患者随机分为对照组和辅助组。对照组80例,予以常规激素替代疗法,辅助组81例,在对照组基础上服用女褆汤加减进行辅助治疗。治疗3个月后,比较两组患者临床疗效;治疗前及治疗3个月后,比较两组患者的中医症候积分、围绝经期症状(改良Kupperman评分)、血清激素水平(E2、FSH、LH)、髋部总体骨密度(BMD)。**结果** 治疗后,辅助组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。治疗后,辅助组中医症候积分、改良Kupperman评分均明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。治疗后,辅助组E_2水平明显高于对照组,FSH、LH水平均明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。治疗后,辅助组的髋部总体BMD水平明显大于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。辅助组不良反应率明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 女褆汤加减辅助常规治疗可明显改善肝肾阴虚型PMS患者临床症状,调节性激素水平,提升骨密度,降低不良反应,具有较好的临床应用价值。

［关键词］ 女褆汤;围绝经期综合征;中医证候积分;血清激素水平;骨密度

Influence of modified Nvzhen decoction adjuvant therapy on TCM syndrome score and serum E2, FSH and LH levels in patients with perimenopausal syndrome of liver and kidney yin deficiency type

LI Lingyan[1], SUN Mengmeng[2], LI Majian[3*]

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Huairou Maternal and Child Health Hospital, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 101400; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Aerospace Center Hospital, Beijing, China, 101400; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 101400)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the influence of modified Nvzhen decoction on TCM syndrome score and serum 17β-estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels in patients with liver-kidney yin deficiency type of perimenopausal syndrome (PMS). **Methods** 161 patients with PMS of liver-kidney yin deficiency type in the hospital from January 2022 to September 2024 were randomly divided into control group and adjuvant group by double-color ball method. 80 cases in the control group were treated with conventional hormone replacement therapy, and 81 cases in the adjuvant group were given modified Nvzhen decoction for adjuvant therapy on the basis of the control group. The clinical efficacy after 3 months of treatment and TCM symptom score, perimenopausal symptoms (modified Kupperman score), serum hormones (E_2, FSH, LH) and total hip bone mineral density (BMD) before treatment and after 3 months of treatment were compared between the two groups of patients. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment in adjuvant group was significantly higher than that in control group (P<0.05). Compared with the

基金项目:首都医科附属北京妇产医院怀柔妇幼保健院"东方育苗科研基金"(FYDY-2023-04)

作者单位:1.首都医科大学附属北京妇产医院怀柔妇幼保健院中医科,北京 101400
2.航天中心医院中医科,北京 100049
3.首都医科大学附属北京妇产医院中医科,北京 100006
*通信作者:李玛建, E-mail:limajian@126.com

control group, the TCM symptom score, modified Kupperman score, FSH level and LH level were significantly lower in adjuvant group than those in control group (P<0.05). The E_2 level, total hip BMD in adjuvant group were significantly higher compared to control group (P<0.05), the incidence of adverse reactions was significantly lower(P<0.05). **Conclusion** Modified Nvzhen Decoction combined with routine treatment for PMS of liver-kidney yin deficiency type can significantly improve clinical symptoms, regulate the levels of sex hormones and improve bone mineral density, which has good clinical application value.

[**KEY WORDS**] Nvzhen decoction; PMS; TCM syndrome score; Serum hormones levels; Bone mineral density

围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PMS)是女性在绝经前后因卵巢功能衰退所致的以内分泌失调为核心机制的临床综合征,临床以潮热、失眠、情绪障碍及骨质疏松风险增高为特征,严重影响女性的生活质量与身心健康[1]。中医将其归为"绝经前后诸证",病机核心为肾气衰、天癸竭所致的肝肾阴虚,与现代医学激素失衡理论形成互补。虽激素替代疗法可缓解症状,但存在肿瘤风险及证候改善不足的局限性。基于"肝肾同源"理论的女禎汤具有滋补肝肾、调节阴阳之效[2],但中西药结合针对性治疗的临床疗效及作用机制尚不充分,筮需进一步系统探索。基于此,本研究旨在探究女禎汤加减辅助治疗对肝肾阴虚型PMS患者的影响,以期为临床提供一种更安全有效的中西医结合治疗策略,现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　基线资料

采用随机数字表法将2022年1月至2024年9月期间首都医科大学附属北京妇产医院收治的161例肝肾阴虚型PMS患者随机分为对照组(常规激素替代疗法)80例和辅助组(常规激素替代疗法+女禎汤加减)81例。其中对照组共80例,平均年龄(50.47±1.23)岁;平均病程(11.13±2.23)个月;体质量指数(24.83±1.08)kg/m^2。辅助组共81例,平均年龄(50.75±0.96)岁;平均病程(11.17±2.34)个月;体质量指数(24.76±1.03)kg/m^2。两组基线资料具有可比性(P>0.05)。纳入标准:①符合西医《妇产学科》中的PMS诊断标准[3],存在月经紊乱、血管舒缩、骨质疏松等相关症状,绝经过渡期促卵泡激素(Follicle-Stimulating Hormone,FSH)>10U/L;②符合中医PMS肝肾阴虚型诊断标准[4]:主症为潮热盗汗、心烦失眠、腰膝酸软、头晕耳鸣,次症为五心烦热、口干咽燥、月经紊乱、皮肤瘙痒、情绪低落或焦虑,舌质红,舌苔薄黄或少苔,脉象弦细;③改良Kupperman评分[5]≥15分;④年龄为45~55岁;⑤患者自愿参与试验并签署知情同意书;⑥持续闭经≤12个月。排除标准:①子宫或卵巢切除手术史;②患有生殖系统恶性病变;③近3个月内有激素类药物用药史;④合并原发性精神、心理疾病,无法配合治疗;⑤合并心、脑血管疾病或肝、肾功能不全等基础疾病。本研究已获医院伦理学委员会审批(批准文号:KJ-2025-08)。

1.2　治疗方法

对照组应用常规激素替代疗法[6]。月经周期的第1天,于晚餐后口服戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片[21s(克龄蒙)+600 mg×30s,国药准字J20130006],2 mg/次,1次/天,采用连续序贯法,第12天服用雌二醇环丙孕酮片,1 mg/次,1次/天,共21天。共治疗3个周期。

辅助组在对照组基础上,服用加减化裁后的女禎汤进行辅助治疗。汤方组成为:女贞子30 g,旱莲草30 g,酸枣仁30 g,珍珠母30 g,菟丝子15 g,枸杞子15g,炒杜仲15 g,巴戟天15 g,何首乌15 g,桑椹15 g,黑豆12 g,熟地10 g,射干10 g,葛根10 g,知母10 g,紫草10 g。准确称取药材置于砂锅内,加入药材量的8倍清水没过药材,武火烧开,转文火煎煮,过滤取400 mL药汁,分早晚2次服用,持续服用21天。

1.3　观察指标

1.3.1　临床疗效

治疗3个月后,依据西医诊断相关标准[3]对两组肝肾阴虚型PMS患者的临床疗效进行评分,疗效等级分为①治愈:症状完全消失,激素水平恢复正常;②显效:主要症状基本消失,相关激素水平明显改善;③有效:主要症状有所减轻,相关激素水平有一定改善;④无效:症状无明显改善,相关激素水平无明显变化。总有效率为治愈率+显效率+有效率。

1.3.2　中医症候积分变化

参照相关标准[7],对治疗前和治疗3个月后的肝肾阴虚型围绝经期综合征患者的主症(潮热盗汗、心烦失眠、腰膝酸软、头晕耳鸣)及次症(五心烦热、口干咽燥、月经紊乱、皮肤瘙痒、情绪低落或焦虑)分别进行评分,主症症状有无、轻、中、重对应记0~3分,次症症状对应记0~1分,总分为0~17分。

1.3.3　围绝经期症状

治疗前及治疗3个月后,采用改良Kupperman评分[5]判断两组肝肾阴虚型PMS患者围绝经期症状,包含感觉异常、外阴不适、泌尿系统刺激等症状,评分规则包含基本分与程度分,总分越高围绝经期症状越严重,分级标准为正常、轻度、中度、重度,对应赋值为≤6分、6分<总分≤15分、15<总分≤30、总分>30分。

1.3.4　血清激素水平

治疗前及治疗3个月后,于经期第1天,叮嘱患者采血前保持空腹12小时左右,避免饮酒和剧烈运动,保证充足的睡眠,肘静脉采血3~5 mL,血液采集后立即放入含EDTA抗凝剂的采血管中,轻轻颠倒混匀5~6次,防止血液凝固。随后在4℃条件下,以3 000转/分钟的速度离心10分钟,分离上层血清。将分离出的血清转移至干净的EP管中,置于−80℃冰箱保存,避免反复冻融。采用电化学发光免疫分析

法测定两组肝肾阴虚型PMS患者的血清17β-雌二醇(17β-Estradiol,E2)、FSH、促黄体生成激素(Luteinizing Hormone,LH)水平。

1.3.5 髋部总体骨密度(Bone Mineral Density,BMD)

治疗前及治疗3个月后,采用双能X线BMD测定仪检测两组患者髋部总体BMD变化。

1.3.6 不良反应

统计治疗期间两组患者出现的胃肠道反应、乳房胀痛、头痛、水肿的不良反应例数。

1.4 统计学方法

数据分析SPSS 26.0统计软件进行,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差齐性检验后进行独立样本t检验;计数资料以n(%)表示,组间比较进行χ^2检验;P<0.05表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝肾阴虚型PMS患者临床疗效比较

辅助组治疗总有效率92.59%(75/81)明显高于对照组78.75%(63/80),差异有统计学意义(t=6.298,P=0.014)。

2.2 两组肝肾阴虚型PMS患者中医症候积分变化、围绝经期症状比较

治疗后,辅助组中医症候积分、改良Kupperman评分均明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组肝肾阴虚型PMS患者中医症候积分变化、围绝经期症状比较[($\bar{x}\pm s$),分]

组别	n	中医症候积分		改良Kupperman评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
辅助组	81	11.86±2.36	7.91±2.22[a]	28.36±3.67	15.08±3.42[a]
对照组	80	12.11±2.37	8.96±2.38[a]	28.41±3.62	16.46±3.47[a]
t值		0.670	2.895	0.087	2.541
P值		0.503	0.004	0.930	0.012

注:与治疗前比,[a]P<0.05。

2.3 两组肝肾阴虚型PMS患者血清激素水平比较

治疗后,辅助组E_2水平明显高于对照组,FSH、LH水平均明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.4 两组肝肾阴虚型PMS患者髋部总体BMD比较

治疗前,两组髋部总体BMD水平比较差异无统计学意义(P=0.331),治疗后,辅助组的髋部总体BMD水平明显大于对照组差异有统计学意义(P=0.005)。

2.5 两组肝肾阴虚型PMS患者不良反应比较

辅助组不良反应率22.22%(18/81)明显低于对照组37.50%(30/80),差异有统计学意义(t=0.034,P<0.05)。

3 讨论

本研究中,辅助组治疗总有效率明显高于对照组,中医症候积分、Kupperman评分明显低于对照组,表明女禎汤加减联合西医常规治疗方案可有效提高治疗成功率,改善肝肾阴虚型PMS患者临床症状,对调控PMS症状具有显著积极作用。汤方中,旱莲草的鞣质能增强毛细血管致密度,降低毛细血管通透性,改善肝肾阴虚所致的出血症状的同时,刺激肝脏合成胰岛素样生长因子-1(Insulin-like Growth Factor 1,IGF-1),促进机体补充雌激素,缓解月经不调、潮热盗汗等症状,改善骨质疏松、肌肉无力等问题[8];何首乌主治肝肾阴亏、腰膝酸软、眩晕耳鸣、津伤口渴之症;菟丝子滋补肝肾,益精填髓[9];射干、知母、紫草均属清热凉血类;葛根具解肌发表、升阳透疹、生津止渴、升阳止泻作用。诸药合用以滋养肝肾、平衡阴阳为主,使肝肾得养,阴阳平衡,脏腑经络功能恢复正常,则诸症自除。治疗后,两组E_2水平明显升高,FSH、LH水平均明显下降,提示本研究治疗方案能有效改善患者血清性激素水平。何首乌主要成分大黄素可通过调节芳香化酶表达,促进雄烯二酮转化为E_2,同时通过反馈调节机制激活PI3K/AKT信号通路,调节卵巢细胞的增殖和分化,改善卵巢功能[10]。

辅助组髋部总体BMD明显高于对照组,表明本研究治疗方案能有效提升骨密度,缓解骨质疏松,与段俊红等[11]结论相一致。汤方中巴戟天、杜仲、黑豆可补肾益精,强筋骨;熟地含地黄素成分能通过激活Wnt/β-catenin信号通路,促进成骨细胞增殖和分化,抑制破骨细胞核因子-κB受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand,RANKL)表达,减少破骨细胞形成,进而增加患者骨量和骨密度[12]。此外,辅助组不良反应率明显低于对照组,这可能是因为中医强调整体观念和辨证论治,女贞汤加减联合西医常规治疗方案在调节机体内分泌系统的同时,发挥中药多靶点、多途径调节作用,从而减轻单独使用西医治疗所带来的不良反应。

综上所述,女禎汤加减辅助治疗肝肾阴虚型PMS患者疗效显著,可明显缓解患者临床症状,提升骨密度,并降低不良反应,其机制与调节血清E_2、FSH、LH水平有关。

表2 两组肝肾阴虚型PMS患者血清激素水平比较[($\bar{x}\pm s$),分]

组别	n	E_2(pg/mL)		FSH(U/L)		LH(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
辅助组	81	32.01±3.47	52.24±3.39[a]	13.29±1.33	8.62±1.08[a]	32.51±4.16	26.91±3.78[a]
对照组	80	32.24±3.42	51.15±3.32[a]	13.27±1.42	9.23±1.27[a]	31.69±5.03	28.39±4.03[a]
t值		0.423	2.060	0.092	3.284	1.127	2.403
P值		0.672	0.040	0.926	0.001	0.261	0.017

注:与治疗前比,[a]P<0.05。

(下转第1732页)

·论　著·

拉贝洛尔与硝苯地平分别联合硫酸镁对妊娠期高血压患者凝血功能、心肌功能、肾功能的影响

董美[1]*　蒋晖[1]　方卫东[2]

［摘　要］ **目的**　分析拉贝洛尔与硝苯地平分别联合硫酸镁治疗妊娠期高血压（HDP）患者的效果，并进一步探讨其对患者凝血功能、心肌功能、肾功能的影响。**方法**　选取2021年1月至2025年3月黄山市人民医院接诊的58例HDP患者作为研究对象，所有患者均给予硫酸镁治疗，并按照随机掷硬币法分对照组（29例，加用硝苯地平）和研究组（29例，加用拉贝洛尔），连续治疗7 d，比较两组治疗效果及治疗前后凝血功能［凝血酶原时间（PT）、D-二聚体（D-D）、纤维蛋白原（Fib）］水平、心肌酶［心肌肌钙蛋白I（cTnI）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）］水平、肾损伤指标［24h尿蛋白定量（24h UP）、尿钙黏蛋白（UC）、尿激肽原（UK）］水平，并观察不良反应。**结果**　研究组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组治疗后PT长于治疗前，且研究组长于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），两组治疗前后及两组组间的D-D、Fib水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；研究组治疗后cTnI、CK-MB水平低于治疗前，且研究组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），对照组治疗前后cTnI、CK-MB水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；两组患者治疗后24h UP、UC、UK水平均低于治疗前，且研究组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组反射性心动过速等不良反应总发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　较硝苯地平联合硫酸镁，拉贝洛尔联合硫酸镁治疗HDP患者的效果更好，能延长患者PT，保护患者心肌功能及肾功能，且具备一定安全性。

［关键词］ 妊娠期高血压；拉贝洛尔；硝苯地平；硫酸镁；凝血功能；心肌酶

Influence of labetalol or nifedipine combined with magnesium sulfate on coagulation function, myocardial function and renal function in patients with hypertensive disorders of pregnancy

DONG Mei[1]*, JIANG Hui[1], FANG Weidong[2]
(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Infectious Diseases, Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui, China, 242500)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To analyze the effect of labetalol or nifedipine combined with magnesium sulfate on patients with hypertensive disorders of pregnancy (HDP), and further explore the influence on coagulation function, myocardial function and renal function of patients. **Methods**　A total of 58 patients with HDP admitted to Huangshan People's Hospital from January 2021 to March 2025 were selected as study subjects, and were treated with magnesium sulfate. According to the random coin tossing method, they were divided into control group (29 cases, nifedipine) and study group (29 cases, labetalol), and both groups were continuously treated for 7 days. The therapeutic effect and coagulation function [prothrombin time (PT), D-dimer (D-D), fibrinogen (Fib)], myocardial enzymes [cardiac troponin I (CTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB)] and renal injury indexes [24-hour urinary protein quantification (24h UP), urinary cadherin (UC), urinary kallikrein (UK)] before and after treatment were compared between groups, and the adverse reactions were observed. **Results**　The total effective rate in study group was higher than that in control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the PT in the two groups after treatment was longer, and the PT in study group was longer than that in control group ($P<0.05$), and there were no statistical differences in D-D and Fib levels in the two groups before and after treatment and between groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of CTnI and

基金项目：安徽省临床医学研究转化专项项目（202304295107020089）
作者单位：1. 黄山市人民医院妇产科，安徽，黄山 242500
2. 黄山市人民医院感染科，安徽，黄山 242500
*通信作者：董美，E-mail：banshengkuaile@163.com

CK-MB in study group were lower than those before treatment, and the levels were lower compared to control group (P<0.05). However, no statistical differences were found in the levels of CTnI and CK-MB in control group before and after treatment (P>0.05). The 24h UP, UC and UK levels were lower in the two groups after treatment compared with those before treatment, and the levels in study group were lower compared to control group (P<0.05). There was no statistical significance in the total incidence rate of adverse reactions such as reflex tachycardia between the two groups (P>0.05). **Conclusion** Compared with nifedipine combined with magnesium sulfate, labetalol combined with magnesium sulfate is more effective in the treatment of HDP patients, and it can prolong PT and protect myocardial function and renal function of patients, with certain safety.

[**KEY WORDS**] HDP; Labetalol; Nifedipine; Magnesium sulfate; Coagulation function; Myocardial enzymes

妊娠期高血压(Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP)是妊娠中晚期(≥20w)出现的进行性血压升高,涵盖从单纯高血压到子痫前期的连续病理过程,典型表现为血压持续上升,可伴蛋白尿或凝血异常,且病情严重程度随妊娠进展而加重[1]。HDP临床治疗以镇静、解痉、降压为主。硫酸镁作为首选解痉药,通过阻断神经肌肉接头乙酰胆碱释放降低兴奋性,但降压效果有限,需联合其他降压药物。研究指出,硝苯地平能通过抑制钙离子内流来扩张血管降压,但易引发反射性心动过速和下肢水肿,安全性欠佳[2]。而拉贝洛尔是α、β肾上腺素受体阻滞剂,能同时阻断α和β受体,降低外周血管阻力,降压效果显著,且对母体影响相对较小[3]。故本研究分析拉贝洛尔与硝苯地平分别联合硫酸镁对HDP患者凝血功能、心肌功能、肾功能的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用随机掷硬币法将2021年1月至2025年3月黄山市人民医院收治的58例HDP患者分为两组,均给予硫酸镁治疗,其中对照组(29例,加用硝苯地平)和研究组(29例,加用拉贝洛尔)。对照组年龄平均(30.62±5.27)岁;入组时孕周平均(26.91±3.39)w;孕次:7例1次,12例2次,10例孕3次及以上;初产妇19例,经产妇10例。研究组年龄平均(31.11±5.34)岁;入组时孕周平均(27.24±3.61)w;孕次:10例孕1次,11例孕2次,8例孕3次及以上;初产妇22例,经产妇7例。两组比较基线数据,差异无统计学意义(P>0.05)。

纳入标准:①符合HDP诊断标准[4],均为单胎妊娠;②孕龄≥20 w;③患者服药依从性较好;④自然受孕;⑤患者均签署知情同意书。排除标准:①存在生殖系统疾病,或严重脏器功能不全者;②易过敏体质;③合并精神、心理疾患;④合并恶性肿瘤,或艾滋病等传染性疾病者;⑤妊娠期前已存在高血压,或患有妊娠期其他合并症者;⑥治疗不耐受者或临床资料不完整者。本研究经医学伦理委员会审批(2023-C-013)。

1.2 治疗方法

所有患者确诊后住院监护,持续监测母婴生命体征,均给予海南倍特药业的硫酸镁(国药准字H32023415,10 mL:2.5 g):首剂2.5 g稀释于5%葡萄糖20 mL后,静脉推注(≥5分钟),继以15 g稀释于5%葡萄糖500 mL后,静脉滴注,初始2 g/h,据血压调整,1次/d。对照组在此基础上口服20 mg康普药业的硝苯地平片(国药准字H43021277,10 mg),2次/d。研究组在硫酸镁基础上口服100 mg华润双鹤的盐酸拉贝洛尔片(国药准字H11022092,100 mg),3次/d,可调至100~300 mg/次,最大2 400 mg/日。两组均治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果

治疗7 d后,依据治疗效果评定标准[5]进行评估,分3个等级,无效为尿蛋白检测阳性,下肢凹陷性水肿,收缩压>140 mmHg或舒张压>90 mmHg;有效为尿蛋白检测弱阳性,下肢轻度水肿,收缩压130~140 mmHg且舒张压80~90 mmHg;治愈为尿蛋白检测阴性,水肿消失,收缩压<130 mmHg且舒张压<80 mmHg,总有效率=治愈与有效病例数之和/总例数×100%。

1.3.2 凝血功能

空腹8 h后,分别于治疗前、治疗7 d后(早晨8~10点),使用标准蓝色枸橼酸钠抗凝管(1∶9比例)采集肘静脉血3 mL,采用Abbott CD3700全自动生化分析仪(美国)检测患者凝血酶原时间(Prothrombin Time,PT)、D-二聚体(D-Dimer,D-D)、纤维蛋白原(Fibrinogen,Fib)。

1.3.3 心肌酶

治疗前、治疗7 d后,同上采集血液标本,采集后30 min内离心(3 000 rpm×15 min,离心半径12 cm)分离血清,采用东芝120-FR型全自动生化分析仪(日本)检测患者血清中心肌肌钙蛋白I(Cardiac Troponin I,cTnI)、肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase-MB,CK-MB)水平。

1.3.4 肾损伤指标

治疗前、治疗7 d后,完整收集患者24 h尿液,混匀后取10~20 mL,采用西门子BN ProSpec特定蛋白分析仪检测患者24 h尿蛋白定量(24hour Urinary Protein,24h UP);收集患者晨尿标本(10mL),采用罗氏Cobas e601化学发光免疫分析仪检测患者尿钙黏蛋白(Urinary Calmodulin,UC)、尿激肽原(Urinary Kininogen,UK)水平。

1.3.5 不良反应

统计用药期间不良反应反射性心动过速、下肢水肿、头晕/头痛、乏力、面部潮红等发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.00统计学软件分析数据,正态计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;计数资料以n(%)表示,采用χ^2检

验或连续校正卡方检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组治疗效果比较

研究组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

表1　两组治疗效果比较［n(%)］

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率
对照组	29	7(24.14)	14(48.27)	8(27.59)	21(72.41)
研究组	29	15(51.72)	13(44.83)	1(3.45)	28(96.55)
χ^2值					4.735
P值					0.030[a]

注：[a]为连续校正卡方检验P值。

2.2　两组凝血功能比较

两组患者治疗7 d后的PT长于治疗前且研究组长于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），两组治疗前后及两组组间的D-D、Fib水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表2。

2.3　两组心肌酶比较

研究组治疗7 d后的cTnI、CK-MB水平低于治疗前且研究组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），对照组治疗前后cTnI、CK-MB水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表3。

2.4　两组肾损伤指标比较

治疗7 d后，两组患者24h UP、UC、UK水平均低于治疗前，且研究组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表4。

表3　两组心肌酶比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	cTnI(ng/mL)		CK-MB(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	0.08±0.01	0.08±0.02	9.95±0.21	9.87±0.20
研究组	29	0.09±0.03	0.07±0.01[a]	10.03±0.23	9.72±0.18[a]
t值		1.703	2.408	1.383	3.002
P值		0.094	0.019	0.172	0.004

注：[a]$P<0.05$，与同组治疗前比较。

2.5　两组不良反应比较

两组不良反应经对症处理后均缓解或消失，其中研究组不良反应总发生率与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表5。

3　讨论

本研究比较拉贝洛尔与硝苯地平分别联合硫酸镁治疗HDP的效果，结果显示，研究组治疗总有效率高于对照组，提示拉贝洛尔联合硫酸镁的临床效果更好。结果与罗昊辉等[6]研究类似，其认为硝苯地平通过阻断L型钙通道，抑制钙离子内流，可降低血管平滑肌的兴奋-收缩耦联效应，扩张外周血管，但其与硫酸镁联用时降压效果有限；而拉贝洛尔通过阻断α受体，使外周血管扩张，降低外周血管阻力，通过阻断β受体，抑制心肌收缩力和减慢心率，减轻心脏负担，联用硫酸镁可协同扩张血管，降压效果更为显著。据报道，HDP患者常存在高凝状态和血栓形成倾向，监测PT、D-D、Fib水平，有助于临床评估预后[7]。本研究说明与硝苯地平联合硫酸镁比较，拉贝洛尔联合硫酸镁不会加重HDP患者凝血障碍。朱筱丹等[8]指出，拉贝洛尔通过阻断α受体改善微循环，维持正常血

表2　两组凝血功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	PT(s)		D-D(mg/L)		Fib(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	10.38±0.70	11.05±0.84[a]	2.01±0.69	1.81±0.52	4.89±0.43	4.73±0.37
研究组	29	10.20±0.67	11.83±1.21[a]	2.20±0.73	1.94±0.39	5.02±0.45	4.84±0.35
t值		1.000	2.852	1.109	1.077	1.125	1.163
P值		0.321	0.006	0.313	0.286	0.265	0.250

注：[a]$P<0.05$，与同组治疗前比较。

表4　两组肾损伤指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	24h UP(mg)		UC(mg/L)		UK(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	1191.08±145.39	741.09±30.64[a]	3.59±1.15	3.01±0.93[a]	555.33±93.17	501.22±81.58[a]
研究组	29	1237.52±146.77	583.22±22.67[a]	3.90±1.14	2.42±0.81[a]	587.19±95.08	453.24±78.85[a]
t值		1.211	22.305	1.031	2.656	1.289	2.277
P值		0.231	<0.001	0.307	0.010	0.203	0.027

注：[a]$P<0.05$，与同组治疗前比较。

表5　两组不良反应发生率比较［n(%)］

组别	n	反射性心动过速	下肢水肿	头晕/头痛	乏力	面部潮红	总发生率
对照组	29	1(3.45)	1(3.45)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.45)	3(10.35)
研究组	29	0(0.00)	0(0.00)	1(3.45)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.45)
χ^2值							0.269
P值							0.604

液流动状态，且与硫酸镁联用时不会加重凝血障碍，不增加出血风险。而硝苯地平在降低细胞内钙离子浓度后，可间接抑制钙调蛋白和肌球蛋白轻链激酶活化，阻断钙-钙调蛋白复合物形成，从而抑制血小板收缩和变形所需的细胞骨架重组，与硫酸镁联用时可能会增加出血风险[9]。

相关数据显示，HDP容易导致心脏负荷增加和心肌缺血，监测心肌酶指标如cTnI、CK-MB，有助于早期发现心功能损害[10]。本研究结果表明与硝苯地平联合硫酸镁比较，拉贝洛尔联合硫酸镁更能降低HDP患者心肌酶水平。究其原因，一方面，拉贝洛尔通过抑制交感神经过度激活，能减少儿茶酚胺对心肌的毒性，而硝苯地平因反射性激活交感神经可能部分抵消其心肌保护作用[11]。另一方面，拉贝洛尔通过同时降低外周血管阻力和心率，改善心脏供需平衡，能减少心肌缺血性损伤，而硝苯地平主要针对血管平滑肌，对心肌细胞保护作用较弱[12]。

本研究发现，研究组24h UP、UC、UK水平均低于对照组，提示拉贝洛尔联合硫酸镁更能减轻HDP患者肾损伤。平稳、有效地降低血压，能减少血压波动对肾脏血管冲击，有助于维持肾脏正常的灌注压和肾小球内压，减少因高血压导致的肾小球滤过膜损伤，从而减少蛋白质滤出；相比之下，硝苯地平降压作用更侧重于血管扩张，可能在血压波动控制上不如拉贝洛尔[13]。进一步比较显示两组方案的不良反应，差异无统计学意义，表明拉贝洛尔联合硫酸镁具备安全性，这与池振静等[14]研究类似。

综上所述，与硝苯地平联合硫酸镁比较，采取拉贝洛尔联合硫酸镁治疗HDP患者的临床效果更佳，能延长患者PT，减轻心肌损伤及肾损伤，安全性较好。

参考文献

[1] Bajpai D, Popa C, Verma P, et al. Evaluation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy [J]. Kidney, 360, 2023, 4(10): 1512-1525.

[2] Minor KC, Liu J, Druzin ML, et al. Magnesium sulfate and risk of hypoxic-ischemic encephalopathy in a high-risk cohort [J]. Am J Obstet Gynecol, 2024, 231(6): 647.e1-647.e12.

[3] SD, Novri DA, Hamidy Y, et al. Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia: a randomized control trial[J]. F1000Res, 2023, 11: 1287.

[4] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组，中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 195-204.

[5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.

[6] 罗昊辉，邓丽芸，罗雅文，等. 拉贝洛尔联合硝苯地平治疗妊娠期高血压疗效及对凝血功能影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(4): 808-812.

[7] 曾木兰，郭晓燕. 妊娠期高血压患者凝血指标及血栓弹力图指标的变化及其临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(6): 710-712.

[8] 朱筱丹，郑秀娟，叶丽燕，等. 拉贝洛尔联合低分子肝素治疗妊娠期高血压疾病患者疗效的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(24): 3566-3570.

[9] 曹巧红. 硫酸镁联合硝苯地平对妊娠期高血压疾病患者凝血功能、血管内皮功能及妊娠结局的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(24): 3025-3029.

[10] 孙如丹，徐浩，刘朝阳. 孕期血清心肌酶、肌钙蛋白与妊娠期高血压的相关性[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 227-229.

[11] Khatri R, Fallon JK, Sykes C, et al. Pregnancy-Related Hormones Increase UGT1A1-Mediated Labetalol Metabolism in Human Hepatocytes[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 655320.

[12] Sim G, Ok SH, Lee SH, et al. Lipid Emulsion Mitigates the Cardiotoxic Effects of Labetalol in Rat Cardiomyoblasts [J]. Cells, 2025, 14(3): 187.

[13] 马竹云，张宝艳. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗对早发型重度子痫前期孕妇血压、心率及血流动力学指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2189-2191.

[14] 池振静，姜燕，孙艳兰. 拉贝洛尔在妊娠期高血压疾病患者中的应用效果及对新生儿出生质量的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(21): 2806-2808.

(上接第1728页)

参考文献

[1] 周芸，张颖，苏俊，等. 基于CiteSpace可视化分析围绝经期骨质疏松健康管理的热点和趋势[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(1): 142-147.

[2] 王丽莎，刘玉钢，李娜，等. 刘氏“补肾疏肝通络法”理论治疗妇科病经验探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(4): 157-161.

[3] 谢幸，孔北华，段涛主编. 妇产科学第九版[M]. 北京：人民卫生出版社, 2018: 357-358.

[4] 国家中医药管理局医政司编写. 中医病证诊断疗效标准(中华人民共和国中医药行业标准)[M]. 北京：中国中医药出版社, 2018: 243.

[5] Hui LY, Wang YW, Zhou FL, et al. Association Between MKP-1, BDNF, and Gonadal Hormones with Depression on Perimenopausal Women [J]. J Womens Health (Larchmt). 2016, 25(1): 71-7.

[6] Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines[J]. J Menopausal Med, 2020, 26(2): 69-98.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]北京：中国医药科技出版社, 2002: 378.

[8] 章文齐，王维. 开郁益肾汤加减对伴轻度焦虑、抑郁不孕症患者情绪状态及子宫内膜容受性的影响[J]. 西北药学杂志, 2025, 40(2): 186-193.

[9] Batool T, Noreen S, Batool F, et al. Optimization and pharmacological evaluation of phytochemical-rich Cuscuta reflexa seed extract for its efficacy against chlorpyrifos-induced hepatotoxicity in murine models[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 22923.

[10] 吴丛宇，周悦，上官璐茜，等. 大黄素的药理作用机制研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(5): 634-643.

[11] 段俊红，李军，高瑾，等. 虫草补肾胶囊对绝经后骨质疏松症肝肾阴虚型患者骨密度和骨转换指标的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(6): 931-934.

[12] 黄小彬，葛继荣，李生强，等. 不同滋阴补肾法干预去势大鼠破骨通路的机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(6): 1214-1219.

·论　著·

LA、ANA、ACA及β2-GPⅠ与复发性流产免疫失衡和妊娠结局的关系

宋珍珍*　王倩　黄银娟

［摘　要］ **目的**　探讨狼疮抗凝物（LA）、抗核抗体（ANA）、抗心磷脂抗体（ACA）及β2糖蛋白1抗体（β2-GPⅠ）与复发性流产（RSA）免疫失衡和妊娠结局的关系。**方法**　选取2021年8月至2024年8月郑州市第七人民医院收治的RSA患者102例为RSA组，同期无不良孕产史的健康女性102例为对照组，比较两组LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平，免疫指标。Spearman分析RSA患者LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ与免疫失衡的相关性。绘制受试者工作特征曲线（ROC）曲线分析LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ对RSA患者妊娠结局的预测价值。**结果**　RSA组LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。RSA组Th17/Treg、NK、$CD4^+/CD8^+$、$CD56^+$高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。Spearman相关性分析显示，LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ与辅助性T细胞17/调节性T细胞（Th17/Treg）、$CD56^+$、自然杀伤细胞（NK）、$CD4^+/CD8^+$呈正相关（$P<0.05$）。LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ联合检测预测RSA患者妊娠结局的曲线下面积、敏感度、特异度为0.973、0.951、0.971，优于单一检测（$P<0.05$）。**结论**　LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ可以作为RSA的早期诊断指标，与患者免疫失衡和妊娠结局密切相关。

［关键词］ 狼疮抗凝物；抗核抗体；抗心磷脂抗体；抗β2糖蛋白1抗体；复发性流产

Relationship between LA, ANA, ACA and β2-GPⅠ and immune imbalance in recurrent spontaneous abortion and pregnancy outcome

SONG Zhenzhen*, WANG Qian, HUANG Yinjuan
(Ward 2 of Obstetrics and Gynecology, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan, China, 450006)

［**ABSTRACT**］ **Objective**　To explore the relationship between lupus anticoagulants (LA), antinuclear antibodies (ANA), anticardiolipin antibodies (ACA), and β2 glycoprotein Ⅰ antibodies (β2-GPⅠ) and immune imbalance in recurrent spontaneous abortion (RSA) as well as pregnancy outcomes. **Methods**　A total of 102 patients with RSA admitted to the Seventh People's Hospital of Zhengzhou from August 2021 to August 2024 were selected as the RSA group. Additionally, 102 healthy women without adverse pregnancy and childbirth history during the same period were selected as the control group. The expression levels of LA, ANA, ACA, and β2-GPⅠ were compared between the two groups. Spearman's analysis was conducted to determine the correlations between LA, ANA, ACA, β2-GPⅠ, and immune imbalance in RSA patients. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of LA, ANA, ACA, and β2-GPⅠ for the pregnancy outcome of RSA patients. **Results**　The expression levels of LA, ANA, ACA and β2-GPⅠ in the RSA group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Similarly, the levels of Th17/Treg, NK, $CD4^+/CD8^+$, and $CD56^+$ in the RSA group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation analysis indicated that LA, ANA, ACA, and β2-GPⅠ were positively correlated with helper T cell 17/ regulatory T cell (Th17/Treg), $CD56^+$, natural killer cells (NK), and $CD4^+/CD8^+$ ($P<0.05$). Furthermore, the area under the curve, sensitivity and specificity of the combined detection of LA, ANA, ACA, and β2-GPⅠ in predicting the pregnancy outcome of RSA patients were 0.973, 0.951 and 0.971, respectively. These results were superior to single detection methods ($P<0.05$). **Conclusion**　LA, ANA, ACA, and β2-GPⅠ can be used as early diagnostic indicators for RSA and are closely related to the immune imbalance and pregnancy outcome of patients.

［**KEY WORDS**］ LA; ANA; ACA; β2-GPI; RSA

基金项目：河南省医学科技攻关计划项目（LHGJ20240687）
作者单位：郑州市第七人民医院妇产科二病区，河南，郑州 450006
*通信作者：宋珍珍，E-mail：18595797663@163.com

复发性流产(Recurrent spontaneous abortions,RSA)是指女性与同一配偶连续2次及以上在妊娠28周以前发生自然流产的现象,是常见的妇产科疾病之一,多发于育龄期女性[1]。随着对RSA研究的不断深入,临床认为免疫因素、内分泌异常、基因异常、环境因素等均与RSA的发生密切相关,但仍有40%左右的患者的发病原因尚未阐明[2]。近年来,研究发现RSA患者的发病原因以免疫因素较为多见,在所有发病原因中占比为40%~65%,其次是凝血异常[3]。因此,寻找特异性标志物以早期识别RSA,对于改善患者妊娠结局具有重要意义。狼疮抗凝物(Lupus anticoagulant,LA)是一种抗磷脂抗体,能够结合于多种磷脂表面,引发血液高凝状态,阻碍胎盘血液供应,导致胚胎发育不良或造成流产[4]。抗核抗体(Antinuclear antibody,ANA)是针对细胞核内脱氧核糖核酸等成分而产生的自身抗体,其异常表达可以提示机体存在自身免疫性疾病[5]。抗心磷脂抗体(Anti cardiolipin antibody,ACA)是以心磷脂作为靶抗原的自身抗体,与血栓形成密切相关,是RSA的危险因素之一[6]。β2糖蛋白1抗体(β2 glycoprotein I antibodies,β2-GPⅠ)通过与磷脂结合,干扰机体凝血过程,进而引起胎盘血管病变,阻碍胚胎营养供应[7]。本研究通过分析RSA患者LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平与免疫失衡、妊娠结局的关系,旨在为RSA的早期诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年8月至2024年8月郑州市第七人民医院收治的RSA患者102例为RSA组,根据76例RSA患者再次妊娠的妊娠结局分为妊娠结局良好组(n=47)和妊娠结局不良组(n=29),同期无不良孕产史的健康女性102例为对照组。纳入标准:①符合《复发性流产诊治的专家共识》[8]中RSA的诊断标准;②年龄20~40岁,具有完善的临床资料;③近3个月内患者未接受免疫相关治疗措施;④患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并生殖道感染、生殖器异常;②合并严重内分泌疾病、精神类疾病;③合并严重自身免疫性疾病、染色体异常;④合并甲状腺疾病、恶性肿瘤。本研究经郑州市第七人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查阅郑州市第七人民医院的电子病历系统收集RSA患者的年龄、体质量指数(Body mass index,BMI)、饮酒史、月经周期、收缩压、血红蛋白(Hemoglobin,Hb)、吸烟史、纤维蛋白原(Fibrinogen,Fib)、舒张压、凝血酶时间(Thrombin time,TT)、雌二醇(Estradiol,E_2)、D-二聚体(D-Dimer,D-D)等临床资料。

1.2.2 LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平检测

入组24 h内抽取RSA患者5 mL空腹静脉血,以3 000 r/min的转速离心10 min(离心半径8 cm),分离并收集上层血清,血清保存于-80℃冰箱中,在4 h内应用全自动血凝分析仪检测LA水平,LA比值=筛选试验值/确证试验值;通过间接免疫荧光法检测ANA水平(试剂盒:上海川至生物技术有限公司);运用酶联免疫吸附实验检测ACA水平(试剂盒:科鹿(武汉)生物科技有限责任公司);采用化学发光法检测β2-GPⅠ水平(试剂盒:武汉吉立德生物科技有限公司)。所有操作均严格依据试剂盒说明书进行。

1.2.3 免疫指标检测

入组24 h内采集RSA患者5 mL空腹静脉血,通过流式细胞仪检测辅助性T细胞17(T helper cell 17,Th17)、调节性T细胞(Regulatory T cell,Treg)、自然杀伤细胞(Natural killer cell,NK)、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD56^+$水平,计算Th17/Treg值、$CD4^+/CD8^+$值。

1.2.4 妊娠结局

对102例RSA患者实施持续6个月的随访观察,筛选再次妊娠且有完整妊娠结局的患者76例,根据是否成功妊娠,分为妊娠结局良好组(n=47)和妊娠结局不良组(n=29)。

1.3 统计学方法

采用SPSS23.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,执行t检验,计数资料采用n(%)表示,执行χ^2检验。相关性分析采用Spearman相关性系数。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ对RSA患者妊娠结局的预测价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平比较

RSA组LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LA	ANA(g/L)	ACA(μg/L)	β2-GPⅠ(U/mL)
RSA组	102	1.20±0.36	85.52±61.49	0.58±0.31	13.07±8.75
对照组	102	0.95±0.14	23.64±6.37	0.32±0.19	3.83±0.96
t值		6.537	10.110	7.222	10.602
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组免疫指标比较

RSA组Th17/Treg、NK、$CD4^+/CD8^+$、$CD56^+$高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TH17/Treg	NK(%)	$CD4^+/CD8^+$	$CD56^+$(%)
RSA组	102	0.86±0.34	17.59±7.08	1.93±0.60	16.45±3.38
对照组	102	0.31±0.19	11.24±4.32	1.42±0.56	13.15±1.50
t值		14.262	7.732	6.276	9.013
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平与免疫失衡的相关性分析

Spearman相关性分析显示,LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ与Th17/Treg、$CD56^+$、NK、$CD4^+/CD8^+$呈正相关(P<0.05)。见表3。

2.4 不同妊娠结局患者的单因素分析

两组年龄、BMI、饮酒史、月经周期、收缩压、Hb、吸烟史、舒张压、TT比较差异无统计学意义(P>0.05),妊娠结局不良组Fib、D-D、LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ高于妊娠结局良好组,E_2低于妊娠结局良好组(P<0.05)。见表4。

表3　LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ表达水平与免疫失衡的相关性分析

项目	LA		ANA		ACA		β2-GPⅠ	
	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值	*r*值	*P*值
Th17/Treg	0.283	<0.001	0.451	<0.001	0.312	<0.001	0.391	<0.001
NK	0.224	0.001	0.216	0.002	0.218	0.002	0.343	<0.001
$CD4^+/CD8^+$	0.188	0.007	0.246	<0.001	0.170	0.015	0.225	0.001
$CD56^+$	0.148	0.035	0.258	<0.001	0.313	<0.001	0.342	<0.001

表4　不同妊娠结局患者的单因素分析［$(\bar{x}\pm s)$，$n(\%)$］

项目		妊娠结局不良组（n=29）	妊娠结局良好组（n=47）	t/χ^2值	*P*值
年龄（岁）		30.16±4.31	29.54±4.28	0.612	0.543
BMI（kg/m^2）		22.09±2.50	21.87±2.43	0.379	0.706
月经周期（d）		26.98±2.11	27.31±2.15	0.655	0.515
吸烟史	有	3（10.34）	5（10.64）	0.119	0.731
	无	26（89.66）	42（89.36）		
饮酒史	有	4（13.79）	7（14.89）	0.041	0.839
	无	25（86.21）	40（85.11）		
收缩压（mmHg）		75.43±5.61	74.31±5.48	0.858	0.394
舒张压（mmHg）		113.43±13.52	112.25±13.37	0.372	0.711
Hb（g/L）		117.46±18.45	118.82±18.33	0.313	0.755
TT（s）		13.95±0.86	14.08±0.89	0.627	0.533
Fib（g/L）		3.21±0.55	2.73±0.52	3.824	<0.001
D-D（mg/L）		82.29±9.13	66.27±8.45	7.786	<0.001
E_2（pmol/L）		256.51±27.34	285.49±28.60	4.363	<0.001
LA		1.31±0.39	1.12±0.13	3.084	0.003
ANA（g/L）		102.13±52.38	56.42±24.57	5.149	<0.001
ACA（μg/L）		0.73±0.32	0.47±0.21	4.281	<0.001
β2-GPⅠ（U/mL）		20.99±6.45	12.09±5.36	6.502	<0.001

2.5　LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ对RSA患者妊娠结局的预测价值

ROC曲线显示，LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ四者联合检测的AUC为0.973，优于单一检测（P<0.05）。见表5、图1。

表5　LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ对RSA患者妊娠结局的预测价值

指标	截断值	AUC	95% *CI*	敏感度	特异度	约登指数	*P*值
LA	1.175	0.749	0.675~0.823	0.627	0.951	0.578	<0.001
ANA	35.21（g/L）	0.803	0.732~0.874	0.716	0.961	0.677	<0.001
ACA	0.545（μg/L）	0.756	0.688~0.824	0.559	0.882	0.441	<0.001
β2-GPⅠ	5.445（U/mL）	0.842	0.775~0.908	0.775	0.961	0.736	<0.001
联合检测		0.973	0.946~0.999	0.951	0.971	0.922	<0.001

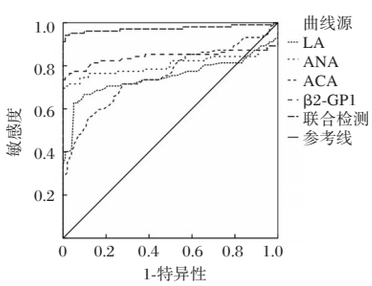


图1　ROC曲线

3　讨论

随着年龄不断增长，女性不良妊娠风险逐渐升高，RSA作为妊娠并发症之一，不仅容易导致女性出现感染、出血等生理问题，引发抑郁、焦虑等心理障碍，还与早产、胎盘早剥等有关，严重影响女性的生殖健康和家庭幸福[9]。目前，多数观点认为RSA的发生与免疫因素、凝血功能关系密切。因此，早期预测RSA对于降低RSA的发生率，提高胎儿存活率具有重要意义。

LA是一种异质性免疫球蛋白，表达水平升高与自身免疫性疾病、恶性肿瘤、红斑狼疮等疾病的发生有关[10]。在RSA中，患者随着妊娠失败次数增加，机体凝血系统和纤溶系统功能等出现异常，容易导致血液高凝状态，改变胎盘的血流动力学，引起胎盘微血栓形成，促进胎盘纤维蛋白沉积和梗死性病变，造成胚胎血氧代谢障碍，进而引发流产[11]。本研究结果显示，RSA组LA表达水平高于对照组，分析原因LA通过抑制血栓调节蛋白，能够干扰蛋白C激活为活化蛋白C，减少活化蛋白C与蛋白S结合，降低活化蛋白C对凝血因子的降解，进而抑制活化蛋白C的抗凝活性；通过作用于血管内皮细胞膜上的磷脂，容易引起血管内皮损伤，与血小板膜的磷脂结合后，可以活化血小板，刺激血栓素A2的释放，促进血栓形成，从而增加流产风险[12]。ANA是一种对细胞核内核糖核酸、蛋白质等多种成分所形成的自身抗体，与机体自身免疫系统的异常激活状态密切相关，但在部分健康个体中也存在ANA阳性的情况[13]。研究显示，RSA患者的抗双链脱氧核糖核酸抗体阳性率显著高于无不良孕产史的正常女性[14]。ACA主要分布于血小板、内皮细胞膜中，能够特异性结合于带负电荷的心磷脂，当机体处于免疫异常状态时，能够识别ACA，此外ACA作为一种凝血活性物质，可以活化血小板，发挥促凝血功能[15]。本研究结果显示，RSA组ANA表达水平高于对照组，分析原因高水平的ACA能够诱导血小板聚集，促进胎盘血管收缩，加快血栓生成速度，降低胎盘血流、氧气供应，导致胚胎处于缺血、缺氧状态，从而促进流产发生。β2-GPⅠ抗体是由β2-GPⅠ和细胞表面的磷脂结构相互作用而产生的自身抗体，能够激活补体系统，引发局部炎症反应，导致胎盘血管内皮细胞损伤，还抑制滋养层细胞的增殖和迁移，参与机体免疫应答过程，与免疫性不孕不育等疾病密切相关[16]。研究结果显示，LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ与Th17/Treg、$CD56^+$、NK、$CD4^+/CD8^+$呈正相关。Th17细胞分泌的细胞因子具有促炎作用，Treg细胞具有免疫调节和抑制炎症的作用，Th17/Treg升高会导致免疫系统过度激活，破坏母体对胚胎的免疫耐受，增加流产风险。$CD56^+$是NK的标志物，NK在妊娠中对胚胎有一定的保护作用，但过度活化的NK会对胚胎产生攻击作用，导致胚胎发育不良或流产。因此，通过分析LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ与上述指标的相关性，对于早期诊断、风险评估以及制定针对性的免疫调节治疗方案具有重要的临床价值。

综上所述，RSA患者LA、ANA、ACA、β2-GPⅠ的表达水平升高，四者可以作为RSA的预测指标，且四者联合检测RSA具有更好的预测价值，同时在阐明RSA免疫失衡机制，指导妊娠结局动态监测中具有良好的临床价值。　（下转第1739页）

·论 著·

糖尿病合并骨质疏松症miR-502-3p，miR-193a-3p与糖脂代谢及骨代谢相关性

吴冬[1] 袁玉[1] 雷菊[1] 汪天发[1] 周力[2]*

［摘 要］ **目的** 探讨糖尿病合并骨质疏松症miR-502-3p，miR-193a-3p与糖脂代谢及骨代谢相关性。**方法** 病例均来源于云南省镇雄县人民医院检验科收治2型糖尿病（Type 2 diabetes，T2DM）112例，分为骨质疏松组59例和非骨质疏松组53例（对照组），检测血清miR-502-3p、miR-193a-3p水平，以及糖脂代谢、骨代谢指标。**结果** 与对照组相比，骨质疏松组平均年龄、补充钙剂率较高，T2DM病程较长（P<0.05）。与对照组相比，骨质疏松组miR-502-3p、miR-193a-3p表达水平较高，差异有统计学意义（P<0.05）。与对照组相比，骨质疏松组糖化血红蛋白（HbA1c）、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、总胆固醇（TC）、I型胶原羧基端肽β-胶原特殊序列（β-CTX）、骨钙素N-端中分子片段（N-MID）、抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体5b（TRACP-5b）较高，差异有统计学意义（P<0.05），骨碱性磷酸酶（B-ALP）、I型前胶原氨基端前肽（PINP）、I型前胶原羧基端前肽（PICP）、骨密度，差异有统计学意义（P<0.05），两组FPG、空腹胰岛素（FINS）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）比较差异无统计学意义（P>0.05）。单因素分析表明血清miR-502-3p，miR-193a-3p水平与HbA1c、HOMA-IR、TC、β-CTX、N-MID、TRACP-5b均存在独立正相关性（P<0.05），与FPG、FINS、TG、LDL-C、HDL-C无关（P>0.05）。增高HbA1c、BMI及miR-502-3p、miR-193a-3p是T2DM患者骨质疏松风险，钙剂补充为保护因素（P<0.05）。**结论** T2DM合并骨质疏松症的患者血清miR-502-3p与miR-193a-3p水平上升，与糖脂代谢及骨代谢异常显著相关，为风险因素。

［关键词］ 2型糖尿病；血清miR-502-3p；miR-193a-3p；糖脂代谢；骨代谢标志物

Correlation between serum miR-502-3p, miR-193a-3p, glucose and lipid metabolism and bone metabolic markers in type 2 diabetes patients with osteoporosis

WU Dong[1], YUAN Yu[1], LEI Ju[1], WANG Tianfa[1], ZHOU Li[2]*
(1. Department of Laboratory Medicine, Zhenxiong County People's Hospital, Yunnan Province, Zhaotong, Yunnan, China, 657200; 2. The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China, 650000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the correlation between serum miR-502-3p, miR-193a-3p, glucose lipid metabolism and bone metabolism markers in type 2 diabetes patients with osteoporosis. **Methods** All cases were from the laboratory department of Zhenxiong County People's Hospital in Yunnan Province, where Type 2 diabetes (T2DM) was diagnosed. A total of 112 cases were divided into two groups: the osteoporosis group (59 cases) and the non-osteoporosis group (53 cases, control group). Serum levels of miR-502-3p and miR-193a-3p, as well as glucose and lipid metabolism, and bone metabolism indicators were measured. Pearson's method and multivariate logistic regression analysis were used to determine correlations. **Results** Compared to the control group, the osteoporosis group had a higher average age, calcium supplementation rate, and a longer course of T2DM (P<0.05). Additionally, the osteoporosis group had higher expression levels of miR-502-3p and miR-193a-3p, with statistically significant differences (P<0.05). Hemoglobin A1c, HbA1c, insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), type I collagen carboxy terminal peptide (β-CTX), N-MID osteocalcin (N-MID), tartrate resistant acid phosphatase isomer 5b (TRACP-5b), and high levels of N-MID and TRACP-5b were found to have statistically significant differences.(P<0.05). Bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP), N-terminal peptide of type I collagen. Gen, PINP, pmmHamn type I collagen terminal peptide (PICP), and bone density also showed statistically significant differences (P<0.05). The two groups had similar FPG, fasting insulin (FINS), and triacylglycerol (TG) levels, with no statistically signifi-

作者单位：1. 云南省镇雄县人民医院检验科，云南，昭通 657200
2. 云南省第三人民医院药剂科，云南，昆明 650000
*通信作者：周力，E-mail：1185038412@qq.com

cant difference between high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (P>0.05). Univariate analysis showed that serum miR-502-3p and miR-193a-3p levels were positively correlated with HbA1c, HOMA-IR, TC, β-CTX, N-MID, and TRACP-5b (P<0.05), but not correlated with FPG, FINS, TG, LDL-C, and HDL-C (P<0.05). Elevated HbA1c, BMI, miR-502-3p, and miR-193a-3p are risk factors for osteoporosis in T2DM patients, while calcium supplementation is a protective factor (P<0.05). **Conclusion** The elevated levels of serum miR-502-3p and miR-193a-3p in patients with T2DM combined with osteoporosis are significantly correlated with abnormal glucose and lipid metabolism, as well as bone metabolism, making them risk factors.

[**KEY WORDS**] T2DM; miR-502-3p; MiR-193a-3p; Glycolipid metabolism; Bone metabolism markers

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者常常伴随骨质疏松症这一并发症,随着肥胖和老龄化,发病率增加[1]。miRNAs是一组长度约22个核苷酸的内源性非编码单链RNA(ncRNA),与肿瘤发生、进展有紧密联系[2]。miR-502-3p能抑制碱性磷酸酶、骨桥蛋白以及骨钙素基因的表达,在骨代谢的调控中扮演着重要角色[3]。miR-193a-3p在多种癌症中发挥着抑制肿瘤的作用,在关节炎患者的软骨组织中表达异常,且能通过靶向*LGR4*基因来诱导软骨细胞发生凋亡[4]。多项研究已经表明,miR-502-3p和miR-193a-3p在原发性痛风性关节炎及大鼠骨质疏松症发展过程中扮演着关键角色[5]。相关分析提升miR-502-3p、miR-193a-3p与T2DM并重症肾衰竭病情程度有关[6]。但miR-502-3p和miR-193a-3p在T2DM合并骨质疏松症患者发病机制的参与及调控作用的研究还很少,因此本研究分析miR-23a、miR-30a与T2DM合并骨质疏松症的相关性,如下。

1　资料和方法

1.1　研究对象

病例均来源于2022年8月至2023年8月云南省镇雄县人民医院检验科收样T2DM患者112例,依据是否存在骨质疏松症,将所有入选者分为骨质疏松组59例以及非骨质疏松组53例(对照组)。纳入标准:①根据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》[7]以及《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》[10]中所设定的标准,同时符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》[8]中的骨质疏松诊断标准。②年龄超过18岁;排除标准:①合并急慢性感染、自身免疫性疾病等严重感染疾病;②合并其他类型恶性肿瘤者。所有研究对象均签署知情同意书。研究经院伦理委员会审核(审批号:20210121)。

1.2　观测指标与方法

1.2.1　经实时荧光定量PCR(Real-timeFluorescent Quantitative PCR,Real-time FQ-PCR)法对血清miR-502-3p、miR-193a-3p水平进行检测

收集空腹肘静脉血3 mL~5 mL注入试管,离心半径8 cm,2 000 r/min离心10 min获血清。试剂盒(货号:XK6044S)由上海晅科生物科技有限公司提供,应用Tiizol法提取血清中总RNA,反转录合成cDNA,计算miR-502-3p和miR-193a-3p的相对表达量。

1.2.2　糖脂代谢指标检测

选择血清标本,使用上海北诺生物科技有限公司的全自动生化分析仪检测三酰甘油(triacylglycerol,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)。使用安捷伦科技(中国)有限公司的电化学发光分析仪检测空腹胰岛素(Fasting insulin,FINS)。使用山东赛曼仪器设备有限公司的D-10系统高效液相色谱仪检测糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c,HbA1c)。使用武汉文萨科技有限公司的稳态血糖仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG),并计算稳态模型下的胰岛素抵抗指数(homa insulin-resistance,HOMA-IR)。

1.2.3　骨代谢指标检测

应用上海闪谱生物科技有限公司提供的多功能酶标分析仪进行检测,采用酶联免疫吸附测定法对以下指标进行测定:I型胶原羧基端肽β-胶原特殊序列(β-Carboxyl terminal peptide,β-CTX)、N-端中分子片段的骨钙素(N-MID Osteocalcin,N-MID)、I型前胶原羧基端前肽(pmmHamn type I carboxyl terminal Peptide,PICP)、骨特异性碱性磷酸酶(Bone-specific alkaline phosphatase,B-ALP)、I型前胶原氨基端前肽(N-terminal peptide of type I procollagen,PINP)以及抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体5b(tartrate-resistant acid phosphatase-5b,TRACP-5b)。

1.2.4　骨密度测量

应用淮安辛宇弘医疗科技有限公司提供的双能X线骨密度仪对全髋、股骨颈和L1~4脊柱的骨密度(g/cm^2)进行检测。

1.3　统计学方法

采用SPSS 24.0进行数据分析。计量资料($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验。计数资料以n(%)表示,行χ^2检验。miR-502-3p和miR-193a-3p的相关因素采用逐步回归向后-条件法予以多因素Logistic回归分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

两组男女比例、入院时收缩压、舒张压、基础疾病患病率等差异无统计学意义(P>0.05);与对照组相比,骨质疏松组平均年龄、补充钙剂率较高,T2DM病程较长,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2　血清miR-502-3p,miR-193a-3p

与对照组相比,骨质疏松组miR-502-3p、miR-193a-3p表达水平较高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 两组一般资料比较[($\bar{x}\pm s$),n(%)]

项目	对照组(n=53)	骨质疏松组(n=59)	χ^2/t值	P值
性别(男/女)	31/22	34/25	0.0009	0.926
年龄(岁)	64.25±6.92	67.18±7.19	2.192	0.041
BMI(kg/m^2)	24.33±2.56	26.15±2.90	3.504	0.002
T2DM病程(年)	5.22±0.65	6.39±0.80	8.435	0.000
入院时收缩压(μmol/L)	74.26±10.15	74.43±10.20	0.088	0.931
入院时舒张压(mmol/L)	8.42±1.12	8.39±1.10	0.143	0.888
吸烟史	23(43.40)	25(42.37)	0.012	0.913
饮酒史	27(50.94)	29(49.15)	0.036	0.850
基础疾病				
高血压	22(41.51)	28(47.46)	0.400	0.527
高脂血症	26(49.06)	34(57.63)	0.825	0.364
脑卒中	11(20.75)	12(20.34)	0.003	0.957
冠心病	8(15.09)	9(15.25)	0.001	0.981
补充钙剂	32(60.38)	21(35.59)	6.880	0.010

表2 两组miR-502-3p,miR-193a-3p比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-502-3p	miR-193a-3p
对照组	53	1.09±0.12	1.01±0.18
骨质疏松组	59	1.65±0.48	1.81±0.43
t值		8.669	13.077
P值		0.000	0.000

2.3 糖脂代谢、骨代谢标志物比较

与对照组相比,骨质疏松组HbA1c、HOMA-IR、TC、β-CTX、N-MID、RACP-5b较高,差异有统计学意义(P<0.05),B-ALP、PINP、PICP、骨密度较低,差异有统计学意义(P<0.05),两组FPG、FINS、TG、HDL-C、LDL-C比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 两组糖脂代谢及骨代谢标志物比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(n=53)	骨质疏松组(n=59)	t/χ^2值	P值
FPG(mmol/L)	8.45±0.93	8.63±0.94	1.017	0.322
HbA1c(%)	7.13±0.82	8.87±0.91	10.585	0.000
FINS(mU/L)	17.22±2.43	18.09±2.54	1.847	0.080
HOMA-IR	6.52±0.73	6.67±0.81	1.025	0.318
TG(mmol/L)	1.77±0.22	1.81±0.24	0.916	0.371
TC(mmol/L)	4.87±0.53	5.14±0.66	2.370	0.029
HDL-C(mmol/L)	1.34±0.18	1.39±0.21	1.345	0.194
LDL-C(mmol/L)	2.66±0.46	2.78±0.50	1.317	0.204
β-CTX(μg/L)	0.35±0.07	0.66±0.12	16.455	0.000
N-MID(μg/L)	18.34±2.13	28.43±3.42	18.493	0.000
B-ALP(ng/L)	80.43±8.44	50.34±5.76	22.227	0.000
PINP(μg/L)	79.24±10.33	43.52±4.75	23.905	0.000
PICP(μg/L)	223.13±26.35	165.33±20.13	13.120	0.000
TRACP-5b(U/L)	3.45±0.43	8.87±1.21	30.893	0.000
骨密度(g/cm^2)	1.04±0.21	0.77±0.10	8.827	0.000

2.4 血清miR-502-3p,miR-193a-3p与糖脂代谢及骨代谢标志物相关性分析

血清miR-502-3p,miR-193a-3p水平与HbA1c、HOMA-IR、TC、β-CTX、N-MID、TRACP-5b存在独立正相关性(P<0.05),与FPG、FINS、TG、LDL-C、HDL-C无相关性(P>0.05)。见表4。

表4 血清miR-502-3p,miR-193a-3p与糖脂代谢及骨代谢标志物相关性分析

指标	miR-502-3p		miR-193a-3p	
	r值	P值	r值	P值
HbA1c	0.514	0.000	0.566	0.000
HOMA-IR	0.311	0.000	0.422	0.000
TC	0.337	0.000	0.409	0.000
β-CTX	0.602	0.000	0.562	0.000
N-MID	0.541	0.000	0.478	0.000
B-ALP	−0.488	0.000	−0.507	0.000
PINP	−0.608	0.000	−0.583	0.000
PICP	−0.540	0.000	−0.540	0.000
TRACP-5b	0.489	0.000	0.498	0.000
骨密度	−0.677	0.000	−0.509	0.000
FPG	0.113	0.228	0.072	0.377
FINS	0.189	0.089	0.180	0.172
TG	0.068	0.433	0.190	0.102
HDL-C	−0.039	0.519	−0.068	0.299
LDL-C	0.048	0.498	0.099	0.392

2.5 多因素Logistic分析

以骨质疏松症作为因变量(赋值:0=否,1=是),以年龄、BMI、T2DM病程、既往吸烟史(赋值:0=否,1=是)、补充钙剂(赋值:0=否,1=是)、HbA1c、HOMA-IR、TC、β-CTX、N-MID、B-ALP、PICP、TRACP-5b、骨密度、miR-502-3p,miR-193a-3p属自变量,通过多因素Logistic分析提示,HbA1c、BMI、miR-502-3p,miR-193a-3p增高是T2DM产生骨质疏松症的危险因素,补充钙剂属保护因素(P<0.05)。见表5。

表5 T2DM发生骨质疏松症多因素Logistic分析

指标	β值	SE值	$Wald$值	OR(95%CI)	P值
常数项	12.021	2.664	20.503		0.000
HbA1c	0.649	0.198	9.872	1.892(1.231~2.776)	0.000
BMI	0.428	0.189	5.734	1.483(1.078~2.174)	0.032
miR-502-3p	0.503	0.199	7.535	1.653(1.154~2.354)	0.011
miR-193a-3p	0.472	0.147	8.442	1.564(1.121~2.260)	0.001
补充钙剂	−0.782	0.195	17.332	0.434(0.312~0.664)	0.000

3 讨论

人类miRNAs具有高度保守性、细胞特异性、位相特异性和时相特异性[9],其中miR-502-3p是靶基因最多的炎症性miRNA之一,在自身免疫和低度炎症性疾病中扮演着重要角色控[10]。miR-502-3p在转录后具有调节作用。miR-502-3p在癌症的发生和进展中发挥作用,对细胞生长和分化发挥调控功能,且与骨骼肌的发育过程有关。关于miR-502-3p与T2DM合并骨质疏松(osteoporosis,OP)的相关性研究较少。特别是在T2DM糖脂代谢及骨代谢调节机制中的作用更是所知甚少,近期已开始引起糖尿病研究学者和专家的关注。本项目研究结果表明miR-502-3p可能参与T2DM合并OP的发生,且其可能与细胞分化的过程密切相关。miR-193a-3p是一种抑癌基因[11],miR-193a-3p在炎症环境中,其在骨组织中的表达水平上升[12],参与调控炎症环境下骨代谢及成骨细胞活性[13]。miR-193a-3p参与细胞分化过程,与骨代谢密切相关,但其在T2DM合并OP关联研究方面尚属不足[14]。研

究结果表明miR-193a-3p参与T2DM合并OP的发生过程。推测miR-193a-3p可对T2DM患者的细胞成骨分化过程产生影响，发挥调控成骨细胞分化的作用。T2DM并发OP患者的平均骨密度低于未并发OP患者，miR-502-3p与miR-193a-3p的平均骨密度呈正相关。这表明血清miR-502-3p与miR-193a-3p均参与T2DM合并OP的发展，并与患者的临床病理特征具有显著关联。HbA1c、BMI与T2DM患者发生骨质疏松症(OP)之间存在密切关联。不良的血糖控制或肥胖状况均可能导致T2DM患者骨质疏松风险上升。相关研究亦表明，HbA1c水平与T2DM患者合并OP的概率呈正相关。经过多因素Logistic分析，研究结果表明，补充钙剂具有保护作用，对此类患者应注意适时补充钙剂，对于防止骨质流失和骨量减少具有重要意义。

综上，T2DM合并骨质疏松症患者血清中miR-502-3p和miR-193a-3p的水平较高。高水平的这两种microRNA与T2DM患者的糖脂代谢紊乱和骨代谢异常有密切关系。

参考文献

[1] 安娜，张明健，牛利，等. 2型糖尿病患者冠状动脉钙化与骨代谢指标的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(8)：1141-1146.

[2] 王晓玲，董天宇，徐义杰. miR-155在2型糖尿病患者外周血的表达及其与血管并发症的关系研究[J]. 世界最新医学信息文摘，2020，1(77)：2.

[3] Fan H，Zhao S，Ai R，et al. FOXO1-Induced miR-502-3p Suppresses Colorectal Cancer Cell Growth through Targeting CDK6[J]. J Oncol，2023，29(23)：2541391.

[4] Zhong L，Yang H，Zhu B，et al. The TBX1/miR-193a-3p/TGF-β2 Axis Mediates CHD by Promoting Ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev，2022，7(20)：5130546.

[5] Fuhrmann DC，Brüne B. miR-193a-3p increases glycolysis under hypoxia by facilitating Akt phosphorylation and PFKFB3 activation in human macrophages[J]. Cell Mol Life Sci，2022，79(2)：89.

[6] 程广杰，苑平，吴芬. miR-152、CHIT1、SAA在2型糖尿病微血管并发症患者中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床，2022，19(19)：2664-2666+2671.

[7] 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.

[8] 王永炫，李梅，章振林，等.《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》要点解读[J]. 协和医学杂志，2023，14(6)：1203-1207.

[9] Saliminejad K，Khorram Khorshid HR，Soleymani Fard S，et al. An overview of microRNAs：Biology，functions，therapeutics，and analysis methods[J]. J Cell Physiol，2019，234(5)：5451-5465.

[10] 黄浩然，冯艳华，王如然，等. 左归丸对去卵巢致骨质疏松症模型大鼠破骨细胞活性及miR-133b-3p/RhoA表达的影响[J]. 国际中医中药杂志，2023，45(9)：1119-1126.

[11] 丁锦荣，刘小江，李军，等. LncRNA MIR4697HG通过靶向miR-193a-3p调控HMGA2表达促进胶质瘤的发生发展[J]. 中国老年学杂志，2022，42(10)：2494-2500.

[12] 秦建民，张来香，魏振英. miR-193a-3p抑制高糖诱导人视网膜血管内皮细胞凋亡[J]. 基础医学与临床，2021，41(7)：995-1000.

[13] Zhou DD，Li HL，Liu W，et al. miR-193a-3p Promotes the Invasion，Migration，and Mesenchymal Transition in Glioma through Regulating BTRC[J]. Biomed Res Int，2021，9(11)：8928509.

[14] Fuhrmann DC，Brüne B. miR-193a-3p increases glycolysis under hypoxia by facilitating Akt phosphorylation and PFKFB3 activation in human macrophages[J]. Cell Mol Life Sci，2022，24，79(2)：89-92.

(上接第1735页)

参考文献

[1] 鲁红艳，王雪影，王小兰. 抗核抗体与低分子肝素治疗不明原因复发性流产子宫胎盘血流指数的关系[J]. 标记免疫分析与临床，2024，31(5)：789-793.

[2] Yao Y，Ye Y，Chen J，et al. Maternal-fetal immunity and recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol，2024，91(5)：e13859.

[3] 朱译桐，王昕，柴美伶，等. 补肾活血法对抗核抗体阳性复发性流产肾虚血瘀证患者妊娠结局的影响[J]. 时珍国医国药，2025，36(5)：892-897.

[4] 张晶，蔡建兴，罗琳华，等. 狼疮抗凝物及其他凝血指标与复发性流产的相关性研究[J]. 中国妇幼保健，2024，39(2)：278-281.

[5] Chen S，Li X，Guo Q，et al. Association between antinuclear antibody and female infertility：A meta-analysis[J]. Scand J Immunol，2023，98(1)：e13285.

[6] 吴丹丹，傅晗贞. 凝血指标联合血清抗心磷脂抗体对复发性流产患者预后的预测价值[J]. 中国妇幼保健，2025，40(6)：1057-1060.

[7] Sun X，Pan H，Lu H，et al. Diagnostic significance of combined anti-extractable nuclear antigens antibody，anti-cardiolipin antibody and anti-β2-glycoprotein 1 in systemic lupus erythematosus patients[J]. Heliyon，2024，10(7)：e29230.

[8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志，2016，51(1)：3-9.

[9] Quenby S，Gallos ID，Dhillon-Smith RK，et al. Miscarriage matters：the epidemiological，physical，psychological，and economic costs of early pregnancy loss[J]. Lancet，2021，397(10285)：1658-1667.

[10] Tripodi A. Diagnostic Challenges on the Laboratory Detection of Lupus Anticoagulant[J]. Biomedicines，2021，9(7)：844.

[11] 韩春艳，孙自学，胡晓华，等. 加味寿胎丸治疗血栓前状态致复发性流产的疗效及对凝血因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(10)：51-56.

[12] 李贤钊，朱瑶，吴钢. aGAPSS评分联合血清TSP-1、狼疮抗凝物比值预测系统性红斑狼疮血栓事件的价值[J]. 国际检验医学杂志，2023，44(18)：2294-2297.

[13] 齐海宇，文艳，程玉梅，等. 抗核抗体谱阳性孕产妇妊娠结局调查[J]. 中国临床医生杂志，2023，51(7)：857-860.

[14] 周燕，罗孟军，陈莉农，等. 抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体和抗核抗体检测在复发性流产诊断中的价值[J]. 中国计划生育和妇产科，2020，12(5)：25-28+51.

[15] 洪美铖，凌华萍. 多囊卵巢综合征患者发生复发性流产的危险因素及抗子宫内膜抗体和抗心磷脂抗体对复发性流产的预测价值[J]. 中国妇幼保健，2024，39(21)：4234-4238.

[16] 方伟，冯安妮，彭兰欢，等. 自身抗体在先兆早产诊疗中的应用[J]. 实用医学杂志，2023，39(24)：3255-3260.

·论 著·

miR-125b、sTREM-1、IGF-1在脓毒血症合并肺部感染患者中的表达及意义

郭海伟[1] 韩继斌[2*]

［摘 要］ **目的** 探讨微小核糖核酸-*125b*（*miR-125b*）、可溶性髓系细胞受体-1（sTREM-1）、胰岛素样生长因子1（IGF-1）在脓毒血症合并肺部感染患者中的表达及意义。**方法** 回顾选取2022年1月至2024年12月山西医科大学第一医院重症医学科收治的脓毒症合并肺部感染患者130例，按照纳排标准剔除病例4例，最终纳入病例126例，根据肺炎严重程度指数（PSI）将其分为非重症组77例和重症组49例，以入院28 d死亡情况分为预后不良组22例和预后良好组104例。收集患者一般资料，比较不同病情及不同预后患者的*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1水平。多因素Logistics回归分析脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的独立影响因素，采用ROC曲线分析*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1对脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的预测价值。**结果** 重症组*miR-125b*、sTREM-1高于非重症组，IGF-1低于非重症组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；预后不良组*miR-125b*、sTREM-1高于预后良好组，IGF-1低于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；多因素Logistics回归分析显示：*miR-125b*、sTREM-1、APACHEⅡ评分、SOFA评分、机械通气时间及合并肺部原发疾病、吸烟史均是影响脓毒血症合并肺部感染严重程度的独立危险因素，IGF-1为其独立保护因素（$P<0.05$）；ROC曲线分析显示：*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1联合预测脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的灵敏度为98.0%，特异度为75.3%，曲线下面积为0.931，优于单一检测（$P<0.05$）。**结论** *miR-125b*、sTREM-1、IGF-1与脓毒血症合并肺部感染患者病情严重程度、28d死亡结局均密切相关，通过三者联合检测对评估病情加重的预测价值较高。

［关键词］ 脓毒血症；肺部感染；微小核糖核酸-*125b*；可溶性髓系细胞受体-1；胰岛素样生长因子1

The expression and significance of *miR-125b*, sTREM-1 and IGF-1 in patients with sepsis complicated with pulmonary infection

GUO Haiwei[1], HAN Jibin[2*]
(1. Shanxi Medical University First Clinical Medical College, China, 030001; 2. Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University Taiyuan, Shanxi, China, 030001)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the expression and significance of *microRNA-125b* (*miR-125b*), soluble myeloid cell receptor-1 (sTREM-1) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with sepsis complicated with pulmonary infection. **Methods** A total of 130 patients with sepsis complicated with pulmonary infection admitted to the Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University from January 2022 to December 2024 were retrospectively selected. Four cases were excluded according to the inclusion and exclusion criteria, and 126 cases were finally included. According to the pneumonia severity index (PSI), they were divided into non-severe group (77 cases) and severe group (49 cases). According to the death of 28 days after admission, they were divided into poor prognosis group (22 cases) and good prognosis group (104 cases). The general data of patients were collected, and the levels of *miR-125b*, sTREM-1 and IGF-1 in patients with different conditions and different prognosis were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the independent influencing factors of exacerbation in patients with sepsis complicated with pulmonary infection. ROC curve was used to analyze the predictive value of *miR-125b*, sTREM-1 and IGF-1 for the aggravation of sepsis patients with pulmonary infection. **Results** The levels of *miR-125b* and

基金项目：山西省自然科学基金资助项目（201901D111360）
作者单位：1. 山西医科大学第一临床医学院，山西，太原 030001
2. 山西医科大学第一医院重症医学科，山西，太原 030001
*通信作者：韩继斌，E-mail：hanjibin86@foxmail.com

sTREM-1 in the severe group were higher than those in the non-severe group, and IGF-1 was lower than that in the non-severe group. The difference was statistically significant (P<0.05). The *miR-125b* and sTREM-1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and IGF-1 was lower than that in the good prognosis group. The difference was statistically significant (P<0.05). Multivariate Logistics regression analysis showed that *miR-125b*, sTREM-1, APACHE Ⅱ score, SOFA score, mechanical ventilation time, primary lung disease and smoking history were independent risk factors affecting the severity of sepsis complicated with pulmonary infection, and IGF-1 was an independent protective factor(P<0.05). ROC curve analysis showed that the sensitivity of *miR-125b*, sTREM-1 and IGF-1 in predicting the aggravation of sepsis complicated with pulmonary infection was 98.0%, the specificity was 75.3%, and the area under the curve was 0.931. It was better than single detection (P<0.05). **Conclusion**　*miR-125b*, sTREM-1 and IGF-1 are closely related to the severity of sepsis complicated with pulmonary infection and 28-day death outcome. The combined detection of the three has a high predictive value for evaluating the aggravation of the disease.

[**KEY WORDS**]　Sepsis; Pulmonary infection; *microribonucleic acid-125b*; Soluble myeloid cell receptor-1; insulin-like growth *factor* 1

脓毒血症为感染引起的全身炎症反应综合征，全球患病人数每年超过1 900万，其中有600万患者死亡，死亡率超过25%[1]。脓毒症合并肺部感染为常见合并症，病情复杂多变，随着病情进展，患者可能出现多器官衰竭甚至死亡。因此对于脓毒血症合并肺部感染患者进行有效的病情监测、预后预测具有重要临床意义。可溶性髓系细胞受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1，sTREM-1)是一种跨膜糖蛋白，可在单核细胞和中性粒细胞表面表达，能促进并放大炎症反应，研究[2]指出，sTREM-1对老年社区获得性肺炎患者重症化风险具有一定预测价值。微小*RNA*(Microribonucleic acid，*miRNA*)作为一类非编码RNA，广泛存在于各种生物中，其中*miR-125b*参与炎症和免疫过程[3]。胰岛素样生长因子1(Insulin-like growth factor 1，IGF-1)则对机体物质代谢和生长发育具有重要调节作用，参与感染后炎症反应过程[4]。本研究将分析*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1在脓毒血症合并肺部感染患者中的表达及意义，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

回顾选取2022年1月至2024年12月山西医科大学第一医院重症医学科收治的130脓毒症合并肺部感染患者为研究对象。纳入标准：①符合脓毒症诊断标准[5]；②病原菌培养阳性[6]；③患者资料完整，依从性良好。排除标准：①接受免疫抑制/细胞毒性治疗者；②其他病因引起的多器官障碍；③伴严重烧伤、创伤。按照纳排标准剔除病例4例，最终纳入病例126例，根据据肺炎严重程度指数(Pneumonia severity index，PSI)分为非重症组77例和重症组49例，以入院28 d死亡情况分为预后不良组22例和预后良好组104例。本研究已通过山西医科大学第一医院伦理委员会审核，伦理编号：SXYKD202003。

1.2　方法

1.2.1　资料收集

收集患者一般资料，包括性别、体重指数、年龄、饮酒史、吸烟史、合并症、白细胞计数、生理与慢性健康评分[7](acute physiological and chronic health evaluation-Ⅱ，APACHE Ⅱ)等。

1.2.2　*miR-125b*检测

取患者空腹静脉血3 mL，梯度离心法分离单个核细胞，提取总RNA(试剂盒：德国QIAGEN公司)，采用逆转录试剂盒(HaiGene公司)进行反转录，生成双链的互补DNA作为模板，采用实时荧光定量聚合酶链式反应(试剂盒：赛默飞世尔科技公司)对*miR-125b*进行扩增，以U6作为标准化内参，基因相对表达量计算方法为$2^{-\Delta\Delta Ct}$。引物序列：*miR-125b*，正向5′-ATTTGAGCTACAGCACGGTCGA-3′，反向5′-GGCTAGTGAAGTTTACCCCCTGC-3′。内参U6正向5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′，反向5′-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3′。

1.2.3　sTREM-1、IGF-1检测

取患者空腹静脉血3 mL，3 500 r/min离心处理10 min，离心半径为6.5 cm，采用酶联免疫吸附法测定血清sTREM-1、IGF-1，具体按照试剂盒(上海酶联生物科技)说明书操作。

1.3　统计学方法

采用IMB SPSS 25.0对数据统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，行t检验；计数资料以n(%)表示，行χ^2检验；多因素Logistics回归分析脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的独立影响因素，采用ROC曲线分析*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1对脓毒血症合并肺部感染患者预后的预测价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　非重症组和重症组临床一般资料比较

两组年龄、性别、体重指数、糖尿病、高血压、饮酒史及白细胞计数比较，差异均无统计学意义(P>0.05)；重症组合并吸烟史、肺部原发疾病占比高于非重症组，机械通气时间、APACHE Ⅱ评分高于非重症组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2　非重症组和重症组*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1比较

重症组*miR-125b*、sTREM-1高于非重症组，IGF-1低于非重症组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 非重症组和重症组临床一般资料比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

一般资料	非重症组(n=77)	重症组(n=49)	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	50.35±5.12	51.17±5.69	0.839	0.403
性别				
男	42(54.55)	23(46.94)	0.694	0.405
女	35(45.45)	26(53.06)		
体重指数(kg/m^2)	23.11±1.54	23.36±1.02	1.004	0.317
饮酒史	28(36.36)	14(28.57)	0.958	0.328
吸烟史	18(23.38)	20(40.82)	4.324	0.048
合并症				
高血压	21(27.27)	19(38.78)	1.254	0.263
糖尿病	20(25.97)	15(30.61)	0.321	0.571
肺部原发疾病	16(20.78)	21(42.86)	7.037	0.008
机械通气时间(h)	144.27±30.51	165.54±36.67	3.524	<0.001
白细胞计数(×10^9)	16.21±3.14	17.33±3.25	1.926	0.057
APACHEⅡ评分	22.66±3.29	30.17±5.21	9.926	<0.001

表2 非重症组和重症组miR-125b、sTREM-1、IGF-1比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IGF-1(μg/L)	sTREM-1(pg/mL)	miR-125b
非重症组	77	151.75±35.14	44.21±8.15	2.25±0.53
重症组	49	108.21±22.39	54.16±8.23	2.80±0.62
t值		7.727	6.655	5.312
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 Logistic回归分析脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的独立影响因素

取表1、2中P<0.05的单因素作为自变量,以患者病情加重作为因变量,代入多因素分析得出*miR-125b*、sTREM-1、APACHEⅡ评分、机械通气时间及合并肺部原发疾病、吸烟史均是影响脓毒血症合并肺部感染严重程度的独立危险因素,IGF-1为其独立保护因素(P<0.05)。见表3。

2.4 *miR-125b*、sTREM-1、IGF-1联合预测脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的ROC特征

miR-125b、sTREM-1、IGF-1联合预测脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的灵敏度为98.0%,特异度为75.3%,曲线下面积为0.931,优于单一检测(P<0.05)。见表4、图1。

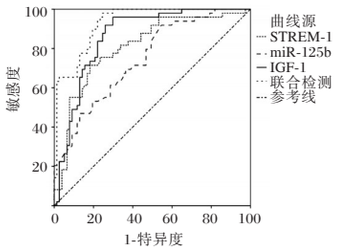


图1 *miR-125b*、sTREM-1、IGF-1联合预测脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的ROC图

2.5 不同预后患者*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1比较

预后不良组*miR-125b*、sTREM-1高于预后良好组,IGF-1低于预后良好组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 不同预后患者*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IGF-1(μg/L)	sTREM-1(pg/mL)	miR-125b
预后良好组	104	140.46±37.88	6.43±8.95	2.39±0.61
预后不良组	22	108.16±19.42	55.87±8.15	2.78±0.59
t值		3.883	4.558	2.718
P值		<0.001	<0.001	0.008

3 讨论

肺脏是脓毒症时最易受损伤的靶器官,早期对脓毒症患者病情变化及预后进行鉴别,并予以相应抗菌治疗,可改善脓毒血症合并肺部感染患者预后,减少并发症的发生。因此,需积极探寻能够早期识别脓毒症合并肺部感染的相关生物指标。

近年来,IGF家族与炎症之间的研究逐渐增多,IGF家族在细胞的增殖、分化、凋亡以及机体的免疫反应等生物学功能中起着重要作用[8]。IGF-1为单链多肽类生长因子,在流感病毒感染、创伤应激反应、胰岛素抵抗等多种疾病的病理生理过程均有所参与[9]。已经研究[10-11]证实,IGF-1水平降低与泌尿系统感染、骨折术后感染的发生有关。本研究结果显示:重症组IGF-1低于非重症组,预后不良组IGF-1低于预后良好组,且IGF-1与患者病情炎症程度独立相关,提示IGF-1水

表3 Logistic回归分析脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的独立影响因素

一般资料	赋值	β值	*S.E*值	*Wald* χ^2值	*OR*值	95% *CI*值	*P*值
肺部原发疾病	有=1,无=0	0.485	0.216	5.0417	1.624	1.064~2.480	0.025
机械通气时间	连续变量	0.612	0.188	10.597	1.844	1.276~2.666	0.001
APACHEⅡ评分	连续变量	0.423	0.169	6.265	1.527	1.096~2.126	0.012
吸烟史	有=1,无=0	0.566	0.249	5.167	1.761	1.081~2.869	0.023
sTREM-1	连续变量	0.663	0.111	35.676	1.941	1.561~2.412	<0.001
miR-125b	连续变量	0.367	0.167	4.829	1.444	1.040~2.002	0.028
IGF-1	连续变量	-0.679	0.188	13.044	0.507	0.351~20733	<0.001

表4 *miR-125b*、sTREM-1、IGF-1联合预测脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的ROC特征

指标	截点值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	95% *CI*	AUC	*P*值
sTREM-1	50.58 pg/mL	0.532	71.4	81.8	0.731~0.888	0.809	<0.001
miR-125b	2.13	0.373	91.8	45.5	0.660~0.831	0.746	<0.001
IGF-1	140.04 μg/L	0.660	95.9	70.1	0.797~0.926	0.862	<0.001
联合检测		0.733	98.0	75.3	0.889~0.972	0.931	<0.001

平偏低与脓毒血症合并肺部感染患者病情进展及不良预后有关。分析原因在于：IGF-1可以促进淋巴细胞的增殖和分化，并促进抗体的产生，抵御病原体入侵和扩张，在急性重症感染时，机体炎性反应增加，其中炎性因子TNF-α、IL-6显著抑制IGF-1合成。IGF-1的降低减弱免疫功能，加速蛋白质分解和消耗，增加脓毒症细菌移位，加重肺部感染病情[12-13]。动物实验发现[14]，经过IGF-1处理后的脓毒症肺损伤小鼠肺组织损伤得到明显缓解，提示IGF-1对于脓毒症组肺组织损伤有一定的治疗作用，后续实验发现，经过IGF-1处理的脓毒症小鼠的炎症因子及p-PI3K和p-AKT的表达较未经处理的脓毒症组小鼠明显降低，进一步从分子层面上印证了IGF-1可能是通过阻断PI3K/AKT通路发挥抗炎作用，从而缓解脓毒症小鼠的急性肺损伤。

sTREM-1主要表达于髓系细胞表面，在感染性疾病的炎症激发和级联放大效应中有重要作用，sTREM-1在多种急、慢性炎症疾病中表达显著增加，是获得性肺炎的重要诊断依据[15-16]。本研究结果显示，重症组sTREM-1高于非重症组，预后不良组sTREM-1高于预后良好组。这可能是因为sTREM-1多表达于免疫细胞表面，肺部感染发生后，中性粒细胞表面的TREM-1被激活并大量合成，并在基质金属蛋白酶催化下释放入血转化为sTREM-1[17]。sTREM-1通过与Toll样受体、NOD样受体等天然受体发挥协调作用，产生细胞因子核因子κB、白细胞介素，从而触发多种促炎因子的合成及释放，进而促进患者肺部感染的发展[18]。

*miR-125b*参与缺血再灌注损伤、免疫炎症反应和肝脏损伤中发挥着重要作用。研究发现，在炎症状态下，过表达*miR-125b*以炎症依赖的方式负调控粒细胞功能，会显著降低小鼠存活率。在全身炎症反应中，*miR-125b*可抑制TNF-α *mRNA*的翻译，并在人巨噬细胞NF-κB通路中起负调节作用[19]。本研究同样发现，脓毒症合并肺部感染患者中，过表达*miR-125b*与患者病情加重及预后不良有关，推测主要是因为*miR-125b*高表达通过调节核因子-κB信号通路上调促炎性相关因子水平，进一步加重脓毒症合并肺部感染患者机体炎性损伤。通过ROC曲线分析显示，*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1联合检测有助于提高对脓毒血症合并肺部感染患者病情加重的预测价值，灵敏度为98.0%，特异度为75.3%，曲线下面积为0.931，优于单一检测，这可能是因为三者从不同层面反映了脓毒血症合并肺部感染发生发展过程的影响。

综上所述，*miR-125b*、sTREM-1、IGF-1与脓毒血症合并肺部感染患者病情严重程度、28 d死亡结局均密切相关，通过三者联合检测对评估该病病情的预测价值较高。此外，本研究仍存在一定不足，如样本量较少、样本来源单一等，后续仍需进一步证实研究结果。

参考文献

[1] 张丽华，张莉，张丽萍，等. 脓毒症患者肠内营养喂养不耐受现况及影响因素研究[J]. 华南预防医学，2023，49(2)：174-178.

[2] 尹传玉，陈小华，郑文丽，等. NLR、sTREM-1对老年社区获得性肺炎患者重症化风险的预测价值[J]. 中华传染病杂志，2024，42(11)：641-646.

[3] Yuanjie L，Yongwei S. MALAT1 regulates PCT expression in sepsis patients through the *miR-125b*/STAT3 axis[J]. J Clin Laborat analys，2022，36(5)：e24428-e24428.

[4] 尹永锋，张琰，王润青，等. 血清PSGL-1结合IGF-1对脑梗死并发肺部感染患者短期预后的预测效能[J]. 中国老年学杂志，2024，44(9)：2066-2069.

[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]. 临床急诊杂志，2018，19(9)：567-588.

[6] 尚红，王毓三，申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京：人民卫生出版社，2015：629-646.

[7] 范志强，佟庆. 血清UCP2、TSLP在老年肺炎脓毒症患者中的表达及其预后评估价值[J]. 中国现代医学杂志，2021，31(12)：1-6.

[8] Moonesi M，Zaka Khosravi S，Molaei Ramshe S，et al. IGF family effects on development，stability，and treatment of hematological malignancies[J]. J Cell Physiol，2021，236(6)：4097-4105.

[9] Józefiak A，Larska M，Pomorska-Mól M，et al. The IGF-1 signaling pathway in viral infections[J]. Viruses，2021，13(8)：1488.

[10] 黄晓君，李小漫，彭春玲，等. 2型糖尿病合并泌尿系统感染病原菌分布和血清IGF-1与PCT水平变化及意义[J]. 中华医院感染学杂志，2023，33(7)：1040-1044.

[11] 张伟学，王猛，姜良德，等. IGF-1、β-CTX与胫骨平台骨折术后感染及骨痂X线评分的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(9)：1708-1712.

[12] 田杨，朱翠平，洪婕，等. 胰岛素样生长因子-I和血糖在脓毒症中的变化及意义[J]. 临床儿科杂志，2015，33(6)：543-547.

[13] Navas GP，Prado DRYM，Blanco VP，et al. Composición de la microbiota en pacientes con déficit de hormona de crecimiento antes y después de recibir tratamiento[J]. Anales de Pediatria，2024，100(6)：404-411.

[14] 黄鹏，刘春鹤，郑丽丽，等. 1型胰岛素样生长因子通过下调PI3K/AKT通路改善脓毒症小鼠急性肺损伤[J]. 中华急诊医学杂志，2025，34(1)：33-39.

[15] Zheng F. Pathogenic characteristics of pulmonary infection in hospitalized patients with chronic heart failure and diagnostic value of sTREM-1，sCD163，and sTWEAK[J]. Pak J Med Sci，2022，38(3Part-I)：536-541.

[16] Zhu C，Chen G，Yao J，et al. Effect of infection after liver cancer interventional therapy on T lymphocyte subsets and Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and its mechanism[J]. Adv Clin Exp Med，2022，31(1)：17-23.

[17] Sathe NA，Bhatraju PK，Mikacenic C，et al. Relationships between age，soluble triggering receptor expressedon myeloid cells-1(sTREM-1)，and mortality among critically ill adults：A cohort study[J]. Shock，2022，57(2)：205-211.

[18] 赖思敏，伍红，谢永平，等. 老年COPD合并肺结核患者血清sIL-2R、sTREM-1及IL-1与肺结核病变程度的相关性[J]. 中国老年学杂志，2024，44(19)：4652-4655.

[19] 武志慧，孙晓林，王慧. *miRNA-125*家族与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 中国比较医学杂志，2022，32(9)：128-136.

·论 著·

结直肠癌患者肠道菌群及血清CRP/ALB、GDF-15、IL-10、S1P水平与临床预后的关系

赵晓群[1] 程真珍[2*] 吴会丽[1]

［摘 要］ **目的** 探讨结直肠癌患者肠道菌群及血清CRP/ALB、GDF-15、IL-10、S1P水平与临床预后的关系，为疾病预后评估提供参考依据。**方法** 回顾性选取新疆医科大学附属肿瘤医院2019年6月至2021年6月期间收治的120例结直肠癌患者为病例组，40例结直肠腺瘤患者为对照组，采集粪便和血清样本，检测普氏菌属、拟杆菌属、布氏菌属及上述4项血清指标水平，并对病例组按TNM分期及2年随访结局进一步分组比较，分析相关性及预后预测价值。**结果** 本研究共纳入结直肠癌患者120例和结直肠腺瘤患者40例，111例患者完成24个月随访，预后不良发生率为27.03%。与对照组相比，病例组普氏菌属和拟杆菌属相对丰度显著升高，布氏菌属相对丰度显著降低；血清CRP/ALB比值、GDF-15和IL-10水平均显著升高，而S1P水平显著降低，差异有统计学意义（P<0.001）。随着TNM分期进展，上述肠道菌群失衡和血清指标异常程度逐渐加重。预后不良组患者的肠道菌群紊乱和血清指标异常较预后良好组更为严重，差异有统计学意义（P<0.001）。ROC曲线分析显示，肠道菌群联合血清指标预测结直肠癌患者预后不良的AUC为0.874，灵敏度、特异性分别为90.00%、86.42%。**结论** 肠道菌群变化及CRP/ALB、GDF-15、IL-10、S1P等血清指标与结直肠癌的病情进展和临床预后密切相关，联合监测可为患者的风险分层及个体化管理提供有效参考。

［关键词］ 结直肠癌；肠道菌群；C反应蛋白/白蛋白；生长分化因子-15；白细胞介素-10；鞘氨醇-1-磷酸

Relationship between intestinal flora, serum CRP/ALB, GDF-15, IL-10 and S1P levels and clinical prognosis in patients with colorectal cancer

ZHAO Xiaoqun[1], CHENG Zhenzhen[2*], WU Huili[1]
(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Medical Laboratory Centre, Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the relationship between intestinal flora, serum CRP/ALB ratio, GDF-15, IL-10, and S1P levels and clinical prognosis in patients with colorectal cancer, aiming to provide reference indicators for prognosis assessment. **Methods** A retrospective study was conducted by selecting 120 colorectal cancer patients treated at the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from June 2019 to June 2021 as the case group, and 40 colorectal adenoma patients as the control group. Fecal and serum samples were collected to detect the abundance of *Prevotella*, *Bacteroides*, and *Bifidobacterium*, along with serum CRP/ALB, GDF-15, IL-10, and S1P levels. Subgroup analyses were performed based on TNM staging and 2-year follow-up outcomes. The predictive value of these indicators was evaluated using ROC curve analysis. **Results** This study included 120 colorectal cancer patients and 40 colorectal adenoma patients, with 111 patients completing a 24-month follow-up, resulting in a poor prognosis incidence rate of 27.03%. In comparison to the control group, the case group showed significantly increased relative abundance of *Prevotella* and *Bacteroides* genera, as well as significantly decreased relative abundance of *Bifidobacterium* genus. Additionally, serum CRP/ALB ratio, GDF-15, and IL-10 levels were all significantly elevated, while S1P levels were significantly reduced (all P<0.001). As TNM staging, the degree of gut microbiota dysbiosis and serum biomarker abnormalities worsened progressively. Patients in the poor prognosis group exhibited more severe gut mi-

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2018D01C268）
作者单位：1. 新疆医科大学附属肿瘤医院医学检验中心，新疆，乌鲁木齐 830000
2. 新疆医科大学附属肿瘤医院医学检验中心，新疆，乌鲁木齐 830000
*通信作者：程真珍，E-maili：38358842@qq.com

crobiota disruption and serum biomarker abnormalities than those in the good prognosis group (all $P<0.001$). ROC curve analysis indicated that the combination of gut microbiota and serum biomarkers had a good predictive performance for poor prognosis in colorectal cancer patients, with an AUC of 0.874, sensitivity of 90.00%, and specificity of 86.42%. **Conclusion**　An imbalance in intestinal flora and serum levels of CRP/ALB, GDF-15, IL-10, and S1P are closely associated with disease progression and prognosis in colorectal cancer. Monitoring these markers together can provide an effective reference for risk stratification and individualized treatment.

[**KEY WORDS**]　Colorectal cancer; Intestinal flora; CRP/ALB; GDF-15; IL-10; S1P

随着社会压力增加、生活节奏变化，结直肠癌发病率呈逐年上升趋势[1]。结直肠癌具有早期症状特异性低、缺乏便捷早期筛查手段的特点[2]。有研究显示，恶性肿瘤所致局部和全身炎症反应将带来C反应蛋白/白蛋白（C-reactive protein/albumin，CRP/ALB）、白细胞介素-10（Interleukin-10，IL-10）水平变化，且与多种恶性肿瘤患者病情和预后有关[3]，而动态监测生长分化因子-15（Growth Differentiation Factor-15，GDF-15）、鞘氨醇-1-磷酸（Sphingosine-1-phosphate，S1P）也是指导消化道恶性肿瘤患者预后特征的重要指标[4]。另有大量研究显示，恶性肿瘤尤其是消化道恶性肿瘤患者病情的进展和预后转归均伴随着粪便肠道菌群的显著改变[5]。因此，本研究关注结直肠癌患者肠道菌群及血清CRP/ALB、GDF-15、IL-10、S1P水平及其与临床预后的关系，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取新疆医科大学附属肿瘤医院2019年6月至2021年6月收治的120例结直肠癌患者，并选取同期40例结直肠腺瘤患者，分别纳入病例组、对照组。纳入标准：①经结肠镜检查和病理组织学检查明确结直肠癌或结直肠腺瘤诊断；②入组前未接受相关治疗，确诊结直肠癌者拟接受外科治疗；③临床资料完整；④知晓研究内容且自愿参与研究。排除标准：①合并其他类型恶性肿瘤；②合并免疫系统、血液系统疾病；③合并认知、精神障碍或智力异常；④合并感染性疾病或脏器功能严重损伤。病例组、对照组年龄、体质量指数（BMI）、性别等基线资料对比，具有可比性（$P>0.05$），见表1。本研究已征得医院医学伦理委员会批准。研究对象均已签署知情同意书。

1.2　方法与观察指标

根据患者入院后临床检查及病理结果，对两组研究对象进行相关检测并分组分析。将结直肠癌确诊患者纳入病例组，结直肠腺瘤患者纳入对照组。依据国际抗癌联盟（UICC）发布的第八版TNM分期标准〔UICC TNM Classification of Malignant Tumours，8th edition〕[6]，将病例组患者按肿瘤分期分为Ⅰ~Ⅱ期组与Ⅲ~Ⅳ期组。

所有研究对象在首次入院时采集粪便样本及空腹外周血。粪便样本使用粪便DNA提取试剂盒提取微生物总DNA，经16S rRNA高通量测序检测普氏菌属、拟杆菌属、布氏菌属的相对丰度；血清经离心分离后，使用免疫比浊法、ELISA等方法分别检测CRP、ALB、GDF-15、IL-10、S1P水平，并计算CRP/ALB比值。

1.2.1　肠道菌群

患者首次入院后即采集新鲜粪便样本，于早晨自然排便后在无菌条件下取样，每份样本取中段内部粪便约1 g，置于无菌采样盒中，转移至无菌冻存管内，4 h内完成液氮速冻并储存于−80℃冰箱中备用。粪便样本经Omega Bio-tek Fecal DNA Kit（美国）提取微生物基因组DNA，采用NanoDrop 2000紫外分光光度计（Thermo Fisher Scientific，USA）测定DNA浓度与纯度，完整性经1%琼脂糖凝胶电泳检测。16S rRNA扩增以V3－V4高变区为靶区域，使用通用引物341F（5′-CCTACGGGNGGCWGCAG-3′）和805R（5′-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3′）进行PCR扩增。扩增产物经磁珠纯化后构建文库，并在Illumina MiSeq高通量测序平台（Illumina Inc.，USA）进行双端250 bp测序。测序与初步生信分析由广州基迪奥生物科技有限公司完成。原始测序数据使用QIIME 2（version 2021.4）平台进行质控及分析。低质量序列通过DADA2算法过滤去噪后，按特征序列（ASVs）进行聚类，比对SILVA数据库（v138）进行分类注释，获取属水平（Genus level）菌群构成信息。目标菌群丰度计算采用$2^{-\Delta Ct}$法，其中ΔCt为目标菌属相对Ct值与总细菌Ct值之差，Ct值取每个样本重复测定的平均值[7]。

1.2.2　血清指标

研究对象于首次入院时清晨空腹状态下，经肘静脉采集非抗凝血液5 mL，室温静置30 min后血液完全凝固，再于4℃下以5 000 r/min、离心半径10 cm条件离心8 min，分离上

表1　两组患者一般临床资料比较［$(\bar{x}\pm s)$，$n(\%)$］

组别	n	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	性别		病灶部位	
				男	女	结肠	直肠
病例组	120	62.81±9.54	22.67±1.57	67(55.83)	53(44.17)	77(64.17)	43(35.83)
对照组	40	62.69±9.16	22.75±1.63	27(67.50)	13(32.50)	26(65.00)	14(35.00)
t/χ^2值		0.070	0.276	1.685		0.009	
P值		0.945	0.783	0.194		0.924	

清血清，分装至1.5 mL无菌冻存管中，-80℃低温保存备用。血清中C反应蛋白（CRP）水平采用免疫比浊法，在日立7600全自动生化分析仪（Hitachi Ltd., Japan）上检测，试剂由迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供。白蛋白（ALB）水平通过溴甲酚绿比色法检测，采用同一分析仪器完成。生长分化因子-15（GDF-15）、白细胞介素-10（IL-10）和1-磷酸鞘氨醇（S1P）水平均使用酶联免疫吸附法（ELISA）进行定量分析，试剂盒分别购自美国R&D Systems公司，操作严格按照产品说明书进行。所有ELISA实验均在Thermo Scientific Multiskan FC微孔板酶标仪上测定450 nm吸光度，并于同一批次内完成重复样本检测以降低系统误差。CRP/ALB比值采用对应检测结果直接计算，用于评估患者的炎症与营养状态。

1.3 随访

使用电话随访、门诊访视等方式，对病例组患者开展2年随访，每隔3~6个月随访1次，记录患者2年预后特点。以随访期间发生复发、转移或死亡为终点事件，将发生终点事件者纳入预后不良组，未发生终点事件者纳入预后良好组。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析，计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验；计量资料均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用双侧t检验；预测效能分析使用ROC曲线。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

病例组111例患者获得有效随访，随访时间24个月，随访期间30例患者预后不良，患者预后不良发生率为27.03%。

2.2 病例组与对照组粪便肠道菌群检测、血清指标检测结果比较

与对照组相比，病例组粪便中普氏菌属和拟杆菌属相对丰度明显升高，布氏菌属相对丰度明显降低；血清CRP/ALB比值、GDF-15和IL-10水平均明显升高，S1P水平明显降低，差异有统计学意义（P<0.001）。见表2。

表2 病例组与对照组粪便肠道菌群检测、血清指标检测结果比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	病例组（n=120）	对照组（n=40）	t值	P值
普氏菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.33±0.15	1.05±0.09	11.142	<0.001
拟杆菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.79±0.22	1.26±0.17	13.905	<0.001
布氏菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.15±0.11	1.46±0.15	14.02	<0.001
CRP/ALB	1.23±0.11	0.89±0.07	18.329	<0.001
GDF-15（ng/mL）	1.69±0.22	1.13±0.09	15.642	<0.001
IL-10（pg/mL）	141.71±22.46	56.88±7.51	23.412	<0.001
S1P（nmol/L）	611.75±11.07	892.64±26.64	94.071	<0.001

2.2.2 病例组不同TNM分期患者粪便肠道菌群检测、血清指标检测结果比较

与Ⅰ~Ⅱ期组相比，Ⅲ~Ⅳ期组粪便中普氏菌属和拟杆菌属相对丰度明显升高，布氏菌属相对丰度明显降低；血清CRP/ALB比值、GDF-15和IL-10水平均明显升高，S1P水平明显降低，差异有统计学意义（P<0.001）。见表3。

表3 病例组不同TNM分期患者粪便肠道菌群检测、血清指标检测结果比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	Ⅰ~Ⅱ期组（n=66）	Ⅲ~Ⅳ期组（n=54）	t值	P值
普氏菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.26±0.11	1.41±0.13	6.847	<0.001
拟杆菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.65±0.15	1.87±0.19	7.088	<0.001
布氏菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.22±0.09	0.99±0.08	14.634	<0.001
CRP/ALB	1.09±0.08	1.36±0.09	17.385	<0.001
GDF-15（ng/mL）	1.51±0.13	1.81±0.17	10.951	<0.001
IL-10（pg/mL）	122.03±18.62	157.11±19.04	10.164	<0.001
S1P（nmol/L）	695.38±9.97	572.44±8.03	73.226	<0.001

2.2.3 预后良好组与预后不良组粪便肠道菌群检测、血清指标检测结果比较

与预后良好组相比，预后不良组粪便中普氏菌属和拟杆菌属相对丰度明显升高，布氏菌属相对丰度明显降低；血清CRP/ALB比值、GDF-15和IL-10水平均明显升高，S1P水平明显降低，差异有统计学意义（P<0.001）。见表4。

表4 预后良好组与预后不良组粪便肠道菌群检测、血清指标检测结果比较（$\bar{x}\pm s$）

项目	预后良好组（n=81）	预后不良组（n=30）	t值	P值
普氏菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.21±0.09	1.45±0.12	11.357	<0.001
拟杆菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.61±0.13	1.95±0.17	11.223	<0.001
布氏菌属（$2^{-\Delta Ct}$，lg）	1.26±0.08	0.92±0.06	21.154	<0.001
CRP/ALB	0.99±0.05	1.49±0.09	37.037	<0.001
GDF-15（ng/mL）	1.42±0.11	1.92±0.24	15.037	<0.001
IL-10（pg/mL）	119.24±17.17	162.61±20.41	11.218	<0.001
S1P（nmol/L）	725.37±10.61	616.12±9.64	49.337	<0.001

2.3 预测效能分析

ROC曲线示，肠道菌群联合血清指标预测结直肠癌患者预后不良的AUC为0.874，灵敏度、特异性分别为90.00%、86.42%。见表5、图1。

表5 肠道菌群、血清指标单独及联合预测结直肠癌患者临床预后的效能（%）

预测指标	灵敏度	特异性	准确率	阳性预测值	阴性预测值
肠道菌群	73.33	75.31	74.77	52.38	88.41
血清指标	80.00	81.48	81.08	61.54	91.67
联合	90.00	86.42	87.39	71.05	95.89

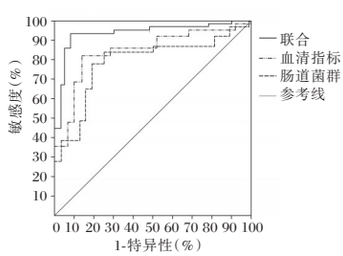


图1 肠道菌群、血清指标单独及联合预测结直肠癌患者临床预后的ROC曲线

3　讨论

大量研究显示，结直肠癌患者预后不仅取决于肿瘤恶性程度、浸润特点，也与个体局部和全身炎症反应密切相关[8-9]。有学者发现，更高的炎性介质水平伴随着肿瘤侵袭能力的上升和转移风险的增加，而营养状态、免疫功能下降也与机体炎症反应增强、术后恢复缓慢、预后转归恶化直接相关[10-11]。

首先，关于TNM分期与菌属差异的原因分析，这可能与结直肠癌发展阶段中肠道微环境的改变密切相关。随着肿瘤的生长与扩散，局部炎症、黏膜通透性改变及代谢异常可能影响肠道菌群的组成。研究显示，普氏菌属（Prevotella）主要包括如P.copri、P.melaninogenica等菌种，具有黏附肠道上皮、诱导IL-8等促炎因子表达的能力，可通过激活TLR4/NF-κB信号通路增强肿瘤微环境的促炎反应，进而促进肿瘤进展。拟杆菌属（Bacteroides）中的某些毒性菌株如ETBF（Enterotoxigenic Bacteroides fragilis）可分泌毒素BFT，破坏上皮屏障并诱导Th17免疫反应，也被证实与结直肠癌的发生相关。而布氏菌属（Bifidobacterium）作为重要的益生菌属，代表菌种如B. longum、B. bifidum等，能够产生短链脂肪酸、调节Treg细胞活性、维护肠道屏障完整性，其相对丰度下降提示抗炎保护作用受损。在本研究中，晚期患者和预后不良者普氏菌属和拟杆菌属丰度上升、布氏菌属下降，提示肠道微生态紊乱可能在结直肠癌病程推进中发挥了促进作用。

CRP/ALB比值的升高反映了显著的急性期炎症反应状态，也可能提示营养不良及肿瘤相关代谢紊乱的存在[12-13]。这种炎症—营养失衡状态常与预后不良相关。IL-10虽具有抗炎作用，但其在肿瘤微环境中的高表达可能反映了免疫抑制微环境的形成，促使肿瘤细胞逃避免疫监控，从而加速疾病进展[14]。GDF-15为TGF-β超家族成员，能促进癌细胞的迁移和侵袭，其表达水平在多种恶性肿瘤中显著升高，并可通过PI3K/AKT通路促进细胞存活。S1P是由鞘氨醇激酶生成的脂质信号分子，参与血管生成、细胞增殖和迁移等过程，在肿瘤组织中常被高水平消耗，其下降可能反映肿瘤负荷增大及肿瘤细胞的持续活跃状态。

因此，肠道菌群与血清指标联合变化可从微生态与系统性炎症—免疫角度反映结直肠癌的生物学行为与预后趋势。本研究中ROC曲线分析显示二者联合预测预后不良的AUC为0.874，灵敏度和特异性均处于较高水平，提示其在临床风险分层中的潜在价值。基于此结果，今后可结合动态检测与前瞻性研究进一步评估其在治疗个体化管理中的应用前景。

综上所述，结直肠癌患者随病情进展常伴有普氏菌属、拟杆菌属相对丰度升高，布氏菌属降低，同时血清CRP/ALB、GDF-15、IL-10上调，S1P水平下降。联合这些指标有望用于患者预后的综合评估，值得在临床实践中进一步推广与验证。

参考文献

[1] 孙跃明. 结直肠癌外科治疗进展[J]. 中华消化外科杂志，2024，23(6)：789-794.

[2] Kawaguchi Y，Kopetz S，Tran Cao HS，et al. Contour prognostic model for predicting survival after resection of colorectal liver metastases：development and multicentre validation study using largest diameter and number of metastases with RAS mutation status[J]. Brit J Surg，2021，108(8)：968-975.

[3] 朱江鹏，李光耀，姚远，等. 结直肠癌同时性肝肺转移的预后因素分析及预后预测模型构建[J]. 中国普通外科杂志，2024，33(7)：1111-1121.

[4] Luo XJ，Zhao Q，Liu J，et al. Novel genetic and epigenetic biomarkers of prognostic and predictive significance in stage Ⅱ/Ⅲ colorectal cancer[J]. Mol Ther，2021，29(2)：587-596.

[5] Yamashita R，Long J，Longacre T，et al. Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer：a diagnostic study[J]. Lanc Oncol，2021，22(1)：132-141.

[6] Brierley JD，Gospodarowicz MK，Wittekind C，editors. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed[M]. Hoboken：Wiley-Blackwell，2016.

[7] Mariat D，Firmesse O，Levenez F，et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age[J]. BMC Microbiol，2009，9：123.

[8] 廖志晓，邓跃扬，朱津丽，等. 早发性结直肠癌患者死亡竞争风险模型的构建[J]. 实用临床医药杂志，2022，26(22)：72-76.

[9] Salvucci M，Crawford N，Stott K，et al. Patients with mesenchymal tumours and high Fusobacteriales prevalence have worse prognosis in colorectal cancer (CRC)[J]. Gut，2022，71(8)：1600-1612.

[10] Shinji S，Yamada T，Matsuda A，et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer：a review[J]. J Nipp Med School，2022，89(3)：246-254.

[11] Kang J，Choi YJ，Kim I，et al. LASSO-based machine learning algorithm for prediction of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer[J]. Canc Res Treatm，2021，53(3)：773-783.

[12] 马祎菲，梁新军，魏少忠. 炎症与免疫指标在可切除性结直肠癌中的预后价值[J]. 中国癌症杂志，2021，31(9)：845-851.

[13] Wijnands AM，de Jong ME，Lutgens MWMD，et al. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease：systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology，2021，160(5)：1584-1598.

[14] Biller LH，Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer：a review[J]. Jama，2021，325(7)：669-685.

·论 著·

血清pro-BNP、D-D、CK-MB与AECOPD合并呼吸衰竭及其预后的相关性

李芳* 吴强 许超

［摘 要］ **目的** 观察慢性阻塞性肺疾病急性加重期（AECOPD）合并呼吸衰竭（RF）与患者血清脑钠肽前体（pro-BNP）、D-二聚体（D-D）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）的相关性。**方法** 选取2022年1月至2025年1月蚌埠医科大学第二附属医院接诊的AECOPD合并RF患者76例为研究组，另择同期AECOPD患者78例为对照组，比较两组血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平，并根据预后情况将研究组患者分为预后不良组（16例）和预后良好组（60例），采用多因素*Logistic*回归分析及绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析AECOPD合并RF患者预后的危险因素及预测价值。**结果** 研究组患者治疗前的血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；较预后良好组，预后不良组mMRC评分更高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；预后良好组患者治疗3 d后的血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平均低于同组治疗前，预后不良组患者治疗3 d后的血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平均高于同组治疗前，且治疗3 d后预后良好组均低于预后不良组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；治疗3 d后高水平的血清pro-BNP（$OR=2.396$）、D-D（$OR=2.959$）、CK-MB（$OR=2.998$）均是AECOPD合并RF患者预后不良的危险因素（$P<0.05$），且三者联合预测AECOPD合并RF患者预后的曲线下面积（AUC）大于单一检测（$P<0.05$）。**结论** 血清pro-BNP、D-D、CK-MB联合检测对AECOPD合并RF患者预后具有较高的预测价值。

［关键词］ 慢性阻塞性肺疾病急性加重期；呼吸衰竭；脑钠肽前体；D-二聚体；肌酸激酶同工酶

Correlation between serum pro-BNP, D-D, CK-MB and AECOPD with respiratory failure and its prognosis

LI Fang*, WU Qiang, XU Chao

［Department of Critical Care Medicine, Bengbu Hospital of Shanghai First People's Hospital (the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University), Bengbu, Anhui, China, 233000］

［**ABSTRACT**］ **Objective** To observe the correlation between acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) with respiratory failure (RF) and serum pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP), D-dimer (D-D) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB). **Methods** From January 2022 to January 2025, 76 patients with AECOPD complicated with RF at the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University were selected as the study group, with 78 patients with AECOPD as the control group. The levels of serum pro-BNP, D-D, and CK-MB were compared between the two groups. Based on the prognosis status, the patients in study group were divided into a poor prognosis group (16 cases) and a good prognosis group (60 cases). Multivariate *logistic* regression analysis was conducted and a receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the risk factors of prognosis and predictive value in AECOPD patients with RF. **Results** The levels of serum pro-BNP, D-D, and CK-MB in the study group before treatment were higher than those in the control group ($P<0.05$). Compared to the good prognosis group, the mMRC score in the poor prognosis group was higher ($P<0.05$). The levels of serum pro-BNP, D-D, and CK-MB in the good prognosis group were lower after 3 days of treatment than before treatment, while the levels in the poor prognosis group were higher after 3 days of treatment. Additionally, the levels in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group after 3 days of treatment ($P<0.05$). High levels of serum pro-BNP ($OR=2.396$), D-D ($OR=2.959$), and CK-MB ($OR=2.998$) after 3 days of treatment were identified as risk factors for poor prognosis in patients with AECOPD complicated with RF ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the combina-

基金项目：蚌埠医科大学自然科学重点项目（2023byzd110）；安徽省教育厅重点项目（2024AH051205）

作者单位：上海市第一人民医院蚌埠医院（蚌埠医科大学第二附属医院）重症医学科，安徽，蚌埠 233000

*通信作者：李芳，E-mail：lifang0117@126.com

tion of the three levels in predicting the prognosis in AECOPD patients with RF was greater than that of a single detection (P<0.05). **Conclusion**　The combined detection of serum pro-BNP, D-D, and CK-MB has a high predictive value for the prognosis of AECOPD patients with RF.

[**KEY WORDS**]　Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure; Pro-brain natriuretic peptide; D-dimer; Creatine kinase isoenzyme

慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease,COPD)是以慢性咳嗽、咳痰和进行性呼吸困难为特征的慢性呼吸系统疾病,其发病与吸烟、空气污染及呼吸道感染等因素相关,在疾病急性加重期(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,AECOPD),患者肺功能急剧恶化,易并发呼吸衰竭(Respiratory Failure,RF等严重并发症)。研究显示AECOPD合并RF患者预后较差,常伴随运动耐力下降和生活质量降低[1]。因此,采用特异性血清标志物检测指导个体化干预,可显著改善患者预后。脑钠肽前体(Pro-Brain Natriuretic Peptide,pro-BNP)由心室肌细胞分泌,经酶解后生成氨基末端pro-BNP、B型钠尿肽,COPD患者若出现氨基末端pro-BNP显著增高,提示并发RF风险增加且预后不良[2]。D-二聚体(D-Dimer,D-D)作为纤维蛋白降解产物,反映凝血功能及系统性炎症,其水平变化对COPD疾病进展和预后具有预测价值[3]。而肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase-MB,CK-MB)是心肌损伤的特异性标志物,同时反映炎症程度,其在重症肺炎中可作为预警指标,与预后相关[4]。然而,目前临床上关于AECOPD合并RF患者血清中pro-BNP、D-D和CK-MB的水平变化及其与预后的关系尚未完全阐明。因此,本研究对此进行系统探讨,以期为AECOPD合并RF患者预后判断提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

将蚌埠医科大学第二附属医院2022年1月至2025年1月接诊的76例AECOPD合并RF患者作为研究组,另择同期78例AECOPD患者作为对照组。对照组男52例,女26例;年龄平均(72.79±8.99)岁;COPD病程平均(12.57±3.49)年。研究组男60例,女16例;年龄平均(73.44±8.20)岁;COPD病程平均(13.02±3.51)年。两组患者基线数据比较差异无统计学意义(P>0.05)。本研究经医学伦理委员会批准(批准编号:[2021]KY048号)。

纳入标准:①符合AECOPD诊断标准[5];②符合RF诊断标准[6];③临床资料完整;④均签署意见同意书。排除标准:①肺癌、支气管哮喘或其他恶性肿瘤;②入组前2个月有相关对症治疗史;③全身性感染病变者;④入院时昏迷、休克者,或患有精神类疾患、言语障碍者;⑤生存期不超过6个月者。

1.2　方法

1.2.1　一般资料

收集患者一般资料,如性别、年龄、COPD病程、GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)分级、基础疾病、吸烟及饮酒史、机械通气模式、机械通气时长、改良英国医学研究委员会呼吸困难量表[7](modified Medical Research Council Dyspnea Scale,mMRC)评分、血常规指标、动脉气血分析、炎症指标、血清学研究指标等资料。

1.2.1.1　血常规指标　于患者入院1 d内采集患者空腹12 h以上肘部静脉血(5 mL),采用青岛汉唐生物的HT-5010型全自动血细胞分析仪检测患者血红蛋白、淋巴细胞计数。

1.2.1.2　动脉气血分析　于患者入院1 d内,采用武汉明德生物的ST2000型血气分析仪检测患者血氧分压、二氧化碳分压。

1.2.1.3　炎症指标　于患者入院1 d内同上采集血清样本,采用湖南赛迪亚生物的乳磁微粒化学发光试验试剂盒检测患者超敏C反应蛋白水平。

1.2.1.4　血清学研究指标检测　于患者入院1 d内(治疗前)及治疗3 d后同上采集血清样本,采用三诺生物的化学发光免疫分析试验试剂盒检测患者血清pro-BNP水平;采用湖南赛迪亚生物提供的磁微粒化学发光试验试剂盒检测患者血清D-D水平;采用湖南明德医疗的磁微粒化学发光免疫分析试剂盒检测患者血清CK-MB水平。

1.2.2　预后评估与分组

76例AECOPD合并RF患者均进行常规治疗和正压通气(无创/有创),按临床结局分为预后良好组(60例,无创通气后症状显著改善,或成功脱离有创通气转为无创/普通氧疗)和预后不良组(16例,机械通气后无法脱机或死亡)。

1.3　统计学分析

用SPSS 24.00分析数据,对以($\bar{x}\pm s$)示的计量资料,以n(%)示的计数资料,组间分别行独立样本t检验和χ^2检验,时间点采用配对t检验;分析AECOPD合并RF患者预后的高危因素及预测效能,分别用多因素*Logistic*回归模型及绘制受试者工作特征(*ROC*)曲线进行分析,P<0.05差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者血清指标比较

研究组治疗前的血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1　两组患者血清指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	pro-BNP(ng/L)	D-D(mg/L)	CK-MB(mg/L)
研究组	76	349.27±25.18	5.48±1.59	26.52±5.37
对照组	78	310.85±24.33	3.85±1.08	20.76±3.25
t值		9.630	7.459	8.076
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 比较不同预后情况的一般资料

较预后良好组，预后不良组mMRC评分更高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2 不同预后情况的一般资料对比［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

指标	预后不良组（n=16）	预后良好组（n=60）	χ^2值	P值
性别			0.065	0.799
男	13(81.25)	47(78.33)		
女	3(18.75)	13(21.67)		
年龄(岁)	73.21±8.17	69.85±8.01	1.485	0.142
COPD病程(年)	12.74±3.46	11.52±3.43	1.262	0.211
GOLD分级			2.387	0.122
Ⅰ~Ⅱ级	7(43.75)	39(65.00)		
Ⅲ~Ⅳ级	9(56.25)	21(35.00)		
基础疾病(例)				
高血压	7(43.75)	20(33.33)	0.598	0.439
糖尿病	8(50.00)	22(36.67)	0.940	0.332
冠心病	5(31.25)	18(30.00)	0.009	0.923
肺心变	8(50.00)	23(38.33)	0.712	0.399
脑血管疾病	2(12.50)	3(5.00)	1.156	0.282
吸烟史	9(56.25)	24(40.00)	1.358	0.244
饮酒史	7(43.75)	17(28.33)	1.389	0.238
机械通气模式			0.980	0.322
无创	5(31.25)	27(45.00)		
有创	11(68.75)	33(55.00)		
机械通气时长(h)			1.087	0.297
≥96	9(56.25)	25(41.67)		
<96	7(43.75)	35(58.33)		
mMRC评分(分)	3.27±0.68	2.51±0.44	5.423	<0.001
淋巴细胞计数(×10^9/L)	0.75±0.11	0.81±0.13	1.690	0.095
血红蛋白(g/L)	107.08±11.66	112.36±11.74	1.601	0.114
血氧分压(kPa)	12.34±2.17	12.07±2.04	0.464	0.644
二氧化碳分压(kPa)	6.13±1.17	6.77±1.46	1.618	0.110
超敏C反应蛋白(mg/L)	11.57±2.91	10.34±2.85	1.527	0.131

2.3 比较不同预后情况的血清指标

预后良好组患者治疗3 d后的血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平均低于同组治疗前，预后不良组患者治疗3 d后的血清pro-BNP、D-D、CK-MB水平均高于同组治疗前，且治疗3 d后预后良好组均低于预后不良组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

2.4 AECOPD合并RF患者预后影响因素分析

将mMRC评分、治疗3 d后的血清pro-BNP、D-D、CK-MB赋值(连续变量原值输入)，多因素分析后结果显示，AECOPD合并RF患者预后的危险因素有高水平的血清pro-BNP、D-D、CK-MB（P<0.05）。见表4。

2.5 治疗3 d后血清pro-BNP、D-D、CK-MB与AECOPD合并RF患者预后的预测价值

治疗3 d后血清pro-BNP、D-D、CK-MB及三者联合预测AECOPD合并RF患者预后的AUC大于单一检测（P<0.05）。见表5、图1。

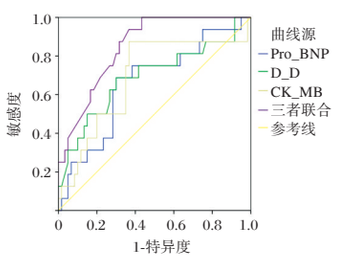


图1 治疗3 d后血清pro-BNP、D-D、CK-MB与AECOPD合并RF患者预后的ROC曲线

3 讨论

血清pro-BNP是心力衰竭的重要标志物，心室压力增高

表3 不同预后情况的血清指标对比（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	pro-BNP(ng/L)		D-D(mg/L)		CK-MB(mg/L)	
		治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
预后良好组	60	347.52±16.85	341.17±12.44[a]	5.46±1.48	4.99±1.08[a]	25.43±5.34	23.74±2.48[a]
预后不良组	16	341.14±15.17	351.98±14.58[a]	5.01±1.44	6.03±1.36[a]	23.39±4.22	26.08±3.06[a]
t值		1.372	2.774	1.087	3.236	1.413	3.189
P值		0.174	0.007	0.281	0.002	0.162	0.002

注：与同组治疗前对比，[a]P<0.05。

表4 AECOPD合并RF患者预后多因素*Logistic*回归分析

变量	β值	*SE*值	*Wald* χ^2值	*OR*值	95% *CI*	P值
mMRC高评分	1.011	0.594	2.897	2.748	0.858~8.804	0.089
高水平血清pro-BNP	0.874	0.357	5.994	2.396	1.190~4.825	0.015
高水平血清D-D	1.085	0.420	6.674	2.959	1.299~6.741	0.010
高水平血清CK-MB	1.098	0.369	8.854	2.998	1.455~6.180	0.003

表5 治疗3 d后血清pro-BNP、D-D、CK-MB与AECOPD合并RF患者预后的预测价值

指标	截点值	AUC	95% *CI*	约登指数	敏感度	特异度	P值
pro-BNP	348.09 ng/L	0.659	0.507~0.811	0.388	0.688	0.700	0.044
D-D	5.85 mg/L	0.691	0.527~0.854	0.387	0.688	0.700	0.020
CK-MB	29.68 mg/L	0.690	0.534~0.845	0.508	0.875	0.633	0.020
三者联合		0.849	0.760~0.939	0.571	0.938	0.633	<0.001

会刺激其释放，导致水平升高，故广泛用于心衰诊断及预后评估。本研究显示，研究组患者的血清pro-BNP水平高于对照组，预后良好组患者治疗3 d后的血清pro-BNP低于预后不良组，提示高水平血清pro-BNP水平可能与AECOPD合并RF的发生及预后不良密切相关。本研究进一步分析显示：高水平血清pro-BNP是AECOPD合并RF患者预后不良的危险因素。刘佳敏等[8]研究认为，AECOPD合并RF患者因右心室压力增高和心肌牵拉刺激，pro-BNP分泌显著增加，而高水平pro-BNP不仅提示严重心功能损害和代偿性高负荷状态（可引发心肌重构恶化），还会激活RAAS和交感神经系统，导致水钠潴留、血管收缩及心肌耗氧增加，形成恶性循环。本研究显示：血清pro-BNP预测AECOPD合并RF患者预后的AUC为0.659，说明血清pro-BNP可作为此类患者的预后预测指标。AECOPD合并RF可引发全身炎症反应，导致多器官（如肝、肾）功能障碍，影响代谢排泄；同时低氧血症会诱发心肌缺血，加重心肺负担，共同导致不良预后[9]。

D-D是纤维蛋白经ⅩⅢ因子交联和纤溶酶水解后的特异性产物，其水平升高提示体内血栓形成及纤溶激活。本研究显示，研究组患者血清D-D水平均高于对照组，且预后良好组患者治疗3 d后的血清D-D水平均低于预后不良组，说明高水平血清D-D水平可能与AECOPD合并RF的发生及预后不良密切相关。AECOPD合并RF患者因缺氧、高碳酸血症及炎症反应激活凝血-纤溶系统，促使纤维蛋白生成与降解增加，故D-D水平显著高于单纯AECOPD患者[10]。本研究还显示：高水平血清D-D是AECOPD合并RF患者预后不良的危险因素，且其预测患者预后的AUC为0.691，说明血清D-D可作为此类患者的预后预测指标。李术环等[11]认为，AECOPD合并RF患者因缺氧和炎症激活凝血系统，导致高凝状态，引发微循环障碍并增加血栓风险；同时炎症还会损伤血管内皮，通过内源性凝血途径升高D-D水平，形成炎症-高凝恶性循环，加重肺损伤和全身病变，影响预后。

AECOPD患者因缺氧和二氧化碳潴留引发肺动脉高压及心肌损伤，促使CK-MB释放入血，其水平变化对病情评估、疗效监测和预后判断具有重要临床价值。本研究中，研究组患者的血清CK-MB水平均高于对照组，预后良好组患者治疗3 d后的血清CK-MB水平低于预后不良组，表明高水平血清CK-MB水平与AECOPD合并RF的发生及预后不良密切相关。本研究进一步分析显示：高水平血清CK-MB是AECOPD合并RF患者预后不良的危险因素，且其预测患者预后的AUC为0.690，说明血清CK-MB可作为此类患者的预后预测指标。孙丽敏等[12]表明，AECOPD合并RF因氧化应激产生大量氧自由基，直接损伤心肌细胞膜，导致CK-MB释放入血，同时心肌损伤会降低心输出量，影响器官灌注，而氧化应激会干扰细胞代谢和信号传导，形成心肌损伤-器官功能障碍的恶性循环，显著恶化预后。此外，AECOPD合并RF患者因呼吸功增加和缺氧导致能量供需失衡，会引发心肌能量代谢障碍，损害心肌收缩功能并升高CK-MB水平，同时多器官能量代谢紊乱加速病情进展[13]。本研究还显示：治疗3 d后血清pro-BNP、D-D、CK-MB指标联合检测对AECOPD合并RF患者预后的预测价值最高（AUC为0.849），敏感度为93.75%，提示三者血清指标水平可作为AECOPD合并RF患者预后的评估指标。

综上所述，血清pro-BNP、D-D、CK-MB联合检测可有效评估AECOPD合并RF患者预后。但该联合检测方法仍存在检测成本高、结果解读差异等临床推广限制。未来需探索更多预后指标，并通过多中心研究建立统一标准。

参考文献

[1] MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact [J]. Respirology, 2021,26(6):532-551.

[2] Guo HJ, Jiang F, Chen C, et al. Plasma brain natriuretic peptide, platelet parameters, and cardiopulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease[J]. World J Clin Cases, 2021,9(36):11165-11172.

[3] Reid BE, DiGiuseppe S, Akbarian-Tefaghi H. Elevated D-dimer Levels in the Exacerbation of End-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Hypercapnia[J]. Cureus, 2025,17(2):e79574.

[4] 张建国，丁道银. 新型冠状病毒肺炎重症患者的心肌酶谱分析[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020,30(2):114-115.

[5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. 国际呼吸杂志, 2014,34(1):1-11.

[6] 灏珠，林果为. 实用内科学[M]. 第13版. 北京：人民卫生出版社, 2009:21-26.

[7] 李颖，顾国忠，侯衍修，等. mMRC评分联合血清炎性因子水平对慢性阻塞性肺疾病患者急性加重风险的评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2024,29(9):1360-1367.

[8] 刘佳敏，谢道，李梅. 血清pro-BNP hs-CRP FIB水平对AECOPD合并呼吸衰竭的诊断及预后评估研究[J]. 河北医学, 2023,29(5):849-855.

[9] Pellicori P, Cleland JGF, Clark AL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: A Breathless Conspiracy [J]. Cardiol Clin, 2022,40(2):171-182.

[10] Li L, Feng Q, Yang C. The D-Dimer to Albumin Ratio Could Predict Hospital Readmission Within One Year in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024,19:2587-2597.

[11] 李术环，徐慧莲，郝秋红. PCT、D-D、NLR、Cys-C与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的相关性及对预后的预测价值[J]. 中华保健医学杂志, 2023,25(4):426-428.

[12] 孙丽敏，尹立勇，陶杨，等. 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭及合并心力衰竭患者血清心肌酶的变化[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020,23(5):506-509.

[13] 王熹，董琳，杨万春. 慢性阻塞性肺病患者急性加重期低氧血症血清肌钙蛋白及心肌酶水平变化及临床意义的探讨[J]. 河北医学, 2022,28(12):2031-2034.

·论 著·

匹伐他汀钙片治疗血脂控制不佳的T2DM合并高脂血症老年患者疗效及对胰岛素抵抗和β细胞功能的影响

龚诗仪[1] 王瑶[2] 汪蔚青[1]*

［摘 要］ **目的** 观察匹伐他汀钙片治疗血脂控制不佳的2型糖尿病(T2DM)合并高脂血症老年患者疗效及对胰岛素抵抗和β细胞功能的影响。**方法** 选取2022年6月至2024年6月于上海市普陀区中心医院就诊的120例经辛伐他汀治疗后血脂控制不佳的T2DM合并高脂血症老年患者为研究对象，按照患者入院顺序匹配1-120间整数数字随机分为研究组和对照组各60例。对照组患者将原治疗方案中降脂药物(辛伐他汀片)更换为阿托伐他汀钙片，研究组患者将原治疗方案中降脂药物(辛伐他汀片)更换为匹伐他汀钙片，两组患者均连续治疗6个月。评估两组治疗6个月后疗效，比较两组患者治疗前、治疗6个月后的血糖[空腹血糖血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后2h血糖(2hBG)]、血脂水平[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、胰岛素抵抗指标[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)]水平，记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 研究组患者治疗总有效率(88.33%)明显高于对照组(73.33%)，差异有统计学意义(P<0.05)。治疗6个月后，两组患者FBG、HbAlc、P2hBG水平均降低，且研究组患者FBG、HbAlc、P2hBG水平明显低于对照组，差异有统计学意义(P均<0.05)；两组患者TG、TC、LDL-C水平均下降，HDL-C水平升高，且研究组患者TG、TC、LDL-C水平低于对照组，HDL-C水平高于对照组，差异有统计学意义(P均<0.05)；两组患者HOMA-IR降低，HOMA-β升高，且研究组患者HOMA-IR低于对照组，HOMA-β高于对照组，差异有统计学意义(P均<0.05)；治疗期间，研究组患者不良反应总发生率明显低于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 匹伐他汀钙片治疗能帮助血脂控制不佳的T2DM合并高脂血症老年患者改善血糖血脂代谢，调节胰岛素功能，并降低不良反应发生率。

［关键词］ 匹伐他汀钙片；血脂控制不佳；2型糖尿病；高血脂症；胰岛素抵抗；β细胞

Efficacy of pitavastatin calcium tablets in the treatment of elderly patients with T2DM and hyperlipidemia with poor blood lipid control and its effects on insulin resistance and β cell function

GONG Shiyi[1], WANG Yao[2], WANG Weiqing[1]*

(1. Retired Cadre Department of Putuo District Central Hospital, Shanghai, China, 200333; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, the Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan, China, 610031)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To observe the efficacy of pitavastatin calcium tablets in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with hyperlipidemia with poor blood lipid control and its effects on insulin resistance and β cell function. **Methods** A total of 120 elderly patients with T2DM complicated with hyperlipidemia, who had poor blood lipid control after simvastatin treatment at Putuo District Central Hospital in Shanghai from June 2022 to June 2024, were selected as research subjects. The patients were assigned to integer numbers from 1-120 based on their admission order and then randomly divided into a study group and a control group, each consisting of 60 cases. In control group, the lipid-lowering drug (simvastatin tablet) in the original treatment plan was replaced with atorvastatin calcium tablet. In the study group, the lipid-lowering drug (simvastatin tablet) in the original treatment plan was replaced with pitavastatin

基金项目：四川省自然科学青年基金项目(2024NSFSC1618)

作者单位：1. 上海市普陀区中心医院离休干部科，上海 200333
2. 成都大学附属医院内分泌代谢科，四川，成都 610031

*通信作者：汪蔚青，E-mail：janewang05052025@163.com

calcium tablet. Both groups received continuous treatment for 6 months, after which the efficacy was evaluated. The levels of blood glucose [fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), 2h postprandial blood glucose (2hBG)], blood lipids [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], insulin resistance indexes [homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), islet β cell function index (HOMA-β)] were compared between the two groups before treatment and after 6 months of treatment. Additionally, any adverse reactions during treatment were recorded for both groups. **Results** The total effective rate of treatment in the study group (88.33%) was significantly higher than that in the control group (73.33%), with statistical significance (P<0.05). After 6 months of treatment, the levels of FBG, HbA1c, and P2hBG in both groups decreased. The levels in the study group were significantly lower than those in the control group, with statistical differences (all P<0.05). The levels of TG, TC, and LDL-C were reduced in both groups, while the level of HDL-C was enhanced. The levels of TG, TC, and LDL-C in the study group were lower, and the level of HDL-C was higher compared to the control group, with statistical differences (all P<0.05). HOMA-IR decreased while HOMA-β increased in both groups. HOMA-IR in the study group was lower than that in the control group, while HOMA-β was higher, with statistical differences (P<0.05). During treatment, the total incidence rate of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group, with a statistical difference (P<0.05). **Conclusion** Pitavastatin calcium tablets can help improve blood glucose and blood lipid metabolism, regulate insulin function, and reduce the incidence rates of adverse reactions in elderly patients with T2DM who have hyperlipidemia and poor blood lipid control.

[**KEY WORDS**] Pitavastatin calcium tablet; Poor blood lipid control; Type 2 diabetes mellitus; Hyperlipidemia; Insulin resistance; β cell

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)是患者代谢紊乱引发的慢性疾病,随着疾病进展易导致患者多器官障碍,威胁患者身心健康[1]。高脂血症是机体血脂代谢异常引起的临床常见疾病,影响患者心脑血管正常功能[2],同时该疾病也是T2DM常见并发症[3]。临床常给予患者他汀类药物结合二甲双胍控制血糖血脂水平[4]。辛伐他汀和匹伐他汀均属于降脂类药物,但有研究表明长期使用辛伐他汀可能会对患者肝肾功能造成影响[5]。匹伐他汀是第三代他汀类药物,具有良好的降脂效果,不会影响患者血糖水平[6]。本次研究观察匹伐他汀对血脂控制不佳的T2DM合并高脂血症老年患者的治疗效果,以期为匹伐他汀临床应用提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2022年6月至2024年6月于上海市普陀区中心医院就诊的120例血脂控制不佳的的T2DM合并高脂血症老年患者为研究对象,按照患者入院顺序匹配1~120间整数数字将其打乱随机分为研究组和对照组各60例。纳入标准:①年龄>65岁;②根据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》[7]中2型糖尿病诊断标准确诊为T2DM,且符合《≥75岁老年患者血脂异常管理的专家共识》[8]中血脂控制不佳标准;③入院前均服用阿托伐他汀降脂药物3个月以上者;④患者及其家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤患者;②合并凝血障碍、自身免疫系统疾病者;③合并肝肾等其他重要器官重大疾病者;④合并甲状腺功能减退症患者;⑤合并精神疾病、认知障碍,不能配合治疗者。两组患者基本资料、基础病史比较差异无统计学意义(P均>0.05),见表1。本次研究已通过医院伦理委员会审批(审批编号:PXBYYhMEA20230312)。

表1　两组患者一般资料比较[($\bar{x}\pm s$),n(%)]

资料	研究组(n=60)	对照组(n=60)	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	70.51±5.31	71.05±5.65	0.540	0.591
性别			0.139	0.709
男	37(61.67)	35(58.33)		
女	23(38.33)	25(41.67)		
BMI(kg/cm^2)	25.14±2.11	24.78±2.32	0.889	0.376
糖尿病病程(年)	5.33±1.24	5.42±1.31	0.386	0.700
吸烟	41(68.33)	43(71.67)	0.159	0.690
饮酒	47(78.33)	46(76.67)	0.048	0.827
基础病史				
高血压	43(71.67)	45(75.00)	0.170	0.680
陈旧性心肌梗死	27(45.00)	23(38.33)	0.549	0.459
动脉粥样硬化	35(58.33)	37(61.67)	0.139	0.709
血脂指标(mmol/L)				
TG	3.01±1.02	3.05±1.03	0.214	0.831
TC	5.84±1.15	5.91±1.21	0.325	0.746
HDL-C	1.03±0.22	1.05±0.24	0.476	0.635
LDL-C	3.42±0.71	3.39±0.69	0.235	0.815

1.2　治疗方法

两组患者入院均进行对症治疗,并按照医嘱建议统一饮食标准及日常运动。对照组患者将原治疗方案中降脂药物(辛伐他汀片)更换为阿托伐他汀钙片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20193144,规格20 mg/片)1片/天。研究组患者将原治疗方案中降脂药物(辛伐他汀片)更换为匹伐他汀钙片(南京长澳制药有限公司,国药准字H20203268,规格:2 mg)口服治疗,1片/天,睡前口服。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

①血糖指标：采集两组患者治疗前、治疗6个月后5 mL空腹静脉血为待测样本，将待测样本经过抗凝处理、离心（3 000 r/min，离心半径10 cm，15 min）处理，后取上层清液待测，用全自动生化仪检测空腹血糖（fasting plasma glucose，FBG）、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA1c），采用血糖仪检测患者餐后2h血糖（2-hour postload glucose，2hBG）。②血脂指标：采集两组患者治疗前、治疗6个月后5 mL空腹静脉血为待测样本，将待测样本经过抗凝处理、离心（3 000 r/min，离心半径10 cm，15 min）处理后取上层清液待测，用全自动生化仪检测甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholestero，LDL-C）。③胰岛素抵抗指标：采集两组患者治疗前、治疗6个月后5 mL空腹静脉血为待测样本，将待测样本离心（3 000 r/min，离心半径10 cm，15 min）处理后取上层清液待测，采用放射免疫法测定患者空腹胰岛素水平，计算胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）、胰岛β细胞功能指数（homeostasis model assessment of islet β cell function index，HOMA-β）。④疗效：根据《中国成人血脂异常防治指南》[9]，显效：治疗后空腹检测患者TC下降≥20%，TG下降≥40%，LDL-C下降≥50%；有效：治疗后患者TC下降10%~20%，TG下降20%~40%，LDL-C下降30%~50%；无效，TC下降<10%，TG下降<20%，LDL-C下降<30%。总有效率=（显效+有效）/样本量×100%。⑤不良反应发生情况：记录两组患者治疗期间胃肠道反应、头晕、倦怠不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用独立t检验，组内比较用配对t检验。计数资料用n（%）表示，组间比较采用χ^2检验或*Fisher*精确概率检验。组间等级资料比较用秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖指标比较

治疗6个月后，两组患者FBG、HbAlc、P2hBG水平均下降，且研究组患者各指标水平低于对照组，差异有统计学意义（P均<0.05）。见表2。

2.2 两组血脂指标比较

治疗6个月后，两组患者TG、TC、LDL-C水平均下降，HDL-C水平升高，且研究组患者TG、TC、LDL-C水平低于对照组，HDL-C水平高于对照组，差异有统计学意义（P均<0.05）。见表3。

2.3 两组胰岛素抵抗指标比较

治疗6个月后，两组患者HOMA-IR降低，HOMA-β升高，且研究组患者HOMA-IR低于对照组，HOMA-β高于对照组，差异有统计学意义（P均<0.05）。见表4。

表4 两组胰岛素抵抗指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	HOMA-IR		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	3.45±0.63	2.77±0.51[a]	83.51±8.42	91.02±7.25[a]
对照组	60	3.47±0.61	3.08±0.62[a]	82.94±8.63	88.36±7.43[a]
t值		0.177	2.991	0.276	1.985
P值		0.860	0.003	0.783	0.049

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

2.4 两组疗效比较

研究组患者治疗总有效率（88.33%）明显高于对照组（73.33%），差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

表5 两组患者疗效比较［n（%）］

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	60	28（46.67）	25（41.67）	7（11.67）	53（88.33）
对照组	60	21（35.00）	24（40.00）	16（26.67）	44（73.33）
Z/χ^2值			1.897		4.357
P值			0.057		0.037

表2 两组患者血糖指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	FBG（mmol/L）		HbA1c（%）		P2hBG（mmol/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	60	9.58±3.77	7.04±1.47[a]	8.15±1.74	6.95±0.91[a]	13.52±3.11	10.03±2.04[a]
对照组	60	9.81±3.54	7.73±1.53[a]	8.33±1.62	7.35±1.14[a]	13.37±3.05	10.98±2.64[a]
t值		0.345	2.519	0.587	2.124	0.267	2.206
P值		0.731	0.013	0.559	0.036	0.790	0.029

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

表3 两组患者血脂指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	TG（mmol/L）		TC（mmol/L）		HDL-C（mmol/L）		LDL-C（mmol/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
研究组	60	3.01±1.02	2.14±0.57[a]	5.84±1.15	4.83±0.85[a]	1.03±0.22	1.44±0.35[a]	3.42±0.71	2.29±0.65[a]
对照组	60	3.05±1.03	2.55±0.98[a]	5.91±1.21	5.23±0.99[a]	1.05±0.24	1.30±0.27[a]	3.39±0.69	2.53±0.66[a]
t值		0.214	2.801	0.325	2.375	0.476	2.453	0.235	2.007
P值		0.831	0.006	0.746	0.019	0.635	0.016	0.815	0.047

注：与治疗前比较，[a]P<0.05。

2.5　两组不良反应发生情况比较

治疗期间，研究组患者不良反应总发生率(6.67%)明显低于对照组(20.00%)，差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表6　两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	腹泻	腹痛	头晕	倦怠	总发生率
研究组	60	1	0	2	1	4(6.67)
对照组	60	3	2	4	3	12(20.00)
χ^2值						4.615
P值						0.032

3　讨论

血脂水平异常会损伤血管内皮，形成斑块，导致动脉粥样硬化[10]，是心血管疾病的重要危险因素，会增加老年患者突发心脑血管疾病的风险[11]。根据指南推荐，T2DM患者在无禁忌证情况下都应服用他汀类药物控制血脂水平，降低心血管疾病发生风险。辛伐他汀可用于控制血脂降低LDL-C水平[12]，但长期使用该药物可能对患者肝肾功能产生影响[13]。针对血脂控制不佳的T2DM合并高脂血症老年患者，需要寻找其他药物改善治疗效果，降低药物不良反应。匹伐他汀同是具有降脂作用的他汀类药物，研究证明该药物在降脂方面疗效显著，并且该药物不通过肝脏细胞代谢，可降低老年患者肝脏代谢负担[14]。

本次研究结果表明，研究组疗效优于对照组，代谢指标较对照组控制较好，且研究组胰岛功能明显改善。匹伐他汀的有效成分是羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)类似物，该药物主要通过竞争抑制HMG-CoA还原酶作用，减少胆固醇合成来降低总胆固醇浓度；同时由于总胆固醇合成量减少，使得肝脏细胞表面相关受体活跃从而加强机体对于LDL-C吸收利用，降低了血液中LDL-C含量，从而达到调节血脂代谢的作用[15]。胰岛功能改善可能与匹伐他汀降低胆固醇含量从而减少胆固醇向血糖转化相关[16]。由于老年患者存在机体机能衰退、代谢功能减弱等因素，所以临床药物治疗时需要考虑大剂量药物是否会增加患者器官代谢负担，引起严重不良反应等因素。本研究结果表明，治疗期间，研究组患者不良反应发生率明显低于对照组。辛伐他汀主要通过肝脏代谢，通过细胞色素P450酶(CPY450)进行代谢转化，长期大剂量使用该药物造成患者肝脏代谢负担较大影响肝脏功能[17]。而匹伐他汀不经过CPY450代谢，不会增加肝脏代谢负担，同时该药物不会与其他药物产生协同作用。

综上所述，匹伐他汀钙片能提高治疗血脂控制不佳T2DM合并高脂血症老年患者的临床疗效，改善血糖血脂代谢水平，同时调节胰岛细胞功能，降低药物不良反应发生率。

参考文献

[1]　任保仙，闫晓玲，杜晓洋. 瑞舒伐他汀辅助治疗2型糖尿病患者应用价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志，2023，15(1)：81-8489.

[2]　杨文明，王倩，于小杰，等. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2024，22(15)：2808-2811.

[3]　江秋燕，郗姗姗. 司美格鲁肽联合其他降糖药物治疗合并高脂血症、肥胖的2型糖尿病1例[J]. 中华糖尿病杂志，2024，16(Z2)：181-183.

[4]　中华医学会，中华医学会临床药学分会，中华医学会杂志社，等. 2型糖尿病基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志，2021，20(6)：615-630.

[5]　中国急性心肌梗死注册研究组. 匹伐他汀与阿托伐他汀对急性心肌梗死伴糖代谢异常患者血脂与血糖水平影响的对比研究[J]. 中国循环杂志，2023，38(9)：930-936.

[6]　张静，付伟，邓彬，等. 脂必泰胶囊联合匹伐他汀治疗冠心病合并糖尿病的疗效观察[J]. 中国基层医药，2023，30(8)：1199-1204.

[7]　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.

[8]　海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. ≥75岁老年患者血脂异常管理的专家共识[J]. 中国心血管杂志，2020，25(3)：201-209.

[9]　中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华全科医师杂志，2017，16(1)：15-35.

[10]　何卫士，李梦茜，张帆，等. 红曲制剂对高脂血症患者血清APOB、LDL-C及瘦素水平的影响及与动脉粥样硬化的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(11)：2073-2076+2081.

[11]　孙燕，丁亦劼，杨丽丽. 广州市中老年人体成分与血脂水平的相关性[J]. 热带医学杂志，2023，23(3)：311-316.

[12]　王敏，阙文轩，陈刚领. 辛伐他汀预防小鼠高脂血症合并脑缺血损伤及其对时钟基因的调控[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2024，38(7)：496-503.

[13]　羊倩倩，沈德坤. 辛伐他汀联合银杏叶胶囊对急性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者的影响[J]. 国际老年医学杂志，2023，44(1)：41-44.

[14]　赵香芳，常连庆，吕春雷，等. 匹伐他汀钙片治疗糖尿病合并高脂血症老年患者的疗效观察[J]. 医学临床研究，2021，38(7)：1008-1010.

[15]　黄攀登，董利平，郭美丹，等. 普罗布考联合匹伐他汀治疗老年高血压合并脑梗死恢复期的疗效及对患者颈动脉斑块、血脂和血清炎症因子水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(24)：2577-2581.

[16]　周华. 匹伐他汀对代谢综合征大鼠NF-κB、PPARα及糖脂代谢调控的干预作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2023，21(3)：438-444+449.

[17]　冯莹，韩真. 不同剂量辛伐他汀与阿托伐他汀分别联合曲美他嗪对CHF患者血脂及心功能的影响[J]. 中国基层医药，2023，30(8)：1144-1149.

·论 著·

EGFR ctDNA、TMB及CTCs在*EGFR/TP53*突变非小细胞肺癌中的疗效预测价值

于晓麟* 华海侠 张丹 白洁

［摘 要］ **目的** 探究*EGFR* ctDNA、肿瘤突变负荷(TMB)水平及循环肿瘤细胞(TMB)水平及循环肿瘤细胞(CTCs)计数在*EGFR/TP53*突变非小细胞肺癌中的临床价值。 **方法** 纳入2021年2月至2023年2月秦皇岛市第一医院*EGFR*合并*TP53*突变晚期NSCLC患者60例及良性肺病对照30例，比较治疗前、治疗后*EGFR* ctDNA、TMB、CTCs差异；分析其与临床特征关系；随访2年，比较治疗后不同*EGFR* ctDNA、TMB、CTCs水平患者的生存情况。 **结果** 患者组基线*EGFR* ctDNA、TMB、CTCs均高于对照，差异有统计学意义(P<0.05)。男性、肿瘤直径>3 cm及有淋巴结转移者CTCs更高，<60岁者*EGFR* ctDNA更高，差异有统计学意义(P<0.05)；TMB在上述分层中比较差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后*EGFR* ctDNA、CTCs、TMB较基线下降，差异有统计学意义(P<0.05)。2年随访显示：TMB≤7个/Mb者生存率高于>7个/Mb者，CTCs≤3个者高于>3个者，不同水平*EGFR* ctDNA患者的生存率比较差异无统计学意义(P=0.792)。**结论** 较低水平的TMB与CTCs与*EGFR/TP53*突变非小细胞肺癌更佳远期结局相关；*EGFR* ctDNA与2年生存情况未见显著关联。

［关键词］ 循环肿瘤细胞；非小细胞肺癌；*TP53*突变；*EGFR*突变；*EGFR*-TKI治疗

Predictive Value of *EGFR* ctDNA, TMB and CTCs in NSCLC with *EGFR/TP53* Mutations

YU Xiaolin*, HUA Haixia, ZHANG Dan, BAI Jie
(Department of Radiotherapy, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the clinical significance of *EGFR* circulating tumor DNA (ctDNA), tumor mutational burden (TMB), and circulating tumor cells (CTCs) in non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring concurrent *EGFR* and *TP53* mutations. **Methods** A total of 60 patients with *EGFR* combined with *TP53* mutation advanced NSCLC and 30 patients with benign lung disease were included in Qinhuangdao First Hospital from February 2021 to February 2023 *EGFR* ctDNA, TMB, and CTC levels were compared before and after treatment. Associations with clinicopathological characteristics were examined, and patients were followed for two years to assess survival according to post-treatment biomarker levels. **Results** At baseline, ctDNA, TMB, and CTCs were significantly elevated in NSCLC patients compared with controls (P<0.05). Higher CTC counts were observed in males, tumors >3 cm, and cases with nodal metastasis; ctDNA was higher in patients <60 years old (P<0.05). TMB did not differ significantly across these subgroups (P>0.05). All three biomarkers declined after therapy (P<0.05). During follow-up, patients with TMB ≤7/Mb or CTCs ≤3 had superior survival compared with those with higher levels (P<0.05), whereas ctDNA showed no significant association with two-year survival (P=0.792). **Conclusion** Lower TMB and reduced CTC counts are linked with more favorable long-term outcomes in *EGFR/TP53*-mutant NSCLC, while *EGFR* ctDNA is not predictive of two-year survival.

［**KEY WORDS**］ CTCs; NSCLC; *TP53* mutation; *EGFR* mutation; *EGFR*-TKI therapy

肺癌是全球范围内常见癌症，作为导致恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一，肺癌的治疗一直是医学界和科学家们共同关注的焦点[1-3]。非小细胞肺癌(NSCLC)是一类最常见的肺癌类型，占据肺癌病例的大约85%至90%。其发展通常较为缓慢，不易早期发现，因此很多患者在确诊时已处于晚期，这给NSCLC的临床治疗带来巨大挑战[4-5]。表皮生长因子受体(*EGFR*)是一种跨膜受体酪氨酸激酶，参与了细胞的生长、增殖和存活信号传导[6]。在晚期NSCLC患者中，

基金项目：河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181185)
作者单位：秦皇岛市第一医院放疗一科，河北，秦皇岛 066000
*通信作者：于晓麟，E-mail：13611111680@163.com

*EGFR*的突变是一个常见的事件，并且与肿瘤的发展和恶化密切相关[7]。*EGFR*合并*TP53*突变是晚期NSCLC中较为复杂和严重的情况之一，其会导致肿瘤对传统的治疗方法不再敏感[8]。*EGFR*酪氨酸激酶抑制剂（*EGFR*-TKI）是一种重要的针对*EGFR*的靶向治疗药物，对*EGFR*合并*TP53*突变晚期NSCLC具有较好的临床疗效[9]。然而，由于*EGFR*-TKI治疗的高度个体化，患者对该类药物的疗效存在显著的差异。因此，寻找预测*EGFR*-TKI疗效的可靠标志物显得尤为重要。血浆中循环肿瘤细胞（CTCs）计数、*EGFR* ctDNA以及肿瘤突变负荷（epidermal growth factor receptor circulating tumor DNA，TMB）等指标已被证实与肿瘤的发生、发展和预后密切相关[10-12]。本研究探讨*EGFR* ctDNA、TMB水平及CTCs计数在*EGFR*/*TP53*突变非小细胞肺癌中的临床价值。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2月至2023年2月在秦皇岛市第一医院进行治疗的*EGFR*合并*TP53*突变晚期非小细胞肺癌患者60例纳入研究组，另选30例在本院进行治疗的肺部良性疾病患者（12例肺结节、9例肺腺瘤、9例肺囊肿）纳入对照组。两组间性别、年龄、BMI指数、吸烟史、饮酒史等一般资料差异均无统计学意义（*P*>0.05）。表1。所有入组患者及其家属均已充分了解本研究的目的和内容，并签署知情同意书。本研究经院医学伦理委员会批准。

纳入标准：① 研究组患者经临床、影像学及细胞学检查诊断为非小细胞肺癌，符合《中国肺癌临床指南》[13]中关于非小细胞肺癌的诊断标准；②患者的TNM分期为ⅢB期或Ⅳ期；③经检测，研究组患者存在*EGFR*合并*TP53*突变；④研究组患者均为首次发病，并进行治疗；⑤患者临床资料完整，可支持进行研究；排除标准：①研究组患者接受治疗前后服用激素及抗凝药物；②存在严重的心脑肝肾功能障碍；③妊娠期及哺乳期女性患者；④存在神经系统疾病或精神障碍，无法正常沟通交流；⑤研究组患者治疗期间存在严重不可控制的感染性疾病。

1.2　方法

EGFR-TKI治疗：所有受试者均予吉非替尼（国药准字H20203704，江苏天士力帝益药业有限公司）250 mg或厄洛替尼（国药准字H20213571，深圳信立泰药业股份有限公司）150 mg每日一次，口服。由cSMART/数字PCR输出之人类基因组当量（human genomic equivalents，hGE）换算，报告为对数值：EGFR ctDNA（loghGE/mL）=10g10($\frac{\text{hGE}}{\text{mL血浆}}$)。

采集所有受试者的外周血10 mL，置于专门的CTC采集管中，对血清标本进行标记。将7.5 mL血液标本加入Cell Tracks Auto Prep锥形管当中，继续加入6.5 mL稀释的1×hCTC缓冲液，均匀摇晃后进行离心操作。CTC检测试剂盒购自赛特公司，严格按照试剂盒说明书检测CTC。以样本中满足质控阈值的体细胞SNV+InDel总数除以测序覆盖的有效外显子/靶区长度（Mb）：TMB=log10($\frac{\text{NsomaticSNV + InDel}}{\text{捕获获区域大(Mb)}}$)，（单位：突变数/Mb）。

参照QIAamp循环核酸试剂盒（凯杰生物技术有限公司）提取血浆游离DNA，采用cSMART技术对基因的常见变异进行检测，检测并检测TMB及*EGFR*ctDNA水平。CTCs（个/7.5 mL）=检测到的CTCs细胞总数。

1.3　观察指标

①对患者进行两年随访，主要结局指标为生存率和中位生存时间。记录随访期间的死亡情况，分析不同*EGFR* ctDNA、TMB及CTCs计数水平的患者的中位生存时间及生存率，并探究其对患者远期疗效的影响。②分组阈值设定：在首次*EGFR*-TKI治疗满4周时复测*EGFR* ctDNA、TMB与CTCs，并以该时点全队列的算术均值作为分层界值$\chi^2=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}Xi$，分别为3.55 log hGE/mL、7个/Mb、3个。以该次复测日期作为随访起点计算2年结局。

1.4　统计学方法

使用SPSS 23.0软件进行数据处理，计数资料以（*n*/%）表示，行卡方检验，；计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，行独立样本*t*检验，组内比较进行配对*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　对照组和研究组患者治疗前EGFR ctDNA、TMB及CTCs计数水平比较

研究组患者治疗前的*EGFR* ctDNA、TMB及CTCs计数水平高于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表2。

表2　对照组和研究组患者治疗前EGFR ctDNA、TMB及CTCs计数水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	*n*	EGFR ctDNA（log hGE/mL）	TMB（个/Mb）	CTCs计数（个）
对照组	30	2.89±0.64	3.26±1.26	0.33±0.06
研究组	60	4.24±1.06	8.78±2.12	8.12±2.11
*t*值		−6.406	−13.127	−20.160
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001

表1　两组一般资料比较［（$\bar{x}\pm s$），*n*（%）］

组别	*n*	年龄（岁）	性别		BMI（kg/m²）	吸烟史		饮酒史	
			男	女		有	无	有	无
对照组	30	62.15±8.98	18（60.00）	12（40.00）	22.16±2.01	13（43.33）	17（56.67）	9（30.00）	21（70.00）
研究组	60	63.01±7.56	42（70.00）	18（30.00）	22.46±1.98	15（25.00）	45（75.00）	12（20.00）	48（80.00）
χ^2/t值		−0.477	0.900		−0.674	3.137		1.118	
*P*值		0.634	0.343		0.502	0.077		0.290	

2.2 研究组患者 *EGFR* ctDNA、TMB 及 CTCs 计数水平与临床特征的关系

研究组患者中，CTCs 计数水平在不同性别、肿瘤直径及淋巴结转移状态间存在显著差异：男性、肿瘤直径>3 cm 及伴有淋巴结转移的患者其 CTCs 计数均较高（*P*<0.05）；*EGFR* ctDNA 在年龄<60 岁患者中水平较高（*P*<0.05）。性别对 *EGFR* ctDNA 及 TMB、年龄对 TMB 及 CTCs、肿瘤直径对 *EGFR* ctDNA 与 TMB、病理类型及 TNM 分期对 *EGFR* ctDNA、TMB 及 CTCs 计数水平、淋巴结转移对 *EGFR* ctDNA 和 TMB，差异均无统计学意义（*P*>0.05）。见表3。

表3 研究组患者 *EGFR* ctDNA、TMB 及 CTCs 计数水平与临床特征的关系（$\bar{x}\pm s$）

临床特征	*n*	EGFR ctDNA（log hGE/mL）	TMB（个/Mb）	CTCs 计数（个）
性别				
男	48	4.23±0.31	8.26±1.16	8.64±0.88
女	12	4.25±0.45	8.98±1.64	7.78±0.68
t 值		−0.190	−1.763	3.151
P 值		0.850	0.083	0.003
年龄（岁）				
≥60	24	3.66±0.45	8.66±1.12	7.97±0.89
<60	36	4.78±0.39	8.28±1.15	8.18±0.98
t 值		−8.631	1.267	−0.843
P 值		<0.001	0.210	0.403
肿瘤直径				
≤3 cm	38	4.22±1.45	8.65±1.78	7.23±0.78
>3 cm	22	4.26±1.56	8.26±1.49	8.45±0.64
t 值		−0.100	0.866	−6.218
P 值		0.921	0.390	<0.001
组织学类型				
鳞癌	21	3.66±0.98	8.11±1.49	7.98±0.65
腺癌	39	3.87±0.45	8.86±1.79	8.23±0.61
t 值		−1.139	−1.637	−1.480
P 值		0.259	0.107	0.144
TNM 分期				
ⅢB 期	39	3.45±1.56	8.89±1.11	7.99±0.77
Ⅳ期	21	4.03±1.44	8.39±1.24	8.16±0.81
t 值		−1.410	1.597	−0.801
P 值		0.164	0.116	0.426
淋巴结转移				
有	21	4.66±1.49	8.44±1.79	8.46±0.45
无	39	4.77±1.45	8.84±1.44	7.64±0.31
t 值		−0.278	−0.942	8.314
P 值		0.782	0.350	<0.001

2.3 治疗前后研究组患者 *EGFR* ctDNA、TMB 与 CTCs 计数水平变化

与治疗前相比，治疗 4 周后患者的 *EGFR* ctDNA、TMB 与 CTCs 计数水平均降低（*P*<0.05）。见表4。

表4 治疗前后研究组患者 EGFR ctDNA、TMB 与 CTCs 计数水平变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	EGFR ctDNA（log hGE/mL）	TMB（个/Mb）	CTCs 计数（个）
治疗前	4.24±1.06	8.78±2.12	8.12±2.11
治疗 4 周后	3.55±0.56	7.15±1.98	3.23±0.69
t 值	4.458	4.353	17.062
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同 *EGFR* ctDNA、TMB 及 CTCs 计数水平患者两年内生存情况比较

以治疗后均值为 cut-off（*EGFR* ctDNA：3.55 log hGE/mL；TMB：7 个/Mb；CTCs：3 个），TMB≤7 个/Mb 者 2 年生存率高于>7 个/Mb 者；CTCs≤3 个者高于>3 个者；按 3.55 log hGE/mL 分层的 *EGFR* ctDNA 与 2 年生存比较差异无统计学意义（*P*=0.792）。见表5。

表5 不同 *EGFR* ctDNA、TMB 及 CTCs 计数水平患者两年内生存情况比较［*n*（%）］

指标	*n*	中位生存时间（月）	2年生存率（%）	Log-rank 检验 χ^2 值	*P* 值
EGFR ctDNA					
≤3.55log hGE/mL	32	29	24（75.00）	0.070	0.792
>3.55log hGE/mL	28	32	25（89.29）		
TMB					
≤7 个/Mb	33	27	26（78.79）	9.656	0.008
>7 个/Mb	27	21	13（48.15）		
CTCs 计数					
≤3 个	29	26	23（79.31）	10.269	<0.001
>3 个	31	25	16（51.61）		

3 讨论

EGFR 基因突变导致其蛋白过度活跃，从而持续激活下游细胞信号通路，促进肿瘤细胞异常增殖[14]。*TP53* 作为关键的抑癌基因，其突变可导致蛋白功能丧失，使细胞无法有效监测和修复 DNA 损伤，进而促使异常细胞增殖及肿瘤发展[15]。*EGFR* 合并 *TP53* 突变是晚期 NSCLC 中一种常见且侵袭性较强的分子亚型，因涉及多个信号通路异常，常导致常规治疗效果不佳。尽管 *EGFR*-TKI 靶向治疗在携带 *EGFR* 突变的患者中显示出较好疗效，但其疗效仍存在个体差异，因此探索与预后相关的生物标志物具有重要意义。

本研究结果与薛守貌等[16]的研究具有一致性。ctDNA 是从死亡的肿瘤细胞释放到血液中的碎片 DNA。在肿瘤负荷较高的患者中，如晚期肺癌患者，更多的肿瘤细胞凋亡或坏死，从而导致更多的 ctDNA 释放到血液中。TMB 是指肿瘤细胞基因组中的突变数量，它能反映肿瘤的遗传异质性。晚期肺癌患者的肿瘤因其发展阶段更长和突变积累，TMB 自然较高。CTCs 是从原发肿瘤中释放到血液中的癌细胞，通过循环系统传播到其他部位，形成远处转移的基础。*EGFR* 合并 *TP53* 突变晚期 NSCLC 具有较强的侵袭和转移能力，相比之下，肺部良性病变患者往往没有或只有极少量的 CTCs。

本研究结果发现在 *EGFR* 合并 *TP53* 突变晚期 NSCLC 患者中，性别、肿瘤直径>3 cm 和淋巴结转移等因素可能会对 CTCs 计数水平产生影响。男性患者 CTCs 水平较高可能与雄激素促进肿瘤进展及更高的吸烟暴露史有关，这些因素可增强肿瘤侵袭性和细胞脱落能力。肿瘤直径>3 cm 的患者其 CTCs 计数水平较高，提示直径高于 3 cm 的肿瘤侵袭性

强。更大肿瘤直径通常具有更高的生长速度和更强的侵袭性，细胞可能更容易脱落并进入循环系统，从而导致CTCs的数量增加。伴有淋巴结转移则直接反映了肿瘤具有较强的侵袭和转移潜能，癌细胞更易突破基底膜进入淋巴和血液循环，导致CTCs计数升高。因此，以上指标对预测或评估肿瘤恶性程度具有一定的作用。*EGFR* ctDNA在<60岁者更高，可能与该群体肿瘤细胞增殖更活跃、代谢速率高，导致更多肿瘤细胞死亡并释放ctDNA有关。而TMB在上述分层中差异均不显著，分析是TMB主要取决于长期累积的基因突变，受年龄因素影响较小，因此在不同年龄分层中未表现出显著差异。

本研究结果显示，与治疗前相比，治疗后患者的*EGFR* ctDNA及CTCs计数水平均降低。*EGFR*-TKI通过与ATP竞争性结合胞内TK位点，阻断*EGFR*酪氨酸激酶的活性，使其无法磷酸化其他蛋白质，从而降低*EGFR*介导的下游信号通路的活性，抑制*EGFR*合并*TP53*突变肺癌细胞的生长和扩散[17]。*EGFR*-TKI治疗能有效抑制肿瘤细胞的活跃性和转移能力，从而减少循环肿瘤细胞数量，降低CTCs计数及肿瘤的侵袭性，有助于控制疾病的进展。

2年随访显示：TMB≤7个/Mb者生存率高于>7个/Mb者；CTCs≤3个者高于>3个者。这与钱晓涛等[18]的研究具有较好的一致性。较低的CTCs计数水平意味着*EGFR*-TKI治疗后循环肿瘤细胞数量减少，减轻了肿瘤细胞的增殖和转移，使得肿瘤在体内扩散受到控制，从而有利于生存率的提高。肿瘤的遗传异质性较高通常与较差的预后相关，因为高异质性可能增加肿瘤适应不同治疗压力的能力，导致治疗失败。较低的TMB可能反映了肿瘤的遗传稳定性，从而可能与更有效的治疗响应和较长的生存期相关。本研究发现，*EGFR* ctDNA与生存差异不显著。分析使*EGFR* ctDNA虽可实时反映肿瘤负荷，但其半衰期短、易受治疗及克隆演化影响，水平波动较大，因此与长期生存率未见显著关联。

本研究在*EGFR*合并*TP53*突变的晚期NSCLC患者中，综合评估了*EGFR* ctDNA、TMB和CTCs的临床意义。结果表明，动态监测上述指标尤其TMB和CTCs，有助于评估疾病进展及预后，潜在指导个体化治疗。但本研究仍存在一定局限：样本量有限且为单中心设计，研究结果具有一定局限性；此外，这些标志物影响预后的具体机制尚未完全明确，仍需更多基础与临床研究进一步验证。

综上所述，较低水平的TMB与CTCs与*EGFR/TP53*突变非小细胞肺癌更佳远期结局相关；*EGFR* ctDNA与2年生存情况未见显著关联。

参考文献

[1] Bade BC, Dela CC. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention[J]. Clin Chest Med, 2020,41(1): 1-24.

[2] Oliver AL. Lung Cancer: Epidemiology and Screening[J]. Surg Clin North Am, 2022,102(3): 335-344.

[3] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer[J]. Lancet, 2021,398(10299): 535-554.

[4] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907.

[5] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019,94(8): 1623-1640.

[6] Cheng WL, Feng PH, Lee KY, et al. The Role of EREG/*EGFR* Pathway in Tumor Progression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23).

[7] Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations in non-small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2020,61: 167-179.

[8] Christopoulos P, Kluck K, Kirchner M, et al. The impact of *TP53* co-mutations and immunologic microenvironment on outcome of lung cancer with *EGFR* exon 20 insertions[J]. Eur J Cancer, 2022,170: 106-118.

[9] Girard N. New Strategies and Novel Combinations in *EGFR* TKI-Resistant Non-small Cell Lung Cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2022,23(11): 1626-1644.

[10] Hou C, Jiang F, Ma H, et al. Prognostic role of preoperative platelet, fibrinogen, and D-dimer levels in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter prospective study[J]. Thorac Cancer, 2019,10(2): 304-311.

[11] Jiao Y, Guo L, Wu L, et al. Relationship between Hypercoagulable State and Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood, Pathological Characteristics, and Prognosis of Lung Cancer Patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021,2021: 5732222.

[12] Hussain SH, Huertas CS, Mitchell A, et al. Biosensors for circulating tumor cells (CTCs)-biomarker detection in lung and prostate cancer: Trends and prospects[J]. Biosens Bioelectron, 2022,197: 113770.

[13] 中华医学会，中华医学会肿瘤学分会，中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志，2018,40(12): 935-964.

[14] Madeddu C, Donisi C, Liscia N, et al. *EGFR*-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(12).

[15] Goto T, Kunimasa K, Hirotsu Y, et al. Association of Mutation Profiles with Postoperative Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Cancers (Basel), 2020,12(11).

[16] 薛守貌，王凤丽. 非小细胞肺癌患者凝血功能与肿瘤转移复发的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床，2021,28(6): 993-996.

[17] 李佳旻，胡洁，白春学，等. 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂对晚期伴随基因异常的表皮生长因子受体敏感突变的非小细胞肺癌患者的疗效[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018,41(10): 778-782.

[18] 钱晓涛，胡格，苏杰，等. 晚期非小细胞肺癌患者纤维蛋白原、D-二聚体与表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂疗效的关系[J]. 癌症进展，2021,19(18): 1888-1891.

·论 著·

miR-210-3p和IL-4在原发性急性闭角型青光眼患者房水中表达及意义

王莹* 唐瑶 蔡红

［摘 要］ **目的** 探究微小核糖核酸(miR)-210-3p和白细胞介素(IL)-4在原发性急性闭角型青光眼(APACG)患者房水中表达及意义。**方法** 纳入2022年8月至2024年12月于攀枝花市中心医院行小梁切除术治疗的120例(120眼)APACG患者为APACG组,另选同期于本院行白内障超声乳化术治疗的120例(120眼)白内障患者为白内障组,比较两组房水miR-210-3p、IL-4水平。另根据手术结果将APACG组分为完全成功组(70例,70眼)、条件成功组(16例,16眼)与失败组(34例,34眼),采用多分类Logistic回归分析房水miR-210-3p、IL-4水平与APACG患者小梁切除术失败的关系,并以受试者工作特性曲线(ROC)分析其预测效能。**结果** APACG组房水miR-210-3p及IL-4水平均较白内障组更高,差异有统计学意义($P<0.05$);多分类Logistic回归分析显示,房水miR-210-3p及IL-4水平降低为完全成功组、条件成功组的可能性高($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,房水miR-210-3p及IL-4单独、联合检测的曲线下面积为0.751、0.715以及0.816,且联合检测的预测价值最佳($P<0.05$)。**结论** miR-210-3p及IL-4在APACG患者房水中表达量均显著上调,且二者联合检测对APACG患者小梁切除术的失败风险具有较高预测价值。

［关键词］ 原发性急性闭角型青光眼;微小核糖核酸-210-3p;白细胞介素-4;房水;白内障

Expression and significance of miR-210-3p and IL-4 in the aqueous humor of patients with acute primary angle-closure glaucoma

WANG Ying*, TANG Yao, CAI Hong
(Department of Ophthalmology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan, China, 61700)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the expression and significance of miR-210-3p and IL-4 in the aqueous humor of patients with APACG. **Methods** A total of 120 patients (120 eyes) with APACG who underwent trabeculectomy at Panzhihua Central People's Hospital from August 2022 to December 2024 were included in the APACG group. Another 120 patients (120 eyes) with cataracts who underwent phacoemulsification during the same period were selected as the cataract group. The study aimed to compare the levels of miR-210-3p and IL-4 in the aqueous humor of the two groups. Additionally, based on the surgical outcomes, the APACG group was divided into a complete success group (70 cases, 70 eyes), a conditional success group (16 cases, 16 eyes), and a failure group (34 cases, 34 eyes). Multi-categorical logistic regression was used to analyze the relationship between aqueous humor miR-210-3p and IL-4 levels and trabeculectomy failure in APACG patients. ROC analysis was used to assess the predictive efficacy of these factors. **Results** The levels of miR-210-3p and IL-4 in the aqueous humor of the APACG group were both higher than those of the cataract group ($P<0.05$). Multicategorical logistic regression analysis showed that lower levels of aqueous miR-210-3p and IL-4 were associated with a higher likelihood of complete success and conditional success groups ($P<0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curve for the single and combined detection of miR-210-3p and IL-4 in aqueous humor were 0.751, 0.715 and 0.816, respectively, with the combined detection having the best predictive value ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of miR-210-3p and IL-4 expression in the aqueous humor of patients with APACG were significantly increased. The combined detection of these two markers had a high predictive value for assessing the risk of trabeculectomy failure in patients with APACG.

［**KEY WORDS**］ Primary acute angle-closure glaucoma; Microrna -210-3p; Interleukin-4; Aqueous humor; Cataract

---

基金项目:四川省卫生健康科研项目课题(20PJ276)
作者单位:攀枝花市中心医院眼科,四川,攀枝花 617000
*通信作者:王莹, E-mail:18782357566@163.com

原发性急性闭角型青光眼（Acute Primary Angle-Closure Glaucoma，APACG）是闭角型青光眼主要亚型之一[1]。临床通常表现为单侧剧烈眼胀痛、眼周疼痛、视力急剧下降、虹视以及伴同侧头痛，恶心，呕吐等全身症状，如未得到及时治疗，可能会造成不可逆的损伤和潜在失明。小梁切除术是治疗APACG的主要手术方式之一。然而，该术式并非对所有APACG患者受益，部分患者术后仍可能出现各类眼压控制不良、滤过泡失败等严重并发症，进而影响预后[2]。因此，寻找术后失败风险的有效预测标志物，对于指导临床治疗、改善患者预后具有重要意义。细胞因子介导的免疫和炎症反应可能在青光眼性视神经病变的过程中发挥重要作用。既往研究表明，房水样本中的白细胞介素（Interleukin，IL）-4等细胞因子浓度显著升高，并被认为可能与青光眼的发生和发展密切相关[3]。而微小核糖核酸（microRNA，miR）-210-3p作为一种短链非编码核酸分子，被发现在多数闭角型青光眼患者中表达增强；且被证实参与了糖尿病性视网膜病变等多种眼科疾病的发生与发展[4]。目前已知影响小梁切除术手术疗效的因素包括年龄、种族等，然而这些证据多来源于流行病学调查研究，临床尚缺乏miR-210-3p及IL-4等生物因子对小梁切除术预后影响的相关研究。本文旨在检测miR-210-3p及IL-4在APACG患者房水中的表达水平，并探讨其临床意义，以期为临床提供参考。

1　对象与方法

1.1　研究对象

纳入2022年8月至2024年12月于攀枝花市中心医院眼科行小梁切除术治疗的120例（120眼）APACG患者为APACG组。另选同期于本院行白内障超声乳化术治疗的120例（120眼）白内障患者为白内障组。

纳入标准：①APACG组、白内障组分别符合APACG、白内障临床诊断标准，且青光眼均为单眼发病[5-6]；②临床资料完整；③此前无眼部外伤史、眼内手术史；④18岁及以上；⑤无智力、意识、语言障碍；⑥白内障组无青光眼病史。排除标准：①合并急性虹膜睫状体炎、急性结膜炎等其他眼部疾病；②继发性青光眼；③有人工晶状体眼；④合并其他全身严重疾病，如心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤等；⑤内眼操作禁忌证。本研究均取得患者及其家属知情同意，并经攀枝花市中心医院理委员会审核批准（批号：2022-10-09）。

1.2　研究方法

1.2.1　资料收集

收集参试对象相关资料。主要包括一般临床资料[性别、年龄、发病时间、糖尿病、高血压、眼别、术前眼压、术前青光眼用药数量、术中可调节缝线应用]及实验室指标[房水miR-210-3p、IL-4]。

1.2.2　实验室指标检测方法

1.2.2.1　房水采集　房水采集均于术前完成，操作过程严格遵循无菌原则。APACG组：结膜囊内常规清洁消毒，随后以25G注射器针头行前房穿刺，5点钟方向进针，并尽量保证注射器斜面朝向角膜以防止虹膜脱出及嵌顿；随后缓缓抽取50~100 μL房水，收集过程避免血液和其他液体混入。穿刺结束立即转移至无菌冻存管中并编号，放入-80℃超低温冰箱中避光保存备检。白内障组：在未破坏血-房水屏障前，抽取房水，具体操作同APACG组。所有取房水操作均由同一手术医生完成。

1.2.2.2　IL-4检测　采用Luminex 200多功能流式点阵仪以流式液相蛋白定量技术进行测定，检测操作严格依照CBA检测试剂盒说明书（美国BD公司，批号：560484）进行。

1.2.2.3　miR-210-3p检测　以Trizol法提取总RNA，测定RNA浓度和纯度，并使用高容量cDNA逆转录试剂盒（购于上海善然生物科技有限公司）将提取的RNA逆转录生成cDNA。收集cDNA用于实时荧光定量聚合酶链反应（Real-Time Fluorescent Quantitative PCR，RT-qPCR）检测。PCR条件：95℃ 30 min、95℃ 5 s、60℃ 30 s，共45个循环。检测仪器为ABI 7500型荧光定量PCR仪（美国ABI公司）。以U6用作miR-210-3p内参，每份样本取3次检测中间值，以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对表达量。U6引物序列（5′-3′），F端：CTACCTCATGAAGATCCTGACC；R端：CACAGCTTCTCTTTGATGTCAC。miR-210-3p引物序列（5′-3′），F端：ACAATCTGTGCGTGTGACAGC；R端：CACAGCTTCTCTTTGATGTCAC。

1.2.3　手术结果分组

手术结果根据疗效分为完全成功（术后无并发症发生，眼压在正常范围且无需药物控制）、条件成功（术后无并发症发生，局部用药后眼压可控制在正常范围内）以及失败（术后出现眼内炎及持续性低眼压等并发症，且加用最大种类抗青光眼药物后，眼压仍无法控制在21 mmHg以内）3种类型[7]。并以此将APACG组患者分为完全成功组（70例，70眼）、条件成功组（16例，16眼）与失败组（34例，34眼）。

1.3　统计学方法

数据分析应用SPSS 22.0。以（$\bar{x}\pm s$）描述符合正态分布的计量资料，两组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用F检验；计数资料以n（%）表示，行χ^2检验；采用多因素Logistic分析房水miR-210-3p、IL-4水平与APACG患者小梁切除术失败的关系，并以受试者工作特性曲线（ROC）分析其预测效能。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　APACG组与白内障组房水miR-210-3p及IL-4表达水平

APACG组房水miR-210-3p及IL-4水平均较白内障组更高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1　APACG组与白内障组房水miR-210-3p及IL-4表达水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	miR-210-3p	IL-4（pg/mL）
APACG组	120	2.63±0.51	1.98±0.45
白内障组	120	1.78±0.42	1.49±0.32
t值		14.094	9.721
P值		0.000	0.000

2.2 APACG患者小梁切除术失败的单因素分析

三组APACG患者间房水miR-210-3p及IL-4水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

2.3 APACG患者小梁切除术失败的多分类Logistic回归分析

以失败组为参照，将房水miR-210-3p及IL-4水平作为自变量，对完全成功组和条件成功组进行多分类Logistic回归分析。结果显示，房水miR-210-3p及IL-4水平降低为完全成功组、条件成功组的可能性高（均 $P<0.05$）。见表3。

2.4 房水miR-210-3p、IL-4水平对APACG患者小梁切除术失败的预测效能

ROC曲线分析显示，房水miR-210-3p及IL-4单独、联合检测的曲线下面积为0.751、0.715以及0.816，且联合检测的预测价值最佳（$P<0.05$）。见表4、图1。

表2 APACG患者小梁切除术失败的单因素分析［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

因素		n	完全成功组(n=70)	条件成功组(n=16)	失败组(n=34)	χ^2/F值	P值
年龄(岁)	≥60	68	38(54.29)	11(68.75)	19(55.88)	1.122	0.571
	<60	52	32(45.71)	5(31.25)	15(44.12)		
种族	汉族	104	62(88.57)	13(81.25)	29(85.29)	0.681	0.711
	其他	16	8(11.43)	3(18.75)	5(14.71)		
性别	男	57	34(48.57)	8(50.00)	15(44.12)	0.228	0.892
	女	63	36(51.43)	8(50.00)	19(55.88)		
糖尿病	有	29	16(22.86)	5(31.25)	8(23.53)	0.511	0.775
	无	91	54(77.14)	11(68.75)	26(76.47)		
高血压	有	34	17(24.29)	7(43.75)	10(29.41)	2.457	0.293
	无	86	53(75.71)	9(56.25)	24(70.59)		
眼别	左	63	34(48.57)	10(62.50)	19(55.88)	1.231	0.540
	右	57	36(51.43)	6(37.50)	15(44.12)		
术中可调节缝线应用	有	77	49(70.00)	11(68.75)	17(50.00)	4.150	0.126
	无	43	21(30.00)	5(31.25)	17(50.00)		
发病时间(h)			54.31±10.63	54.58±7.12	54.80±12.35	0.024	0.976
术前眼压(mmHg)			29.68±8.44	29.90±7.23	30.28±8.01	0.062	0.940
术前青光眼用药数量(种)			3.07±0.52	3.23±0.61	3.08±0.42	0.667	0.515
房水miR-210-3p			2.46±0.33	2.68±0.29	2.96±0.52	19.057	0.000
房水IL-4(pg/mL)			1.85±0.21	2.03±0.26	2.23±0.44	18.748	0.000

表3 APACG患者小梁切除术失败的多分类Logistic回归分析

变量	完全成功组			条件成功组		
	OR	95% *CI*	P值	*OR*	95% *CI*	P值
房水miR-210-3p	0.024	0.005~0.131	0.000	0.136	0.022~0.830	0.031
房水IL-4	0.011	0.011~0.087	0.000	0.181	0.035~0.945	0.043

表4 房水miR-210-3p、IL-4水平对APACG患者小梁切除术失败的预测效能

检测指标	最佳截断值	AUC	95% *CI*	敏感度	特异度	P值
房水miR-210-3p	2.735	0.751	0.651~0.850	0.674	0.647	0.000
房水IL-4(pg/mL)	2.075	0.715	0.609~0.820	0.651	0.676	0.000
联合检测	0.420	0.816	0.726~0.905	0.802	0.735	0.000

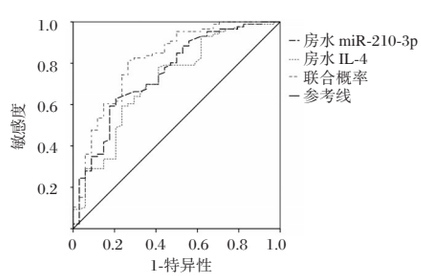


图1 房水miR-210-3p、IL-4水平对APACG患者小梁切除术失败的的ROC曲线分析

3 讨论

APACG会导致视神经病变，主要由视网膜神经节细胞及其形成视神经的轴突获得性丢失引起。这种进行性丧失可能导致视神经改变和随之而来的特征性视野丧失，严重影响患者生活质量[8]。从分子角度探究APACG的发病机制及潜在治疗靶点，对于疾病诊治策略调整及患者预后改善均具有重要意义。

本研究结果显示，APACG组房水miR-210-3p及IL-4水平均较白内障组更高，提示APACG患者房水中可能存在特定miRNA和炎症因子表达模式，且miR-210-3p、IL-4作为关

键作用分子参与了APACG的发生及进展。IL-4是一种多功能细胞因子，主要由活化的T淋巴细胞、嗜碱性粒细胞以及自然杀伤细胞分泌，可参与免疫系统的多种调节过程。作为抗炎细胞因子，IL-4被证实可通过保护视网膜神经节细胞（RGC）免受M1小胶质细胞活化介导的强烈炎症损伤，从而抑制RGC凋亡，缓解神经退行性过程[9]。而RGC凋亡导致的视神经进行性损伤被认为是APACG等多因素神经退行性疾病的主要特征之一。此外，有研究表明，IL-4、IL-10等抗炎细胞因子可能在青光眼早期、功能运输丧失和RGC死亡之前发挥代偿作用，并可诱导M2小胶质细胞的替代激活和极化[10]。而M2小胶质细胞则能释放神经营养因子和抗炎介质，缓和促炎反应并促进组织修复，形成支持性神经元环境，从而延缓神经病变进展。可见，IL-4在房水中的异常表达可能是APACG发病机制及病程进展中的关键影响因素。miRNA是包含19~22个核苷酸的非编码短链核酸分子，在基因表达的转录后调控中发挥至关重要作用。近年来，越来越多来自生物流体的细胞外miRNA被鉴定为眼部疾病、心血管疾病及癌症等多种疾病的新型生物标志物。其中，miR-210-3p被发现在原发性开角型青光眼患者血清及房水中表达显著上调；且被认为与视野缺损和平均视网膜神经纤维层厚度密切相关[11-12]。研究显示，在青光眼患者中，miR-210-3p因眼内高压导致的缺血、缺氧环境诱导而表达升高，并可能通过增强RGC中线粒体功能障碍和氧化应激，促进RGC凋亡和视网膜神经纤维层变薄，进而加速疾病进展[13]。因此，miR-210-3p也可能是APACG发病过程中的潜在诊疗靶标。了解这些因子的表达变化及其临床意义，对于揭示APACG的发病机制和探索新的治疗策略至关重要。

本研究还分析了APACG患者小梁切除术失败的影响因素，结果显示，房水miR-210-3p及IL-4水平降低为完全成功组、条件成功组的可能性高。分析原因可能在于，局部炎症反应是APACG发作期间导致眼部损伤的关键因素之一。房水中IL-4的高水平表达可能与更严重的神经炎症相关联，其机制可能为高IL-4可激活视网膜中胶质细胞，促进一氧化氮等神经毒性物质释放，加剧视神经节细胞凋亡，延缓患者恢复进程；同时，研究表明，IL-4的过度表达还可能加剧眼瘢痕性类天疱疮的结膜炎症及随后的纤维化反应；而过度的瘢痕形成和组织纤维化被认为是影响小梁切除术后眼压异常和滤过泡功能不佳的主要障碍。此外，房水miR-210-3p水平上调则可能通过加剧RGC损伤和氧化应激，进一步促进APACG进展，并影响手术效果[14-15]。进一步验证房水miR-210-3p、IL-4水平对APACG患者小梁切除术失败的评估作用，结果显示，二者联合检测的预测价值最佳。故临床防治工作中，可加强对上述指标异常变化患者的重点关注，以及时调整围术期管理方案及预后管理策略。

综上，miR-210-3p及IL-4在APACG患者房水中表达量均显著上调，且二者联合检测对APACG患者小梁切除术的失败风险具有较高预测价值。但本研究观察样本量相对较小，可能影响到统计结果的稳定性和可靠性，未来研究可以进一步扩大样本量，并纳入更多不同地区的患者，以提高研究的广泛性和适用性。

参考文献

[1] Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma[J]. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2022,6(6):618-635.

[2] 李世强，孙璐，程亚辉，等.小梁切除术、视网膜光凝联合治疗对NVG患者IP-10、TNF-α、VEGF的影响[J].分子诊断与治疗杂志，2023,15(3):383-386+391.

[3] Du M, Liu X, Su R, et al. Chitosan-Rapamycin Carbon Dots Alleviate Glaucomatous Retinal Injury by Inducing Autophagy to Promote M2 Microglial Polarization[J]. Int J Nanomedicine, 2024,19:2265-2284.

[4] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as biomarkers in glaucoma and potential therapeutic targets[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(11):2368-2375.

[5] 中华医学会眼科学分会青光眼学组.中国原发性闭角型青光眼诊治方案专家共识(2019年)[J].中华眼科杂志，2019,55(5):325-328.

[6] 中华医学会眼科学分会.白内障及屈光手术学组.中国成人白内障摘除手术指南(2023年)[J].中华眼科杂志，2023,59(12):977-987.

[7] 邓智会，王晓莉，蔡方荣，等.原发性急性闭角型青光眼患者房水中CXCR2和bFGF表达与小梁切除术后预后的关系[J].国际眼科杂志，2023,23(9):1517-1521.

[8] 王石坚，陈泽伦，郑晶晶，等.老年高血压患者视网膜病变发生状况及影响因素分析[J].华南预防医学，2023,49(9):1098-1102.

[9] Feng Q, Shen J, Zhang L, et al. Expression of IL-4 and IL-12 in the aqueous humor of patients with chronic primary angle-closure glaucoma[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11:1323829.

[10] Salazar JJ, de Hoz R, Marco EM, et al. Retinal Molecular Changes Are Associated with Neuroinflammation and Loss of RGCs in an Experimental Model of Glaucoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):2066.

[11] Wei J, Xu C, Luo Y, et al. MicroRNA-210-3p mediates trabecular meshwork extracellular matrix accumulation and ocular hypertension - Implication for novel glaucoma therapy[J]. Exp Eye Res, 2023, 227:109350.

[12] Xu C, Xu J, Zhang W, et al. Expression of miR-210-3p in the aqueous humor of patients with age-related cataracts and its effect on human lens epithelial cell injury induced by hydrogen peroxide[J]. Arq Bras Oftalmol, 2023,87(5):e20220274.

[13] Liu Y, Wang Y, Chen Y, et al. Discovery and Validation of Circulating Hsa-miR-210-3p as a Potential Biomarker for Primary Open-Angle Glaucoma[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019,60(8):2925-2934.

[14] Yin Z, Gao Y, Tang Y, et al. Aqueous humor cytokine levels are associated with the severity of visual field defects in patients with primary open-angle glaucoma[J]. BMC Ophthalmol, 2023, 23(1):141.

[15] Biecek P, Nowak K, Niklinski J, et al. miRNA Studies in Glaucoma: A Comprehensive Review of Current Knowledge and Future Perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14699.

·论 著·

温阳散结中药内服联合雷火灸治疗骨转移癌痛患者的疗效及对血清NTX、ALP、β-EP的影响

刘永媛[1] 欧丹[2*] 成红云[1] 高广毅[1]

［摘 要］ **目的** 探讨分析温阳散结中药内服联合雷火灸治疗骨转移癌痛患者的疗效及对血清I型胶原N末端肽(NTX)、碱性磷酸酶(ALP)、β内啡肽(β-EP)的影响。**方法** 选取淮安市第二人民医院2023年1月至2024年3月收治的骨转移癌痛患者130例,按不同治疗方案分为对照组31例(常规止痛)、温阳散结组34例(常规止痛+温阳散结中药内服)、雷火灸组29例(常规止痛+雷火灸)、联合组(常规止痛+温阳散结中药内服+雷火灸)36例。比较四组疼痛疗效、临床止痛效果(镇痛起效时间、镇痛持续时间、疼痛爆发次数)、疼痛情况[数字评分法(NRS)]、血清指标(NTX、ALP、β-EP)、生活质量[卡诺夫斯凯计分(KPS)]及不良反应。**结果** 联合组总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。与其他三组比较,联合组镇痛起效时间更短,镇痛持续时间更长,疼痛爆发次数更少;与对照组比较,温阳散结组和雷火灸组镇痛起效时间更短,镇痛持续时间更长,疼痛爆发次数更少,差异有统计学意义(P<0.05)。与治疗前比较,治疗后四组NRS均降低;与其他三组比较,联合组NRS更低;与对照组比较,温阳散结组和雷火灸组NRS更低,差异有统计学意义(P<0.05)。与治疗前比较,治疗后四组NTX、ALP均降低;与其他三组比较,联合组NTX、ALP更低;与对照组比较,温阳散结组和雷火灸组NTX、ALP更低,差异有统计学意义(P<0.05);与治疗前比较,治疗后四组β-EP均升高;与其他三组比较,联合组β-EP更高;与对照组比较,温阳散结组和雷火灸组β-EP更高,差异有统计学意义(P<0.05)。与治疗前比较,治疗后四组KPS均升高;与其他三组比较,联合组KPS更高;与对照组比较,温阳散结组和雷火灸组KPS更高,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 温阳散结中药内服联合雷火灸治疗可以提高骨转移癌痛患者止痛效果和生活质量,降低血清NTX、ALP水平,上调β-EP水平。

［关键词］ 温阳散结中药内服;雷火灸;骨转移癌痛;I型胶原N末端肽;碱性磷酸酶;β内啡肽

Efficacy of oral administration of Wenyang Sanjie herbal medicine combined with Thai-fire moxibustion in the treatment of patients with bone metastasis cancer pain and its effect on serum NTX, ALP and β-EP

LIU Yongyuan[1], OU Dan[2*], CHENG Hongyun[1], GAO Guangyi[1]
(1. Oncology Department, 2. Operating Room, Huai'an Hospital, Huai'an, Jiangsu, China, 223022)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the efficacy of Wenyang Sanjie Chinese medicine combined with thunder-fire moxibustion in the treatment of patients with bone metastatic cancer pain and its effect on serum type I collagen N-terminal peptide (NTX), alkaline phosphatase (ALP) and β-endorphin (β-EP). **Methods** A total of 130 patients with bone metastasis cancer pain were admitted to the Second People's Hospital of Huai'an from January 2023 to March 2024. They were retrospectively selected and divided into four groups: control group (31 cases, routine analgesia), Wenyang Sanjie group (34 cases, routine analgesia+oral administration of Wenyang Sanjie Chinese medicine), thunder-fire moxibustion group (29 cases, routine analgesia+thunder-fire moxibustion), and combined group (36 cases, routine analgesia+oral administration of Wenyang Sanjie Chinese medicine+thunder-fire moxibustion). The pain efficacy, clinical analgesic effect (onset time of analgesia, duration of analgesia, number of pain outbreaks), pain [numerical rating scale (NRS)], serum indicators (NTX, ALP, β-EP), quality of life [Karnovsky score (KPS)] and adverse reactions were compared among the four groups. **Results** The total effective rate of the combined group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). In comparison to the other three groups, the

基金项目:淮安市卫生健康科研项目(HAWJ202114)
作者单位:1.淮安市第二人民医院肿瘤科,江苏,淮安 223022
2.淮安市淮安医院手术室,江苏,淮安 223022
*通信作者:欧丹, E-mail:744579416@qq.com

combined group had a shorter onset time of analgesia, longer duration of analgesia, and fewer pain outbreaks. The Wenyang Sanjie group and the thunder-fire group also had a shorter onset time of analgesia, longer duration of analgesia, and fewer pain outbreaks compared to the control group, with statistically significant differences (P<0.05). After treatment, the NRS of all four groups decreased. The NRS of the combined group was lower compared to the other three groups, and the NRS of the Wenyang Sanjie group and the thunder-fire group was lower compared to the control group, with statistically significant differences (P<0.05). Similarly, NTX and ALP levels decreased in all groups after treatment. The combined group had lower NTX and ALP levels compared to the other three groups, and the Wenyang Sanjie group and the thunder-fire group had lower levels compared to the control group, with statistically significant differences (P<0.05). On the other hand, β-EP levels increased in all groups after treatment. The combined group had higher β-EP levels compared to the other three groups, and the Wenyang Sanjie group and the thunder-fire group had higher levels compared to the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). Additionally, the KPS of the four groups increased after treatment. The combined group had a higher KPS compared to the other three groups, and the Wenyang Sanjie group and the thunder-fire group had higher KPS compared to the control group, with statistically significant differences (P<0.05). **Conclusion**　Oral administration of Wenyang Sanjie Chinese medicine, combined with thunder-fire moxibustion can improve the analgesic effect and quality of life for patients with bone metastatic cancer pain. This treatment also reduces serum NTX and ALP levels, while up-regulating β-EP levels.

[**KEY WORDS**]　Wenyang Sanjie herbal administration; Lightning moxibustion; Bone metastases cancer pain; N-terminal peptide of type I collagen; Alkaline phosphatase; Beta endorphins

骨骼是多种实体瘤常见转移部位，约75%的晚期癌症患者会经历骨癌痛[1]。骨转移癌痛通常表现为持续性疼痛、运动相关疼痛和静息痛，并呈进行性加重。现阶段治疗骨转移癌痛方法主要包括三阶梯止痛法、双磷酸盐、局部放疗等，虽能起到一定治疗作用，但存在不良反应明显、成瘾性等问题，且仍有部分患者疼痛不能有效控制[2]。因此，寻找新型缓解疼痛的方法至关重要。近年来，中医在治疗骨转移癌痛方面发挥着不可替代的作用，其中温阳法治疗各类肿瘤的有效病案和临床试验不胜枚举，在减轻疼痛程度、调整患者机体状况上具积极影响。I型胶原N末端肽（N-terminal telopeptide of type I collagen，NTX）和碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）分别属于骨吸收和骨转移的代谢指标，当患者发生癌细胞生长和骨转移时，可出现骨质吸收和破坏，诱发剧烈疼痛。β内啡肽（β-endorphin，β-EP）属于痛觉神经递质，可提高患者的疼痛阈值。通过测量以上指标，可客观反映患者疼痛程度和治疗效果。本研究探讨分析温阳散结中药内服联合雷火灸治疗骨转移癌痛患者的疗效及对血清β-EP、ALP、NTX的影响。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取淮安市第二人民医院2023年1月至2024年3月收治的骨转移癌痛患者130例，根据不同治疗方案分为对照组31例（常规止痛）、温阳散结组34例（常规止痛+温阳散结中药内服）、雷火灸组29例（常规止痛+雷火灸）、联合组（常规止痛＋温阳散结中药内服+雷火灸）36例。纳入标准：①符合骨转移癌诊断标准，且存在骨痛症状[3]；②患者生存期>6个月；③患者资料完整，均签署知情同意书。排除标准：①对研究药物或方法不耐受或过敏者；②非癌性疼痛者；③心肝肾功能、造血系统严重障碍患者。对照组男16例，女15例，平均年龄（57.26±4.77）岁；疼痛程度[4]：通过数字评分法（numericrating scale，NRS）划分疼痛程度，4~6分为中度，7~10分为重度。中度19例，重度疼痛12例。温阳散结组男18例，女16例，平均年龄（57.68±4.35）岁；疼痛程度：中度20例，重度14例；雷火灸组男15例，女14例，平均年龄（56.98±4.17）岁；疼痛程度：中度19例，重度10例。联合组男18例，女18例，平均年龄（58.12±4.35）岁；疼痛程度：中度19例，重度12例。四组一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），本研究经淮安市第二人民医院伦理委员会批准同意。

1.2　方法

对照组给予唑来膦酸（北京诺华制药，H20140218，4 mg/支）和盐酸羟考酮缓释片（BARD PHARMACEUTICALS LIMITED，H20090480，10 mg/片）。取4 mg唑来膦酸溶于100 mL生理盐水，静脉滴注15 min以上，1次/4周。盐酸羟考酮缓释片每次10 mg口服，2次/天。

温阳散结组在对照组基础上给予温阳散结内服方。方药组成：川芎、川牛膝、蛇六谷各15 g，当归、熟附子各12 g，天南星、干蟾皮各9 g，蜈蚣、壁虎各3 g，上述药材均来自本院中药房，日1剂，加水1 000 mL，煎至300 mL后作早晚两次（150 mL）餐后服用。

雷火灸组在对照组基础上给予雷火灸。确定癌痛主穴，包括足三里、三阴交、肾俞、关元等，以及肺俞、肝俞、阿是穴等原发病位置所对应募穴。常规消毒，将赵氏雷火灸条（重庆赵氏雷火灸，2.8 cm/根）点燃，距离皮肤3~5 cm处，对准选穴以螺旋形灸法施治，以患者皮肤发红有温热感、可耐受为宜，注意预防烫伤，每次时间控制在30 min左右，1次/天。

联合组在对照组基础上给予温阳散结内服方及雷火灸。以4周为1个疗程，四组均连续治疗2个疗程。

1.3　观察指标

1.3.1　疼痛疗效

参照相关标准[5]，完全缓解即疼痛消失；中度缓解即服药后疼痛情况明显减轻，基本上不影响患者正常睡眠；轻度缓解即服药后疼痛明显减轻，但对正常睡眠有一定影响；

无效即治疗后疼痛无减轻，1-无效率=总有效率。

1.3.2 临床止痛效果

比较四组镇痛起效时间、镇痛持续时间、疼痛爆发次数。

1.3.3 疼痛情况

通过NRS评估四组患者治疗前后疼痛情况：总分0~10分，分数越高，疼痛程度越严重[4]。

1.3.4 血清NTX、ALP、β-EP水平

所有患者于清晨采集空腹静脉血2 mL，离心10 min（离心半径10 cm，3 000 r/min）后留取血清，采用酶联免疫吸附法检测NTX、ALP、β-EP水平，具体操作根据试剂盒（睿信生物）说明书进行。

1.3.5 生活质量

通过卡诺夫斯凯计分（Karnofsky performance score，KPS）比较四组治疗前后生活质量，KPS总分100分，评分越高表示生活状况越好[6]。

1.3.6 不良反应情况

比较四组治疗期间不良反应情况，包括便秘、疲乏、恶心、腹泻。

1.4 统计学方法

以IMB SPSS 25.0对数据统计分析，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，多组比较行F检验，两两比较行t检验；计数资料以n（%）表示，行χ^2检验；检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 四组疼痛疗效比较

联合组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），其他组别两两比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

2.2 四组临床止痛效果比较

与其他三组比较，联合组镇痛起效时间更短，镇痛持续时间更长，疼痛爆发次数更少；与对照组比较，温阳散结组和雷火灸组镇痛起效时间更短，镇痛持续时间更长，疼痛爆发次数更少，差异有统计学意义（P<0.05）；温阳散结组及雷火灸组镇痛起效时间、镇痛持续时间、疼痛爆发次数比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表2。

2.3 四组疼痛情况比较

与治疗前比较，治疗后四组NRS均降低；与其他三组比较，联合组NRS更低；与对照组比较，温阳散结组和雷火灸组NRS更低，差异有统计学意义（P<0.05）；温阳散结组及雷火灸组NRS比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表3。

表2 四组临床止痛效果比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	镇痛起效时间（min）	镇痛持续时间（h）	疼痛爆发次数（次）
对照组	31	22.15±5.89	5.69±2.18	12.18±3.10
温阳散结组	34	19.25±5.26[a]	6.78±2.25[a]	9.87±2.35[a]
雷火灸组	29	19.47±5.35[a]	6.86±2.34[a]	10.35±2.67[a]
联合组	36	16.38±5.14[abc]	7.83±2.14[abc]	7.23±2.20[abc]
F值		6.372	5.148	21.127
P值		<0.001	0.002	<0.001

注：与对照组相比，[a]P<0.05；与温阳散结组相比，[b]P<0.05；与雷火灸组相比，[c]P<0.05。

表3 四组疼痛情况比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NRS（分）	
		治疗前	治疗后
对照组	31	5.51±1.37	1.70±0.50[d]
温阳散结组	34	5.33±1.34	1.40±0.32[ad]
雷火灸组	29	5.04±1.25	1.32±0.29[ad]
联合组	36	5.16±1.30	0.90±0.21[abcd]
F值		0.744	31.382
P值		0.528	<0.001

注：与对照组相比，[a]P<0.05；与温阳散结组相比，[b]P<0.05；与雷火灸组相比，[c]P<0.05；与同组治疗前相比，[d]P<0.05。

2.4 四组血清NTX、ALP、β-EP水平比较

与治疗前比较，治疗后四组NTX、ALP均降低；与其他三组比较，联合组NTX、ALP更低；与对照组比较，温阳散结组和雷火灸组NTX、ALP更低，差异有统计学意义（P<0.05）；与治疗前比较，治疗后四组β-EP均升高；与其他三组比较，联合组β-EP更高；与对照组比较，温阳散结组和雷火灸组β-EP更高，差异有统计学意义（P<0.05）；温阳散结组及雷火灸组NTX、ALP、β-EP比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表4。

2.5 四组生活质量比较

与治疗前比较，治疗后四组KPS均升高；与其他三组比较，联合组KPS更高；与对照组比较，温阳散结组和雷火灸组KPS更高，差异有统计学意义（P<0.05）；温阳散结组及雷火灸组KPS比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表5。

2.6 四组不良反应情况比较

治疗期间对照组发生便秘、疲乏各3例，恶心2例，腹泻1例，温阳散结组发生便秘2例，疲乏1例，恶心、腹泻各1例，雷火灸组发生便秘1例，疲乏2例，腹泻1例，联合组发生疲乏2例，恶心、腹泻各1例，四组治疗期间不良反应情况比较，差异无统计学意义（χ^2=4.419，P=0.220）。

表1 四组疼痛疗效比较[n（%）]

组别	n	完全缓解	中度缓解	轻度缓解	无效	总有效率
对照组	31	9(29.03)	6(19.35)	4(12.90)	12(38.71)	19(61.29)[a]
温阳散结组	34	13(38.24)	8(23.53)	6(17.65)	7(20.59)	27(79.41)
雷火灸组	29	11(37.93)	7(24.14)	5(17.24)	6(20.39)	23(79.31)
联合组	36	19(52.77)	9(25.00)	6(16.67)	2(5.56)	34(94.44)
χ^2值						11.128
P值						0.011

注：与对照组相比，[a]P<0.05。

表4　四组血清NTX、ALP、β-EP水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	NTX（nmol/L）		ALP（mmol/L）		β-EP（ng/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	130.10±30.21	79.98±18.26[d]	73.88±12.39	63.35±7.68[d]	39.88±12.31	48.69±12.28[d]
温阳散结组	34	125.38±31.19	66.25±15.37[ad]	71.29±10.69	55.92±6.98[ad]	42.20±12.58	56.50±11.89[ad]
雷火灸组	29	127.39±29.36	70.23±16.32[ad]	72.89±11.97	56.37±7.05[ad]	40.11±12.70	58.87±12.35[ad]
联合组	36	121.35±31.16	57.11±15.32[abcd]	70.34±12.25	51.52±7.26[abcd]	43.19±12.36	65.32±12.59[abcd]
F值		0.488	11.249	0.593	14.978	0.549	10.373
P值		0.692	<0.001	0.621	<0.001	0.650	<0.001

注：与对照组相比，[a]P<0.05；与温阳散结组相比，[b]P<0.05；与雷火灸组相比，[c]P<0.05；与同组治疗前相比，[d]P<0.05。

表5　四组生活质量比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	KPS（分）	
		治疗前	治疗后
对照组	31	51.44±10.21	69.72±10.41[d]
温阳散结组	34	54.35±10.36	76.38±11.06[ad]
雷火灸组	29	53.38±10.19	78.20±10.19[ad]
联合组	36	51.98±10.62	84.37±10.69[abcd]
F值		0.537	10.744
P值		0.658	<0.001

注：与对照组相比，[a]P<0.05；与温阳散结组相比，[b]P<0.05；与雷火灸组相比，[c]P<0.05；与同组治疗前相比，[d]P<0.05。

3　讨论

疼痛是晚期骨转移患者常见的症状之一，尽管癌痛指南在不断地发展，但仍有部分患者难以获益。骨转移可归于中医学“骨瘤”范畴，病因多为正气亏虚、六淫邪毒等，与阳虚痰凝关系密切，应疗以补肾温阳、益气养血，利湿解毒、化痰散结[7]。

本研究以温阳散结中药内服联合雷火灸治疗骨转移癌痛，结果发现其镇痛效果更明显，且不良反应较少，有利于提高生活质量及止痛疗效，与李运娜[8]、胡梦云等[9]研究结果类似。分析其作用机制可能在于：温阳散结内服方中，附子温阳散寒止痛；蜈蚣解毒散结、通络止痛；壁虎祛风活络，有增强散结解毒之效；蛇六谷、天南星燥湿化痰、消肿散结；干蟾皮解毒消瘤、通窍止痛；当归温阳活血；川芎行气活血、散瘀止痛；川牛膝活血通经、补肾强骨；全方共奏温补阳气、化痰散结、扶正祛邪之效。雷火灸配伍以艾绒、麝香、木香、乳香等多种药材，具灸面广、药力峻猛、渗透强等优势。灸疗足三里、关元可改善脏腑功能、通经活络、补益元气，有效缓解疼痛；灸疗肾俞可温补肾气，通利腰背；灸疗三阴穴可益气补血，灸疗肺俞可补虚清热，灸疗肝俞可平肝潜阳。通过对相关穴位进行灸烤，可直接作用于病灶和周边，且灸烤部位会形成高浓药区域，经热力作用下产生的近、远红外辐射可促进药效因子渗透到组织深部，发挥镇痛消炎、活血化瘀、温经通络、消肿散寒之效，增强患者抵抗力，促进血液循环[10]。骨转移诱发破骨细胞活性提高，骨吸收增加导致疼痛，NTX源于破骨细胞降解骨过程，是骨吸收破坏的特异性指标[11]。ALP是骨形成的代谢指标，其水平与骨转移分级呈正相关[12]。β-EP为人体重要的内源性阿片肽，可提高患者的疼痛阈值。本研究结果显示，治疗后联合组ALP和NTX最低，β-EP最高，这可能是因为温阳散结内服联合雷火灸通过抑制破骨细胞活化改善骨质破坏、抑制脊髓神经元活化阻断疼痛信号、提高患者疼痛阈值等途径达到止痛目的。

综上，温阳散结中药内服联合雷火灸治疗可以提高骨转移癌痛患者止痛效果和生活质量，降低血清NTX、ALP水平，上调β-EP水平。

参考文献

[1] 徐文清，曾晓铃，徐世芬，等. 针刺治疗骨转移癌痛的临床及机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2024，30(5)：363-370.

[2] Kimito Y，Hiroshi K，Tetsuya T，et al. Strontium-89 plus zoledronic acid versus zoledronic acid for patients with painful bone metastatic breast cance[J]. Journal of bone and mineral metabolism，2022，40(6)：998-1006.

[3] 癌症疼痛诊疗规范（2018年版）[J]. 临床肿瘤学杂志，2018，23(10)：937-944.

[4] 彭慧，郭秋云，戴宇翊，等. 催眠治疗改善癌症患者疼痛的临床研究和问卷调查[J]. 中国肿瘤临床，2022，49(9)：455-459.

[5] Kapoor R，Saxena AK，Vasudev P，et al. Cancer induced bonepain：current management and future perspectives[J]. Med Oncol，2021，38(11)：134.

[6] 陈琳，程宗琦，姚鑫，等. 扶正养血膏干预化疗致骨髓抑制的临床疗效及安全性研究[J]. 中国药房，2022，33(21)：2643-2646.

[7] 贾萍萍，曹亮，马力天，等. 中医药治疗骨转移癌痛的进展[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(11)：2097-2102.

[8] Mao JJ，Liou KT，Baser RE，et al. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors：the peace randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol，2021，7(5)：720-727.

[9] 胡梦云，付烨，莫天栩，等. 化积镇痛膏联合腕踝针治疗难治性骨转移癌痛的临床观察[J]. 中华中医药杂志，2021，36(10)：6253-6256.

[10] 潘小丹，林月华，黄玉龙，等. 雷火灸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察及对外周血Th17/Treg免疫平衡的影响[J]. 上海针灸杂志，2024，43(4)：374-380.

[11] 马海洋，吴琼，张勇. 肺癌骨转移患者血清NTx、BGP、B-AKP水平检测及其临床价值[J]. 现代肿瘤医学，2021，29(10)：1710-1714.

[12] 陈桃芬，林雯丽，范华娜，等. 血清转化生长因子、碱性磷酸酶、前列腺特异性抗原与转移性去势抵抗型前列腺癌的相关性分析[J]. 重庆医科大学学报，2023，48(8)：916-920.

·论 著·

胎膜早破孕产妇生殖道感染的病原菌分布、耐药性及IL-6/STAT3信号分子水平研究

乔可欣[1,2] 梁菲[1] 王悦[1*] 杨喆[1]

［摘 要］ **目的** 探讨胎膜早破孕产妇生殖道感染的病原菌分布、耐药性及白介素(IL)-6/信号转导及转录因子3(STAT3)信号分子水平。**方法** 选取河南省人民医院2021年2月至2023年2月收治的胎膜早破且发生生殖道感染的孕产妇82例(研究组),另随机选同期未发生生殖道感染的胎膜早破孕产妇87例(对照组)。统计胎膜早破孕产妇生殖道感染的病原菌和耐药性;比较研究组和对照组IL-6、磷酸化-STAT3(p-STAT3)、核转录因子-κB(NF-κB)表达情况;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析IL-6、p-STAT3、*NF-κB*表达联合检测对胎膜早破孕产妇生殖道感染的诊断价值。**结果** 82例胎膜早破且发生生殖道感染的孕产妇共分离出93株病原菌,多为革兰阳性菌。大肠埃希菌、无乳链球菌、金黄色葡萄球菌是检出较多的病原菌。头孢呋辛和氨苄西林是大肠埃希菌耐药性较强的抗菌药物,无乳链球菌对红霉素和四环素耐药性强,金黄色葡萄球菌在对青霉素G耐药性强。研究组IL-6、p-STAT3、*NF-κB*水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IL-6、p-STAT3、*NF-κB*表达联合检测诊断的曲线下面积(AUC)高于单独检测($P<0.05$),敏感度89.00%,特异度85.10%。**结论** 胎膜早破孕产妇生殖道感染多为革兰阳性菌,构成比较高的病原菌为大肠埃希菌、无乳链球菌、金黄色葡萄球菌,不同病原菌耐药性存在差异,对常用抗菌药物耐药性高。胎膜早破孕产妇生殖道感染与IL-6/STAT3信号分子水平有关,IL-6、p-STAT3、*NF-κB*联合检测有助于诊断胎膜早破孕产妇生殖道感染。

［关键词］ 胎膜早破;生殖道感染;病原菌;耐药性;白介素-6;磷酸化信号转导及转录因子3;核转录因子-κB

Study on the Distribution of pathogenic bacteria, drug resistance and IL-6/STAT3 signaling molecular level of reproductive Tract Infections in Pregnant Women with premature rupture of membranes

QIAO Kexin[1,2], LIANG Fei[1], WANG Yue[1*], YANG Zhe[1]
(1. Zhengzhou University People's Hospital (Henan Provincial People's Hospital) Obstetrics and Gynecology Department Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Obstetrics and Gynecology Department of Jiyuan People's Hospital, Jiyuan, Henan, China, 459000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the distribution of pathogenic bacteria, drug resistance and the level of interleukin (IL) -6/ signal transduction and transcription factor 3 (STAT3) signaling molecules in reproductive tract infections of pregnant women with premature rupture of membranes. **Methods** A total of 82 pregnant women with premature rupture of membranes and reproductive tract infection treated in Henan Provincial People's Hospital from February 2021 to February 2023 were selected (the study group), and 87 pregnant women with premature rupture of membranes and no reproductive tract infection during the same period were selected (the control group). The pathogenic bacteria and drug resistance were analyzed. The expression of IL-6, phosphorylated STAT3 (p-STAT3), and nuclear transcription factor -κB (NF-κB) was compared between the study group and the control group.Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of IL-6, p-STAT3, *NF-κB* combined detection. **Results** A total of 93 strains of pathogenic bacteria were isolated, and most of them were Gram-positive. The higher proportion were Escherichia coli, Strepto-

基金项目:2024年河南省科技发展计划项目(242102311126)
作者单位:1. 郑州大学人民医院(河南省人民医院)妇产科,河南,郑州 450000
2. 济源市人民医院妇产科,河南,济源 459000
*通信作者:王悦, E-mail:wangyue0601@163.com

coccus agalactis and Staphylococcus aureus. Escherichia coli was highly resistant to cefuroxime and ampicillin, Streptococcus agalactis was highly resistant to erythromycin and tetracycline, and Staphylococcus aureus was highly resistant to penicillin G. The levels of the IL-6, P-STAT3 and *NF-κB* of the study group were significantly higher than those in the control group (P<0.05). The area under curve (AUC) of IL-6, P-STAT3 and *NF-κB* combined detection was higher than that of each single test (P<0.05), and the sensitivity and specificity were 89.00% and 85.10%. **Conclusion** The reproductive tract infections of pregnant women with premature rupture of fetal membrane were mostly gram-positive bacteria, and the higher proportion of pathogens were Escherichia coli, Streptococcus agalactiae and Staphylococcus aureus. There were differences in drug resistance among different pathogens, and high resistance to common antibiotics. Reproductive tract infection in pregnant women with premature rupture of membranes is related to the level of IL-6/STAT3 signaling molecules. The combined detection of IL-6, p-STAT3 and NF-κB is helpful for the diagnosis of reproductive tract infection in pregnant women with premature rupture of membranes.

[**KEY WORDS**] Premature rupture of membranes; Reproductive tract infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Interleukin-6; Phosphorylated signal transduction and transcription factor 3; Nuclear transcription factor-κB

胎膜早破为孕产妇围产期常见并发症，其发病率较高，一般是孕产妇未达分娩孕周时胎膜发生破裂所致。胎膜早破的原因主要有宫颈松弛、腹压过大、营养不良等。近年来发现，阴道病原微生物逆行感染、炎症也可破坏胎膜结构[1]。胎膜出现自发性破裂时病原菌可通过破裂的胎膜逆行进入宫腔，最终引发生殖道感染，严重威胁母婴安全。研究[2]显示，明确胎膜早破孕产妇生殖道感染病原菌构成和耐药性有利指导临床医生用药。目前，胎膜早破孕产妇生殖道感染可通过阴道分泌物培养法检测，但周期长、灵敏度低[3]。白介素6（Interleukin6，IL-6）是机体炎性反应的重要细胞因子，感染早期可由病原菌诱导单核/巨噬细胞、淋巴细胞等产生。IL-6可促进机体淋巴细胞增殖分化，激活信号转导及转录因子3（signal transducer and activator of transcriptions 3，STAT3）炎症通路，进而诱导核转录因子-κB（Nuclear factor-κB，NF-κB）向细胞核转移，调控炎症因子表达，参与胎膜早破孕产妇生殖道感染的发生[4-5]。本研究旨在分析胎膜早破孕产妇生殖道感染患者的病原菌分布与耐药性及IL-6/STAT3通信号分子水平表达情况，以期为临床预防和诊疗提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取河南省人民医院2021年2月至2023年2月收治的胎膜早破且发生生殖道感染的孕产妇82例（研究组），另随机选同期未发生生殖道感染的胎膜早破孕产妇87例（对照组）。两组一般资料包括年龄、孕次、产次、孕周等比较差异无统计学意义（P>0.05）。详见表1。纳入标准：①均符合《ACOG实践指南第188号：胎膜早破》[6]中相关诊断标准；②生殖道感染参照《妇产科学》（第8版）[7]中相关诊断标准，且经病原菌培养阳性者；③年龄>18岁者；④单胎活产者等。排除标准：①外界创伤导致的胎膜早破者；②入院前有其他系统感染者；③合并心血管疾病者；④酗酒、吸毒史者；⑤肝肾疾病者；⑥免疫系统缺陷者；⑦合并恶性肿瘤者；⑧合并其他急慢性感染性疾病者；⑨近期使用免疫抑制剂和抗菌药物者等。本研究经患者及家属签署知情同意书，并获得河南省人民医院伦理委员会批准（伦理批号为：KY2021011）。

1.2　研究方法

1.2.1　资料收集

根据病历系统及问卷调查收集所有研究对象的临床资料（年龄、孕次、产次、孕周等情况）。

1.2.2　实验室指标检测

孕妇入院后以无菌棉拭子采集阴道分泌物，置2 mL磷酸盐缓冲液（pH=7.4）中漂洗，离心（3 000 r/min）5 min，离心半径：7.8 cm，收集上清液备用。通过酶联免疫吸附试验检测IL-6水平；采用蛋白质印迹法检测磷酸化（phosphorylation，p）-STAT3水平。单克隆鼠抗人p-STAT3购自美国Cell Signaling Technology公司，鼠抗人抗β-actin（内参）购自美国Sigma公司。用Quantity One软件分析灰度值，以目的基因与内参条带灰度值的比值表示p-STAT3水平；孕妇胎盘娩出后取胎膜破口处胎膜组织2 cm^2，0.9%无菌生理盐水洗净，置液氮保存，采用上海冠泰生物科技有限公司的Trizol试剂盒提取总核糖核酸（Ribonucleic acid，RNA），反转录（Vazyme公司）合成互补脱氧核糖核苷酸（Complementary

表1　胎膜早破孕产妇一般资料［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

组别	n	年龄（岁）	孕次（次）	产次		孕周（周）
				初产妇	经产妇	
研究组	82	27.79±5.28	1.42±0.41	54(65.85)	28(34.15)	35.68±1.01
对照组	87	28.37±5.82	1.35±0.27	61(70.11)	26(29.89)	35.79±1.12
χ^2/t值		0.677	1.318	0.353		0.669
P值		0.499	0.189	0.553		0.504

DNA，cDNA），采用实时荧光聚合酶链式反应检测胎膜组织*NF-κB*相对表达量。内参为*GAPDH*。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成，具体序列见表2。

表2 引物序列

基因		引物序列（5′~3′）	片段大小
NF-κB	上游	GATGTGGCATTGGCTATGGGTAT	185 bp
	下游	GTCACTCTGCCTGGAACCTGTC	
GAPDH	上游	TCGTGGAAGGACTCATGACC	226 bp
	下游	AGGGATGATGTTCTGGAGAG	

1.2.3 病原菌检测

入院当日采集研究组患者阴道及宫颈分泌物作为标本，接种于血平板、巧克力平板，对标本进行分离培养（37℃，24 h），参照《全国临床检验操作规程》[8]，同一患者重复菌株需剔掉。通过phoenix100对致病菌进行鉴定和耐药性分析。根据菌落革兰染色情况、形态、特点、生化反应等鉴定病原菌。病原菌定植与污染菌株需进行排除。质控菌株来源于ATCC菌种保藏中心：ATCC700603肺炎克雷伯氏菌、ATCC25923金黄色葡萄球菌、ATCC25922大肠埃希菌。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，均符合正态分布（S-W法），组间比较采用独立样本t检验。绘制ROC曲线分析IL-6、p-STAT3、*NF-κB*联合检测对胎膜早破孕产妇生殖道感染的诊断价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.2 胎膜早破孕产妇生殖道感染的病原菌分布

82例胎膜早破且发生生殖道感染的孕产妇共分离出病原菌93株，多为革兰阳性菌。见表3。

表3 病原菌分布情况

病原菌种类	株数	占比（%）
革兰阴性菌	41	44.09
大肠埃希菌	21	22.58
奇异变形杆菌	13	13.98
肺炎克雷伯氏菌	5	5.38
铜绿假单胞菌	2	2.15
革兰阳性菌	46	49.46
无乳链球菌	21	22.58
金黄色葡萄球菌	20	21.51
粪肠球菌	3	3.23
表皮葡萄球菌	2	2.15
真菌	6	6.45
白色假丝酵母菌	4	4.30
光滑假丝酵母菌	2	2.15
总计	93	100.00

2.3 主要病原菌的耐药情况

大肠埃希菌对头孢呋辛和氨苄西林耐药性强，无乳链球菌对红霉素和四环素耐药性强，金黄色葡萄球菌在对青霉素G耐药性强。见表4。

表4 主要病原菌的耐药情况

抗菌药物	大肠埃希菌（n=21）		无乳链球菌（n=21）		金黄色葡萄球菌（n=20）	
	耐药株数	耐药率（%）	耐药株数	耐药率（%）	耐药株数	耐药率（%）
头孢吡肟	8	38.10	–	–	–	–
头孢呋辛	16	76.19	–	–	–	–
美罗培南	0	0.00	–	–	–	–
亚胺培南	3	14.29	–	–	–	–
哌拉西林	6	28.57	–	–	–	–
氨苄西林	16	76.19	–	–	–	–
左氧氟沙星	3	14.29	–	–	–	–
阿米卡星	4	19.05	–	–	–	–
复方新诺明	15	71.43	–	–	–	–
环丙沙星	3	14.29	4	19.05	9	45.00
庆大霉素	8	38.10	5	23.81	4	20.00
红霉素	–	–	13	61.90	4	20.00
青霉素G	–	–	1	4.76	15	75.00
万古霉素	–	–	0	0.00	0	0.00
四环素	–	–	17	80.95	2	10.00
替考拉宁	–	–	1	4.76	0	0.00

2.4 研究组和对照组IL-6、p-STAT3、NF-κB表达情况比较

研究组IL-6、p-STAT3、*NF-κB*水平均显著高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

表5 研究组和对照组IL-6、p-STAT3、NF-κB表达情况比较（$\bar{x}\pm s$）

组别/指标	n	IL-6（pg/mL）	p-STAT3	NF-κB
研究组	82	15.05±4.65	0.05±0.01	5.47±1.70
对照组	87	11.13±3.41	0.04±0.01	3.74±1.22
t值		6.275	6.497	7.633
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 IL-6、p-STAT3、NF-κB联合检测对胎膜早破孕产妇生殖道感染的诊断价值

将对照组列为阴性，将研究组列为阳性，绘制ROC曲线获得IL-6、p-STAT3、*NF-κB*联合诊断的AUC高于单独检测（P<0.05），敏感度89.00%，特异度为85.10%。见表6、图1。

表6 IL-6、p-STAT3、NF-κB联合检测的诊断价值

指标	敏感度（%）	特异度（%）	AUC	95%的置信区间	截断值	P值
IL-6（pg/mL）	65.90	78.20	0.768[a]	0.697~0.829	>12.63	<0.001
p-STAT3	65.90	66.70	0.710[a]	0.635~0.777	>0.04	<0.001
NF-κB	78.00	66.70	0.767[a]	0.696~0.828	>4.22	<0.001
联合	89.00	85.10	0.918	0.866~0.955	–	<0.001

注：与联合相比，[a]P<0.05。

3 讨论

胎膜早破多发于妊娠晚期，即孕产妇临产发动前胎膜自发破裂导致羊水流出的一种产科常见并发症，可引起早产、

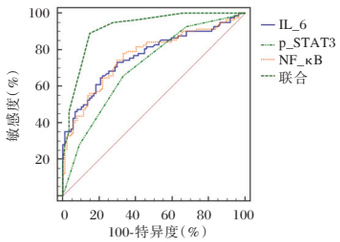


图1　IL-6、p-STAT3、NF-κB联合检测的诊断价值的ROC曲线

宫内感染、胎儿窘迫和新生儿窒息等，严重影响母婴健康。胎膜早破后生殖道中病原微生物上行感染，产生的蛋白酶、胶质酶降解胎膜基质与胶质，因局部抗张力减弱而使胎膜破裂，引发生殖道感染。目前临床早期诊断率低，易延误最佳治疗时间[9]。因此亟需寻找特异性更高的方法进行诊断。

本研究发现，82例胎膜早破生殖道感染孕产妇分离出93株病原菌，革兰氏阳性菌多。与既往研究[10]相符，临床可据此针对性抗菌治疗。另本试验发现，大肠埃希菌对头孢呋辛和氨苄西林耐药，对美罗培南敏感。无乳链球菌对红霉素、四环素耐药，对万古霉素敏感。金黄色葡萄球菌对青霉素G耐药，对万古霉素、替考拉宁敏感。提示胎膜早破孕产妇生殖道感染推荐使用美罗培南、万古霉素、替考拉宁。分析可能因临床抗菌药使用多且频繁，病原菌自身结构改变，使其耐药浓度升高。

IL-6/STAT3通路在炎症反应调节中发挥重要作用[11]。IL-6具有多种生物活性功能，可促进B细胞、T细胞及成纤维细胞增殖分化，促进急性期蛋白合成，在机体炎症反应中起重要作用[12]。研究[13]发现，IL-6水平与胎膜早破孕产妇生殖道感染有关。STAT3为IL-6信号转导通路中急性期反应因子，广泛表达于不同类型的细胞、组织，可被IL-6家族激活后磷酸化。而p-STAT3可调控*NF-κB*进而参与细胞增殖及分化，从而参与胎膜早破孕产妇生殖道感染的发生发展[14]。本研究结果发现，研究组IL-6、p-STAT3、*NF-κB*水平均较对照组更高，提示胎膜早破孕产妇生殖道感染后IL-6/STAT3通路激活。此外，本研究绘制ROC曲线发现，联合检测对胎膜早破孕产妇生殖道感染诊断的AUC高于单独检测，敏感度89.00%，特异度为85.10%。可能因胎膜早破孕产妇生殖道感染后，炎症因子合成释放，引起免疫应激，致使IL-6、p-STAT3、*NF-κB*异常高表达。而IL-6、p-STAT3、*NF-κB*间可能存在协同作用，且联合检测更为全面地反映孕产妇的病情状态，或可弥补单一检测不足，使诊断价值更高[15]。

综上，胎膜早破孕产妇生殖道感染多为革兰氏阳性菌，大肠埃希菌、无乳链球菌、金黄色葡萄球菌构成比高，不同病原菌耐药性存在差异，对常用抗菌药物耐药性高。胎膜早破孕产妇生殖道感染与信号分子水平有关，IL-6、p-STAT3、NF-κB联合检测有助于对其进行诊断。因此，为降低该疾病的发生风险，临床可针对性做好相应预防、诊疗措施。

参考文献

[1] 陈淳. 胎膜早破产妇胎盘病理炎性改变与阴道微生物感染及新生儿细菌感染相关性[J]. 山西医药杂志，2023，52(22)：1683-1686.

[2] Wang HY，Chen M，Zhou JB，et al. Nano Gold-Related PCR inDetection of MiR-145 and Its Correlation with Th1/Th2 in Premature Rupture of Fetal Membranes[J]. J bio tissue engin，2021，11(6)：1153-1159.

[3] Lee WL，Chang WH，Wang PH，et al. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM)[J]. Taiwan J Obstet Gyne，2021，60(5)：805-806.

[4] Holmström E，Myntti T，Sorsa T，et al. Cervical and amniotic fluidmatrix metalloproteinase-8 and interleukin-6 concentrations inpreterm pregnancies with or without preterm premature rupture ofmembranes[J]. Fetal Diagn Ther，2019，46(2)：103-110.

[5] Albrahim T，Alnasser MM，Al-Anazi MR，et al. Potential antiinflammatory and anti-apoptotic effect of Coccinia grandisplant extract in LPS stimulated-THp-l cells[J]. Environ SciPollut Res Int，2020，27(17)：21892-21904.

[6] Kuba K，Bern S，Peter S，et al. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No.188：prelabor rupture of membranes[J]. Obstet Gynecol，2018，131(1)：l-14.

[7] 谢幸，孔北华，段涛，等. 妇产科学(第9版)[M]. 北京：人民卫生出版社，2018：47-52.

[8] 尚红，王毓三，申子瑜，等. 全国临床检验操作规程[M]. 第4版. 北京：人民卫生出版社，2015：168-170

[9] Awkadigwe FI，Ezugwu FO，Eleje GU，et al. Onyekpa JI，Ofor IJ，Onah OO，Omeje CU，Ezike AU，Enyinna PK，Malachy DE，Okafor CG. Active versus expectant management for premature rupture of membranes at term：A randomized，controlled study[J]. J Int Med Res，2023，51(8)：3000605231195451.

[10] 孙文娟，王坤，张艳梅，等. 胎膜早破产妇生殖道病原体感染及其对母婴结局影响研究[J]. 华南预防医学，2023，49(2)：184-187.

[11] Xin LI，Zhao YY，Zhi LI，et al. Joss-stick moxibustion reduces inflammatory response of acute eczema by inhibiting IL-6/STAT3 signaling，and balancing Th17/Treg to normalize filaggrin and Caspase-14 levels in rats[J]. Acupunct Res，2025，50(3)：295-301.

[12] Gondo JBK，Okamba FR，Ndziessi G，et al. Assessment of the Genetic Susceptibility to Chronic Inflammation in MetS through an IL-6 and IL-6R Genes Polymorphism Survey in the Congolese Black African Population[J]. Mod Res Inflammat，2025，14(2)：11-13.

[13] Chiang-N，Chiou C，Tseng HC，et al. RocA regulates phosphatase activity of virulence sensor CovS of group A Streptococcus in growth phase-and pH-dependent manners[J]. mSphere，2020，5(3)：316-320.

[14] Lu X，Wo GQ，Li BH，et al. The ant-inflammatory NHE-06restores antitumor immunity by targeting NF-kB/ll-6/STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Biomedecine Pharmacother，2018，102：420-427.

[15] 黄亚军，张艳彬，赵艳丽，等. 妊娠期生殖道B族链球菌感染患者阴道微生态，血清炎性因子变化及母婴结局调查[J]. 中国微生态学杂志，2020，32(4)：455-460.

·论 著·

缺血性脑卒中患者血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达与脑水肿程度的关系及对预后的预测价值

李益娇[1] 王孝彬[2] 张一茹[1] 赖庆佳[1] 申辽辽[3*]

［摘 要］ **目的** 探究缺血性脑卒中患者血清磺脲类受体1(Sur1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及洞穴蛋白-1(Cav-1)表达与脑水肿程度的关系,并分析其预测患者预后的价值。**方法** 选取2021年4月至2024年4月成都顾连锦宸康复医院收治的128例缺血性脑卒中患者作为研究对象,入院时依据NIHSS评分评估神经功能缺损程度分为轻度组、中度组及重度组;随访3个月,据mRS评估预后情况,分为预后良好组及预后不良组。比较不同神经功能缺损程度患者血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达及脑水肿体积,分析上述指标与脑水肿体积的相关性。比较不同预后患者的临床资料;采用多因素*Logistic*回归分析影响缺血性脑卒中患者预后的危险因素,并评估血清Sur1、hs-CRP、Cav-1单独及联合检测在预测缺血性脑卒中预后的预测价值。**结果** 轻度组、中度组、重度组分别35例、77例、16例。血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达及脑水肿体积:重度组>中度组>轻度组,差异具有统计学意义(P<0.05)。血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达与脑水肿体积均呈正相关(P<0.05)。预后不良组、预后良好组分别31例、97例。预后不良组入院时NIHSS评分、脑水肿体积、血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达均高于预后良好组,差异具有统计学意义(P<0.05)。多因素Logistic回归分析显示,入院时NIHSS评分升高、脑水肿体积增大、血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达升高为缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素(P<0.05)。Sur1、hs-CRP和Cav-1联合检测在灵敏度(85.71%)、特异度(89.25%)、准确度(92.97%)、均高于三指标单一检测。**结论** 血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达水平与缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度和脑水肿体积紧密相关,三指标联合检测对预测患者预后具有显著临床价值。

［关键词］ 缺血性脑卒中; Sur1; hs-CRP; Cav-1; 脑水肿程度

Analysis of the relationship between serum Sur1, hs-CRP and Cav-1 expression and the degree of cerebral oedema in patients with ischemic stroke and the predictive value for prognosis

LI Yijiao[1], WANG Xiaobin[2], ZHANG Yiru[1], LAI Qingjia[1], SHEN Liaoliao[3*]

(1. Department of Neurological Rehabilitation, Gu Lian Jin Chen Rehabilitation Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Department of Thoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710000; 3. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Yulin Hospital, Yulin, Shaanxi, China, 719000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the relationship between the expression of serum sulfonylurea receptor 1 (Sur1), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and caveolin-1 (Cav-1) and the degree of cerebral edema in patients with ischemic stroke, and to analyze its value in predicting the prognosis of patients. **Methods** A total of 128 patients with ischemic stroke admitted to Chengdu Gulian Jinchen Rehabilitation Hospital from April 2021 to April 2024 were selected as the research subjects. Upon admission, they were categorized into mild, moderate and severe groups based on NIHSS scores to assess the degree of neurological deficit. After a 3-month follow-up, their prognosis was evaluated using mRS, diving them into either a good prognosis group or a poor prognosis group. The levels of serum Sur1, hs-CRP, Cav-1, and brain edema volume were compared among patients with different degrees of neurological deficit, and the correlation between these factors

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2022SF-230)

作者单位:1.成都顾连锦宸康复医院康复科,四川,成都 610000
2.空军军医大学第二附属附属医院胸腔外科,陕西,西安 710000
3.西安交通大学第一附属医院榆林医院检验科,陕西,榆林 719000
*通信作者:申辽辽, E-mail:SLL18992246796@126.com

and brain edema volume was analyzed. Clinical data were also compared. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the risk factors influencing the prognosis of patients with ischemic stroke. Additionally, the predictive value of serum Sur1, hs-CRP, Cav-1 alone, and their combined detection in predicting the prognosis of ischemic stroke was evaluated. **Results** There were 35 cases in the mild group, 77 cases in the moderate group and 16 cases in the severe group. The expression of serum Sur1, hs-CRP, and Cav-1, and the volume of cerebral edema, following this pattern: severe group >moderate group >mild group, and the differences between the groups were statistically significant (P<0.05). The expressions of serum Sur1, hs-CRP, and Cav-1 were positively correlated with the volume of brain edema, with correlation coefficients of 0.653, 0.705, and 0.589 respectively (P<0.05). There were 31 cases in the poor prognosis group and 97 cases in the good prognosis group. The NIHSS score at admission, the volume of brain edema, and the expressions of serum Sur1, hs-CRP, and Cav-1 in the poor prognosis group were all higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that an increase in NIHSS score at admission, an increase in the volume of brain edema, and an increase in the expressions of serum Sur1, hs-CRP, and Cav-1 were risk factors for poor prognosis (P<0.05). In the detection of 128 patients with ischemic stroke, the combined detection of the three markers had higher sensitivity (85.71%), specificity (89.25%), accuracy (92.97%), than the single detection of Sur1, hs-CRP, and Cav-1. **Conclusion** The levels of serum Sur1, hs-CRP, and Cav-1 are closely related to the degree of neurological deficit and brain edema volume in patients with ischemic stroke. The combined detection of these three indicators has significant clinical value in predicting the prognosis of patients.

[**KEY WORDS**] Ischemic stroke; Sur1; hs-CRP; Cav-1; the degree of brain edema

缺血性脑卒中是一种危害人类健康的脑血管疾病，致残率和致死率高[1]。脑水肿是缺血性脑卒中后重要的病理生理过程，其严重程度与患者预后密切相关。近年来随着研究不断深入，发现脑水肿涉及多种生物分子的调控[2]。其中，磺脲类受体1（Sulfourea receptor 1，Sur1）作为ATP敏感性钾离子通道组成部分，在调节脑细胞代谢和能量稳态中发挥重要作用[3]。超敏C反应蛋白（hypersensitive c reactive protein，hs-CRP）作为一种常见的炎症敏感指标，其水平与动脉粥样硬化、短暂性脑缺血及出血性卒中紧密相关，被认为是脑卒中相关生物标志物[4]。洞穴蛋白-1（Cavernin-1，Cav-1）则是一种重要细胞膜结构蛋白，参与细胞信号传导、物质转运和细胞骨架稳定等多种生物学过程[5]。本研究旨在探究缺血性脑卒中患者血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达与脑水肿程度的关系，并分析其预测患者预后的价值，以期为该疾病临床诊疗及预后评估提供新依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2021年4月至2024年4月成都顾连锦宸康复医院收治的128例缺血性脑卒中患者作为研究对象。其中男78例、女50例，平均年龄（68.93±10.28）岁，有吸烟史73例、有饮酒史66例。本研究经本院医学伦理委员会批准，且患者及家属知晓并同意。

纳入标准：①符合《中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识》缺血性脑卒中诊断标准[6]，并经头颅CT或MRI检查确诊；②意识清醒能够配合完成相关检查；③临床资料齐全；④首次发病者。排除标准：①有出血性脑卒中病史；②伴有严重心、肝、肾功能不全；③近三个月服用免疫抑制剂或激素类药物；④近期有感染性疾病史；⑤伴有颅内恶性肿瘤、急性脑损伤、痴呆等神经系统疾病者。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集

收集患者一般资料，包含年龄、性别、吸烟史、饮酒史；收集患者疾病相关资料，包含发病至入院时间、入院时美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分、发病部位、发病类型、治疗方式、脑水肿体积。

1.2.2　实验室指标检测

患者入院后次日清晨空腹状态下采集静脉血3 mL，血液标本立即以3 500 r/min的速度离心10 min、半径为8 cm，分离血清，且转移至无菌无酶离心管，置于−80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清Sur1，试剂盒来自武汉佰瑞得生物技术有限公司；采用免疫比浊法检测hs-CRP，试剂盒来自上海烜雅生物科技有限公司；采用Westernblotting法检测血清Cav-1，经蛋白提取、电泳、转膜、孵育抗体等步骤后用凝胶成像系统分析灰度值定量，试剂盒来自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。血清Sur1阳性标准设定为>1.5 ng/mL、hs-CRP阳性标准设定为>5.0 mg/L、Cav-1阳性标准设定为>7.0 ng/mL[3-5]。采用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶（Alanine Aminotransferase，ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（Aspartate Aminotransferase，AST）、尿素、肌酐（Creatinine，Cr）、三酰甘油（Triglycerides，TG）、总胆固醇（Total Cholesterol，TC），试剂盒均来自北京伊塔生物科技有限公司。

1.2.3　脑水肿体积测定

患者入院次日行头颅CT，据其结果计算脑水肿体积，公式：体积=最大直径×最大横径×层面×π/6[7]。

1.2.4 神经功能缺损程度评估

入院时根据NIHSS评分进行分组，评分<5分为轻度神经功能缺损，归为轻度组；5~20分为中度神经功能缺损，归为中度组；>20分为重度神经功能缺损，归为重度组[7]。

1.2.5 预后评估

截至2024年7月，所有患者出院后3月均接受专人随访，方式包括电话回访与门诊复查。采用改良Rankin量表（Modified Rankin scale，mRS）评估预后，mRS评分>2分示预后不良，为预后不良组；≤2分示预后良好，为预后良好组[7]。

1.3 观察指标

比较不同预后患者的临床资料；分析影响缺血性脑卒中患者预后的危险因素，通过灵敏度、特异度、准确度、阳性预测价值（Positive Predictive Value，PPV）、阴性预测价值（Negative Predictive Value，NPV）评价血清Sur1、hs-CRP及Cav-1单一及联合检测对缺血性脑卒中患者预后的预测价值，其中灵敏度=真阳性数/（真阳性数+假阴性数）×100%，特异度=真阴性数/（真阴性数+假阳性数）×100%，准确度=（真阳性数+真阴性数）/n×100%，PPV=真阳性数/（真阳性数+假阳性数）×100%，NPV=真阴性数/（真阴性数+假阴性数）×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据。计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较行t检验，多组间采用F检验，进一步两两比较采用LSD检验；计数资料以n（%）表示，应用χ^2检验；采用*Pearson*进行血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达与脑水肿体积的相关性分析；采用多因素*Logistic*回归分析影响缺血性脑卒中患者预后的危险因素；通过既定公式计算灵敏度、特异度、准确度、PPV、NPV，评价血清Sur1、hs-CRP及Cav-1单一及联合检测对缺血性脑卒中患者预后的预测价值。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同神经功能缺损程度患者血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达及脑水肿体积比较

轻度组、中度组、重度组分别35例、77例、16例。血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达及脑水肿体积：重度组>中度组>轻度组，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表1。

2.2 血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达与脑水肿体积的相关性

血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达与脑水肿体积均呈正相关，相关系数分别为0.653、0.705、0.589（P<0.05）。

2.3 不同预后缺血性脑卒中患者临床资料及血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达比较

预后不良组、预后良好组分别31例、97例。两组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、发病部位、发病类型、治疗方式、ALT、AST、尿素、Cr、TG、TC比较差异无统计学意义（P>0.05）；预后不良组入院时NIHSS评分、脑水肿体积、血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达均高于预后良好组，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表1 不同神经功能缺损程度患者血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达及脑水肿体积比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Sur1（ng/mL）	hs-CRP（mg/L）	Cav-1（ng/mL）	脑水肿体积（cm^3）
轻度组	35	0.39±0.07	2.48±0.56	4.20±1.09	8.66±2.63
中度组	77	1.70±0.39[a]	8.27±2.09[a]	7.58±2.65[a]	13.50±3.41[a]
重度组	16	3.26±0.88[ab]	18.05±3.70[ab]	12.04±3.32[ab]	20.43±4.22[ab]
F值		255.95	306.47	59.24	70.41
P值		<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2 不同预后缺血性脑卒中患者临床资料及血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达比较[（$\bar{x}\pm s$），n（%）]

指标	n	预后不良组（n=31）	预后良好组（n=97）	χ^2/t值	P值
年龄（岁）		69.24±7.50	68.45±7.39	0.516	0.606
性别					
男	78	19（61.29）	59（60.82）	0.002	0.963
女	50	12（38.71）	38（39.18）		
吸烟史	73	21（67.74）	52（53.61）	1.915	0.166
饮酒史	66	18（58.06）	48（49.48）	0.692	0.405
入院时NIHSS评分（分）		15.62±3.84	8.67±2.09	12.881	<0.001
发病部位					
额叶		10（32.26）	30（30.93）	0.023	0.988
颞叶		8（25.81）	25（25.77）		
其他		13（41.94）	42（43.30）		
发病类型					
脑梗死		25（80.65）	78（80.41）	0.000	0.977
短暂性脑缺血发作后进展		6（19.35）	19（19.59）		
治疗方式					
药物保守		20（64.52）	60（61.82）	0.676	0.713
溶栓		6（19.35）	25（25.77）		
机械取栓		5（16.13）	12（12.37）		
脑水肿体积（cm^3）		18.63±3.92	11.25±2.07	13.594	<0.001
ALT（U/L）		27.87±6.20	26.59±6.14	1.008	0.315
AST（U/L）		21.80±5.83	20.49±5.77	1.097	0.274
尿素（mmol/L）		8.36±2.41	9.05±2.59	1.312	0.191
Cr（μmol/L）		81.59±12.54	80.11±12.30	0.580	0.562
TG（mmol/L）		2.15±0.84	1.93±0.77	1.354	0.178
TC（mmol/L）		5.69±1.60	5.12±1.55	1.768	0.079
Sur1（ng/mL）		3.56±1.08	0.89±0.30	21.991	<0.001
hs-CRP（mg/L）		18.20±4.33	4.62±1.58	26.087	<0.001
Cav-1（ng/mL）		12.36±3.85	5.56±1.90	13.152	<0.001

2.4 影响缺血性脑卒中患者预后的危险因素

多因素Logistic回归分析显示，入院时NIHSS评分升高、脑水肿体积增大、血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达升高为缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素（P<0.05）。见表3。

2.5 血清Sur1、hs-CRP及Cav-1单一及联合检测对缺血性脑卒中患者预后的预测价值

在对128例缺血性脑卒中患者的检测中，三者联合检测在灵敏度（85.71%）、特异度（89.25%）、准确度（92.97%）、PPV（75.00%）及NPV（94.32%）均高于Sur1、hs-CRP和Cav-1单一检测。见表4。

表3　影响缺血性脑卒中患者预后的危险因素多因素Logistic回归

指标	赋值	β值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
入院时NIHSS评分	连续变量	0.459	0.157	9.008	1.563	1.162~2.127	0.003
脑水肿体积	连续变量	0.384	0.130	8.566	1.468	1.110-1.932	0.003
Sur1	连续变量	0.332	0.106	8.984	1.379	1.103-1.729	0.003
hs-CRP	连续变量	0.352	0.125	9.783	1.419	1.092-1.848	<0.001
Cav-1	连续变量	0.281	0.096	8.102	1.324	1.051-1.678	0.004

表4　血清Sur1、hs-CRP及Cav-1单一及联合检测对缺血性脑卒中患者预后的预测价值

检测方法	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	PPV(%)	NPV(%)
Sur1	60.00(36/60)	78.09(53/68)	69.53(89/128)	70.59(36/51)	68.83(53/77)
hs-CRP	63.33(38/60)	76.47(52/68)	70.31(90/128)	68.18(38/54)	70.27(52/74)
Cav-1	53.33(32/60)	80.88(55/68)	68.05(87/128)	71.11(32/45)	66.27(55/83)
三者联合	85.71(30/35)	89.25(83/93)	92.97(113/128)	75.00(30/40)	94.32(83/88)

3　讨论

Sur1在正常脑组织中表达极少，急性脑损伤(缺血、出血或创伤)后，其在星形胶质细胞、神经元及小胶质细胞中表达上调[8]。已有研究表明，hs-CRP水平升高与急性脑卒中的发病风险显著相关[9]。Cav-1表达异常可能通过破坏血管内皮细胞完整性，改变血脑屏障通透性，进而影响脑水肿发展进程[10]。本次研究发现，血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达及脑水肿体积在不同神经功能缺损程度患者中存在显著差异。随着神经功能缺损程度加重，血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达水平逐渐升高，脑水肿体积逐渐增大。脑水肿体积增大可反映脑组织损伤加剧，而上述指标表达上调可反映脑组织对损伤应激反应，与国内研究学者结果一致[11]。此外，本研究结果显示，血清Sur1、hs-CRP、Cav-1表达与脑水肿体积均呈正相关。

已有研究发现，缺血性脑损伤后，关键离子通道蛋白Sur1表达水平升高，其参与神经细胞凋亡与炎症反应，进而加剧脑损伤[11]，本研究结果显示，血清Sur1表达水平在不同预后患者存在显著差异，间接证实Sur1在缺血性脑卒中病理过程中的关键作用，及其作为预后指标的可靠性。同时，本研究发现，缺血性脑卒中患者血清hs-CRP表达水平在不同预后患者中存在显著差异，表明hs-CRP升高与缺血性脑卒中患者预后不良密切相关，与既往研究一致[11]。hs-CRP升高时，可促进动脉粥样硬化，增加血栓形成风险，影响脑部血供，进而导致缺血性脑卒中患者预后不良。本研究不仅证实急性缺血性脑卒中患者血清Cav-1水平升高，且发现Cav-1升高是缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素，为预后评估提供一定依据。进一步研究发现，血清Sur1、hs-CRP、Cav-1三者联合检测灵敏度等指标均高于单一检测，提示联合检测可整合不同信息，弥补单一检测不足，能更全面评估病情、提升检测准确性。

综上，血清Sur1、hs-CRP及Cav-1表达水平与缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度和脑水肿体积紧密相关，且联合检测对预测患者预后具有显著临床价值。

参考文献

[1] 闫雯，赵于飞，宫玉哲，等. 缺血性脑卒中分子流行病学筛查及其危险因素分析[J]. 临床军医杂志，2023，51(1)：65-68.

[2] 林震，李阳. 沙眼衣原体和淋病奈瑟菌及解脲支原体在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用价值[J]. 感染、炎症、修复，2025，26(1)：22-24，29.

[3] 朱丙帅，段希斌，梁占强. 肝内胆管癌患者MK蛋白和PRR11及CPS1的表达及意义[J]. 感染、炎症、修复，2025，26(1)：16-21.

[4] 杨松，周旭，刘敬禹，等. EmboTrap Ⅱ支架和Solitaire FR支架取栓术治疗大血管闭塞性急性缺血性脑卒中的疗效对比[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2024，18(5)：45-48.

[5] 伍琳，程岗，田宇红，等. 不同方式远端缺血适应治疗在脑卒中患者应用效果的网状Meta分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2024，18(5)：22-29.

[6] 刘建华，乔敏. 血清Lp(a)对冠心病患者药物洗脱支架PCI术后主要心血管不良事件的预测价值[J]. 转化医学杂志，2023，12(1)：53-55.

[7] 黄晓勇，沈婧. 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中合并2型糖尿病的效果及安全性分析[J]. 转化医学杂志，2024，13(2)：268-272.

[8] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学，2018，030(003)：193-197.

[9] 张晖集，薛锐灵，易文敏，等. 脑卒中后认知功能障碍的潜在预测手段相关研究进展[J]. 保健医学研究与实践，2023，20(10)：143-147.

[10] 张绵，王真珍，孙雯雯. 急性脑卒中患者PTH，IL-6表达水平与其神经功能，近期预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志，2023，15(3)：434-437.

[11] Wang XK，Zhou MH. In Patients with Acute Ischemic Stroke and Cancer：The Shorter Interval，the Higher D-Dimer[J]. Asian Pac J Cancer Prev，2022，23(7)：2375-2378.

·论 著·

OASIS评分联合PALBI指数对老年急性上消化道出血病情及预后的评估价值

史锐敏[1] 陈星[2] 郭伟[3] 吕何[1] 王丽君[1] 王培龙[4*]

［摘 要］ **目的** 探讨牛津急性疾病严重程度评分(OASIS)联合血小板-白蛋白-胆红素指数(PALBI)对老年急性上消化道出血(UGIB)病情及预后的评估价值。**方法** 选取2023年3月至2024年4月长治医学院附属和济医院收治的140例老年UGIB患者。收集患者的临床资料,计算OASIS评分及PALBI指数。根据患者的病情严重程度分为轻度组(n=49)、中度组(n=54)、重度组(n=37),比较不同病情组间OASIS评分、PALBI指数的差异。根据患者6周的预后结局,将患者分为预后良好组(n=96)和预后不良组(n=44),分析两组间OASIS评分及PALBI指数的差异,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估两者对老年UGIB患者预后的预测效能,采用多因素Logistic回归分析影响老年UGIB患者预后不良的危险因素。**结果** OASIS评分及PALBI指数高低依次为:重度组>中度组>轻度组,预后不良组>预后良好组,差异均有统计学意义(P<0.05)。预测效能方面,单独预测时OASIS评分、PALBI指数的AUC值分别为0.770、0.645,联合预测时AUC达0.814,与各指标单独预测相比,联合预测的AUC更高(P<0.05)。多因素Logistic回归分析结果显示:合并症个数≥2个、OASIS评分≥32.683分、PALBI指数≥−1.851是影响老年UGIB患者预后不良的独立危险因素(P<0.05)。**结论** OASIS评分联合PALBI指数可有效评估老年UGIB患者病情严重程度及预后,且联合评估的预测效能更高。

［关键词］ 牛津急性疾病严重程度评分; 血小板-白蛋白-胆红素指数; 老年; 急性上消化道出血

The value of OASIS score combined with PALBI index in evaluating the severity and prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding in the elderly patients

SHI Ruimin[1], CHEN Xing[2], GUO Wei[3], LV He[1], WANG Lijun[1], WANG Peilong[4*]
(1. Department of Gastroenterology, 3. Department of General Surgery, 4. Department of Endoscopy, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi, China, 046011; 2. Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University/ Diagnosis and Treatment Center of Early Gastrointestinal Tumor, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China, 030001)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the evaluation value of Oxford acute severity of illness score (OASIS) combined with platelet-albumin-bilirubin index (PALBI) in disease severity and prognosis of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB). **Methods** A total of 140 elderly patients with UGIB were admitted to Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College between March 2023 and April 2024. The clinical data of the patients were collected, and OASIS and PALBI scores were calculated. The patients were then divided into three groups based on disease severity: mild (n=49), moderate (n=54) and severe groups (n=37). Differences in OASIS and PALBI scores among the three groups were compared. Additionally, the patients were categorized into a good prognosis group (n=96) and a poor prognosis group (n=44). Differences in OASIS and PALBI scores between the two groups were analyzed. The predictive efficiency of these two indexes for the prognosis of elderly patients with UGIB was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, and risk factors for poor prognosis in elderly patients with UGIB were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results** OASIS and PALBI scores decreased gradually in the severe, moderate and mild groups, and were higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group (P<0.05). In terms of predictive efficiency,

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321140)
作者单位:1. 长治医学院附属和济医院消化内科,山西,长治 046011
2. 山西医科大学第一医院消化内科/山西医科大学消化道早期肿瘤诊治中心,山西,太原 030001
3. 长治医学院附属和济医院普外科, 山西,长治 046011
4. 长治医学院附属和济医院内镜科,山西,长治 046011
*通信作者:王培龙, E-mail:weijing-0105@sohu.com

the AUC values for OASIS, PALBI and combined detection were 0.770, 0.645 and 0.814, respectively. Compared to a single index, the AUC of combined detection was significantly higher (P<0.05). The results of multivariate logistic regression analysis showed that number of comorbidities ≥2, OASIS ≥ 32.683 points and PALBI ≥ −1.851 were independent risk factors for poor prognosis in elderly patients with UGIB (P<0.05). **Conclusion** OASIS combined with PALBI can effectively evaluate the disease severity and prognosis of elderly patients with UGIB. The predictive efficiency of this combined detection method is higher.

［**KEY WORDS**］ OASIS; PALBI; Elderly; UGIB

急性上消化道出血（Upper gastrointestinal hemorrhage, UGIB）是老年人群中常见的急危重症之一[1]。老年患者由于身体机能衰退，常合并多种基础疾病，UGIB后病情进展迅速，预后较差[2]。因此，精准评估老年UGIB患者的病情与预后，对拟定恰当治疗方案、改善患者转归意义重大。当前临床评估工具存在不足，单一指标或传统评估体系难以全面反映病理生理变化。牛津急性疾病严重程度评分（Oxford Acute Severity of Illness Score, OASIS）虽为综合性评估工具，但单独用于老年UGIB评估，无法涵盖全部影响因素；血小板-白蛋白-胆红素指数（Platelet-Albumin-Bilirubin Index, PALBI）能反映肝脏合成与血小板状态，可UGIB时单独应用也有局限[3-4]。本研究将通过联合分析OASIS评分与PALBI指数对老年UGIB患者病情及预后的评估价值，并分析预后危险因素，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2023年3月至2024年4月长治医学院附属和济医院收治的140例老年UGIB患者。纳入标准：①年龄≥60岁；②符合UGIB的诊断标准[5]。排除标准：①合并其他原因导致的急性胰腺炎，如胆源性、酒精性等；②合并严重血液系统疾病、恶性肿瘤终末期、严重肝肾功能衰竭等可能影响指标检测及病情评估的疾病；③近期服用过影响血小板功能或肝脏功能的药物；④严重的认知功能缺失或精神状态异常；⑤临床资料缺失。本研究经长治医学院附属和济医院医学伦理委员会批准同意，受试者家属已签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集

入院时，收集患者的性别、年龄、既往病史（重点记录高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病史）等资料。详细记录患者入院时的生命体征，如收缩压、舒张压、心率、呼吸频率、体温等。同时，收集患者的实验室检查指标，包括血常规（重点关注血小板计数）、肝功能（白蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素等）、肾功能（肌酐、尿素氮）、凝血功能（凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原等）。PALBI指数=2.02×$\log_{10}$[总胆红素（μmol/L）]−0.37×$\log_{10}$[总胆红素（μmol/L）]^2−0.04×白蛋白（g/L）−3.48×$\log_{10}$[血小板计数（×10^3/μL）]+1.01×$\log_{10}$[血小板计数（×10^3/μL）]^2。OASIS评分根据患者入院时的年龄、平均动脉压、尿量、心率、体温、住院时间、有无机械通气、意识状态（采用格拉斯哥昏迷评分法评估）、是否急症手术等方面进行评估，评分范围为0~76分，分数越高病情越严重。

1.2.2　病情严重程度评估及分组

依据患者的临床症状、体征及相关检查结果进行病情严重程度分组[6]。轻度组：出血量较少，一般估计在50~100 mL左右，表现为黑便，无呕血，生命体征平稳，无明显并发症，血红蛋白下降不明显（下降幅度<10 g/L）；中度组：出血量中等，约为100~500 mL，可有呕血或黑便，生命体征轻度波动，如收缩压波动在90~120 mmHg之间，心率在100~120次/min，可能出现轻度并发症，如轻度贫血（血红蛋白下降10~20 g/L）；重度组：出血量较大，超过500 mL，常伴有呕血，生命体征不稳定，收缩压<90 mmHg，心率>120次/min，出现严重并发症，如失血性休克、急性肾功能衰竭等，血红蛋白明显下降（下降幅度>20 g/L）。

1.2.3　随访

对所有患者进行随访，随访时间为6周。随访方式包括门诊复查、电话随访。随访内容主要包括患者的症状改善情况（有无黑便、呕血再次出现）、生命体征（血压、心率、呼吸频率等）、实验室检查指标（血常规、肝功能、肾功能等），判断患者的预后情况。预后良好组：患者出血停止，临床症状消失，生命体征恢复正常，无再出血及其他严重并发症，生活质量基本恢复至出血前水平；预后不良组：患者出血未得到有效控制，或出现再出血，伴有严重并发症，如感染、器官功能衰竭等，或死亡[7]。

1.3　统计学分析

采用SPSS 28.0统计学软件分析数据，计量资料均符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较行t检验；多组间比较行单因素方差分析，Bonferroni检验比较多组间两两差异；计数资料以n（%）表示，行χ^2检验；绘制受试者工作特征曲线（ROC）评估OASIS评分、PALBI指数对老年UGIB预后的预测效能，计算曲线下面积（AUC），并采用单因素及多因素Logistic回归分析影响老年UGIB患者预后不良的危险因素，P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　不同病情严重程度患者一般资料比较

病情轻度者49例、中度者54例、重度者37例。三组患者性别、年龄、慢性疾病史等相比，差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1 不同病情严重程度患者一般资料比较［n(%),($\bar{x}\pm s$)］

组别	n	性别		年龄(岁)	慢性疾病史		
		男	女		高血压	糖尿病	冠心病
轻度组	49	31(63.27)	18(36.73)	65.54±6.85	24(48.98)	14(28.57)	12(24.49)
中度组	54	32(59.26)	22(40.74)	66.84±7.11	29(53.70)	17(31.48)	17(31.48)
重度组	37	23(62.16)	14(37.84)	68.21±7.23	12(32.43)	19(51.35)	15(40.54)
F/χ^2值		0.185		1.423	4.191	4.900	2.520
P值		0.911		0.245	0.123	0.086	0.284

2.2 不同病情严重程度患者OASIS评分及PALBI指数比较

OASIS评分及PALBI指数高低依次为：重度组>中度组>轻度组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2 不同病情严重程度患者OASIS评分及PALBI指数比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	OASIS评分(分)	PALBI指数
轻度组	49	30.35±4.18	−2.05±0.33
中度组	54	33.37±4.73[a]	−1.75±0.41[a]
重度组	37	36.56±4.21[ab]	−1.56±0.29[ab]
F值		21.020	21.253
P值		<0.001	<0.001

注：[a]与轻度组比较，P<0.05；[b]与中度组比较，P<0.05。

2.3 预后良好组与预后不良组OASIS评分、PALBI指数比较

预后不良者44例、预后良好者96例。预后不良组的OASIS评分、PALBI指数高于预后良好组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3 预后良好组与预后不良组OASIS评分、PALBI指数比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	OASIS评分(分)	PALBI指数
预后不良组	44	36.73±4.16	−1.63±0.35
预后良好组	96	31.52±4.24	−1.88±0.28
t值		6.789	4.524
P值		<0.001	<0.001

2.4 OASIS评分、PALBI指数对老年UGIB患者预后的预测效能

单独预测老年UGIB患者预后时OASIS评分、PALBI指数的AUC值分别为0.770、0.645，两者联合预测时AUC更高，达0.814（P<0.05）。见表4、图1。

2.5 影响老年UGIB患者预后不良的单因素分析

两组老年UGIB患者性别、高血压史、糖尿病史、冠心病史等比较差异无统计学意义（P>0.05）。相较于预后良好组，预后不良组年龄≥65岁、合并症个数≥2个、OASIS评分≥32.683分、PALBI指数≥−1.851的比例更高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

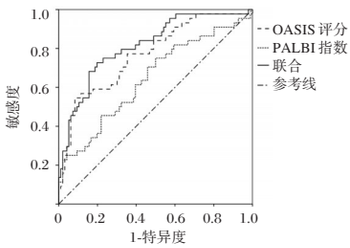


图1 OASIS评分、PALBI指数预测老年UGIB患者预后的的ROC曲线

表5 影响老年UGIB患者预后不良的单因素分析［n(%)］

自变量		预后良好组（n=96）	预后不良组（n=44）	χ^2值	P值
年龄(岁)	<65	68(70.83)	23(52.27)	4.569	0.033
	≥65	28(29.17)	21(47.73)		
性别	男	62(64.58)	24(54.55)	1.283	0.257
	女	34(35.42)	20(45.45)		
高血压史	有	40(41.67)	25(56.82)	2.785	0.095
	无	56(58.33)	19(43.18)		
糖尿病史	有	32(33.33)	18(40.91)	0.754	0.385
	无	64(66.67)	26(59.09)		
冠心病史	有	28(29.17)	16(36.36)	0.725	0.394
	无	68(70.83)	28(63.64)		
合并症个数(个)	<2	65(67.71)	16(36.36)	12.158	<0.001
	≥2	31(32.29)	28(63.64)		
OASIS评分(分)	<32.683	76(79.17)	22(50.50)	12.222	<0.001
	≥32.683	20(20.83)	22(50.00)		
PALBI指数	<−1.851	72(75.00)	23(52.27)	7.145	0.008
	≥−1.851	24(25.00)	21(47.73)		

2.6 影响老年UGIB患者预后不良的多因素Logistic回归分析

将单因素分析中具有统计学意义的因素纳入多因素Logistic回归分析，以老年UGIB患者预后情况为因变量（预后良好=1，预后不良=2），赋值为年龄<65岁=0，≥65岁=1；合并症个数<2个=0，≥2个=1；OASIS评分<32.683分=0，≥32.683分=1；PALBI指数<−1.851=0，≥−1.851=1。结果表明，合并症个数≥2个、OASIS评分≥32.683分、PALBI指数≥−1.851是影响老年UGIB患者预后不良的独立危险因素（P<0.05）。见表6。

表4 OASIS评分、PALBI指数预测老年UGIB患者预后的ROC曲线分析

指标	最佳截断值	AUC值	95% CI置信区间	敏感度	特异度	P值
OASIS评分(分)	32.683	0.770	0.691~0.837	0.792	0.500	<0.001
PALBI指数	−1.851	0.645	0.560~0.724	0.750	0.523	<0.001
联合预测		0.814	0.740~0.875	0.844	0.636	<0.001

表6　影响老年UGIB患者预后不良的多因素Logistic回归分析

变量	β	*SE*	*Wald* χ^2	*OR*	95% *CI*	*P*值
年龄	0.856	0.502	2.908	2.354	0.880~6.296	0.089
合并症个数	1.102	0.475	5.382	3.010	1.186~7.637	0.021
OASIS评分	0.901	0.361	6.229	2.462	1.213~4.996	0.013
PALBI指数	1.203	0.587	4.200	3.330	1.054~10.523	0.041

3　讨论

我国相关指南基于临床实践与研究，将6周作为划分早期再出血与迟发性再出血的时间节点。临床数据显示，超60%的患者在2年内会出现再出血，且6周内病死率高达20%[8]。因此，本研究选择以6周为观察时间节点，采用OASIS评分联合PALBI指数，对老年UGIB患者进行预后评估，旨在构建一套高效的病情及预后评估体系。

本研究中，OASIS评分及PALBI指数高低依次为：重度组>中度组>轻度组。这一结果与既往研究[9]相符。OASIS评分综合考量收缩压、心率、呼吸频率及意识状态等关键生命体征指标。这些指标综合反映了患者急性疾病的严重程度，全面评估了机体整体状况。王志为等[10]人研究指出，在急性疾病评估中，OASIS评分能够较好地整合多方面生理信息，为病情判断提供有力依据。PALBI指数通过胆红素、白蛋白与血小板计数构建。肝脏在人体代谢和凝血中发挥核心作用，UGIB时，机体应激及失血可致使肝脏功能受损，白蛋白合成减少，胆红素代谢异常，同时血小板消耗增加[11]。本研究中，病情越严重，PALBI指数越高，表明其能有效反映肝脏合成功能及血小板状态改变，间接反映患者整体身体状况。

在预后方面，本研究发现，预后不良组的OASIS评分和PALBI指数高于预后良好组，且OASIS评分、PALBI指数联合预测老年UGIB患者预后的AUC更高，表明二者与预后紧密相关，联合使用能提升预测效能。OASIS评分反映急性疾病严重程度，评分越高意味着病情越重，对机体各系统损伤越大，预后越差[12]。PALBI指数反映肝脏功能及血小板状态，肝脏功能受损及血小板异常会影响机体凝血、代谢等生理过程，不利于病情恢复，导致预后不良[13]。OASIS评分聚焦急性失血引发的血流动力学紊乱与器官灌注异常，而PALBI指数反映慢性肝脏储备功能及凝血状态，二者联合实现了急性病理过程与慢性机体储备能力的信息互补，从而提升预后评估准确性[14-15]。

本文研究显示，合并症个数≥2个、OASIS评分≥32.683分、PALBI指数≥−1.851是影响患者预后不良的独立危险因素。老年患者常合并高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病，这些合并症会进一步削弱机体的代偿能力，增加治疗难度，从而影响预后。OASIS评分越高，表明患者病情越严重，其发生并发症及死亡的风险也越高。PALB指数升高提示肝脏功能受损及凝血机制异常，与患者的预后密切相关。因此，临床医生在治疗老年UGIB患者时，应重视对这些危险因素的评估和干预，以改善患者预后。

综上所述，OASIS评分联合PALBI指数能有效评估老年UGIB患者的病情严重程度及预后，且联合评估的预测效能更高。临床医生可依据患者的OASIS评分和PALBI指数，制定个性化治疗方案，以改善患者预后。

参考文献

[1] 巴芳芳，张冰，徐岩. 限制性输血与开放性输血对消化道出血患者凝血功能、电解质平衡的影响[J]. 保健医学研究与实践，2023，20(2)：61-64.

[2] 杨敏，梅晓敏. 3PR参与式健康教育在老年急性上消化道出血患者治疗中的应用价值[J]. 老年医学与保健，2024，30(2)：487-492.

[3] Wang X，Xia J，Shan Y，et al. Predictive value of the Oxford Acute Severity of Illness Score in acute stroke patients with stroke - associated pneumonia [J]. Front Neurol，2023，14：1251944.

[4] Hou D，Wang C，Luo Y，et al. Systemic immune-inflammation index (SII) but not platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grade is associated with severity of acute ischemic stroke (AIS)[J]. Int J Neurosci，2021，131(12)：1203-1208.

[5] Gralnek IM，Stanley AJ，Morris AJ，et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH)：European Society of Gastrointestinal Endoscopy(ESGE) Guideline-Update 2021[J]. Endoscopy，2021，53(3)：300-332.

[6] 杨威，钟德金，王力涛，等. 血清PGE-2和血乳酸水平与急性上消化道出血病情严重程度及预后的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志，2022，32(19)：25-31.

[7] 毛晓琴，郑爱华，何盛琴，等. 血清SLC7A11、JAK2水平与急性非静脉曲张性上消化道出血严重程度及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志，2024，45(20)：2461-2466.

[8] 中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会，中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 中华内科杂志，2023，62(1)：7-22.

[9] 常琳琳，代子艳，周亚柏，等. OASIS评分联合血小板-白蛋白-胆红素指数与急性上消化道出血病情的相关性及对预后评估价值[J]. 河北医学，2024，30(3)：441-448.

[10] 王志为，许文娟，舒品源，等. OASIS评分对ICU老年患者病情的评估和预后判断的价值[J]. 河北医学，2023，29(3)：436-441.

[11] 王健，郁毅刚，林庆斌，等. 急性上消化道出血继发急性肾损伤和病情进展危险因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2024，33(3)：215-219，232.

[12] 宋雪峰，董彪，张强. 不同评分系统对消化道和腹壁肿瘤患者ICU病死率评估的比较[J]. 中国中西医结合急救杂志，2024，31(2)：208-212.

[13] Pang Q Liu S，Wang L，et al. The Significance of Platelet-Albumin-Bilirubin (PALBI) Grade in Hepatocellular Carcinoma Patients Stratified According to Platelet Count [J]. Cancer Manag Res，2020，12：12811-12822.

[14] Wang N，Wang M，Jiang L，et al. The predictive value of the Oxford Acute Severity of Illness Score for clinical outcomes in patients with acute kidney injury[J]. Ren Fail，2022，44(1)：320-328.

[15] 戴天骄，李静. 血小板-白蛋白-胆红素指数(PALBI)联合AIMS65评分对肝硬化并发急性上消化道出血患者短期预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志，2024，40(2)：298-305.

·论 著·

SPAG9、CEACAM1及UBE2C联合检测对PSA灰区前列腺癌的诊断价值

王泰松[1] 刘爽[2] 袁仁斌[1]*

［摘 要］ **目的** 分析精子相关抗原9(SPAG9)、癌胚抗原相关细胞黏附分子1(CEACAM1)及泛素偶联酶E2C(UBE2C)联合检测对前列腺特异性抗原(PSA)灰区前列腺癌(PCa)的诊断价值。**方法** 选取2021年12月至2024年12月于西南医科大学泌尿外科诊治的血清PSA水平处于灰区的104例患者,根据病理检查分为良性组(43例)和PCa组(61例)。比较两组临床资料、SPAG9、CEACAM1、UBE2C水平,分析SPAG9、CEACAM1及UBE2C联合检测对PSA灰区PCa的诊断价值。**结果** PCa组年龄、前列腺特异性抗原密度(PSAD)、SPAG9、UBE2C水平均高于良性组,差异有统计学意义(P<0.05),游离前列腺特异性抗原(fPSA)/总PSA(tPSA)比值、CEACAM1水平低于良性组,差异有统计学意义(P<0.05)。两组体质量指数(BMI)、前列腺成像报告和数据系统(PI-RADS)评分、前列腺体积比较差异无统计学意义(P>0.05)。Logistic回归分析显示,SPAG9、UBE2C是PSA灰区PCa的危险因素(P<0.05),CEACAM1是PSA灰区PCa的保护因素(P<0.05)。(ROC)曲线结果显示,SPAG9、CEACAM1、UBE2C联合诊断为0.857,明显高于单独诊断(P<0.05)。**结论** SPAG9、UBE2C水平升高为PSA灰区PCa患者的危险因素,CEACAM1水平降低为保护因素,三者联合对诊断PSA灰区PCa具有重要价值。

［关键词］ 精子相关抗原9;癌胚抗原相关细胞黏附分子1;泛素偶联酶E2C;PSA灰区前列腺癌

The diagnostic value of combined detection of SPAG9, CEACAM1, and UBE2C in prostate cancer within the PSA Gray Zone

WANG Taisong[1], LIU Shuang[2], YUAN Renbin[1]*
(1. Department of Urology, Clinical Medical College, Southwest Medical University Luzhou, Sichuan, China, 646000; 2. Medical College of Southwest Jiaotong University Chengdu, Sichuan, China, 610031)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To analyze the diagnostic value of combined detection of sperm-associated antigen 9 (SPAG9), carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) and ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C) for prostate cancer (PCa) in the prostate-specific antigen (PSA) gray zone. **Methods** 104 patients with serum PSA levels were in the gray zone were selected for this study. They were diagnosed and treated at the Department of Urology of Southwest Medical University from December 2021 to December 2024. The patients were divided into the benign group (43 cases) and the PCa group (61 cases) based on pathological examination results. The clinical data, and SPAG9, CEACAM1, and UBE2C levels were compared between the two groups to analyze the diagnostic value of the combined detection of SPAG9, CEACAM1, and UBE2C for PCa in the gray zone of PSA. **Results** The age, prostate-specific antigen density (PSAD), SPAG9, and UBE2C levels were higher in the PCa group than in the benign group, and the differences were statistically significant (P<0.05). Additionally, the free prostate-specific antigen (fPSA)/total PSA (tPSA) ratios and CEACAM1 levels were lower in the PCa group compared to the benign group, and the differences were statistically significant (P<0.05). However, the differences in body mass index (BMI), prostate imaging report and data system (PI-RADS) score, and prostate volume were not statistically significant when comparing the two groups (P>0.05). Logistic regression analysis showed that SPAG9 and UBE2C were identified as risk factors for PCa in the gray zone of PSA (P<0.05), while CEACAM1 was the protective factor (P<0.05).

基金项目:四川省科技计划项目(2020YFS0487)
作者单位:1.西南医科大学临床医学院泌尿外科,四川,泸州 646000
2.西南交通大学医学院,四川,成都 610031
*通信作者:袁仁斌, E-mail:yuanrenbin123@163.com

The results of receiver operating characteristic (ROC) curves showed that the area under the curve (AUC) for the diagnosis of PCa in the PSA gray zone was 0.713, 0.722, and 0.745 for SPAG9, CEACAM1, and UBE2C when detected individually, and 0.857 when diagnosed jointly, which was significantly higher than that of individual diagnosis (P<0.05). **Conclusion** Elevated levels of SPAG9 and UBE2C are risk factors for PCa patients in the gray zone of PSA. Conversely, reduced levels of CEACAM1 are protective factors. The combination of all three markers is valuable for diagnosing PCa in the gray zone of PSA.

[**KEY WORDS**] Sperm-associated antigen 9; Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1; Ubiquitin-conjugating enzyme E2C; Prostate cancer in the PSA gray zone

前列腺癌(Prostate cancer,PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,起源于前列腺腺泡上皮细胞,95%以上为腺泡腺癌[1]。PCa进展相对缓慢,但晚期可发生骨转移、肺转移等,导致严重并发症。前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen,PSA)是一种由前列腺上皮细胞合成并分泌的单链糖蛋白,主要存在于精液中,正常情况下仅有少量进入血液,使血液中的PSA浓度保持极低水平,约为0.5~2 ng/mL[2]。PSA检测是当前PCa筛查的主要手段之一,其水平升高提示可能存在PCa。临床通常将PSA阈值设定为4.0 ng/mL,当检测值介于4~10 ng/mL时则进入诊断"灰区",此时PCa检出风险显著升高[3]。然而,PSA水平升高并非PCa的特异性表现,亦可见于前列腺增生、前列腺炎等良性疾病。因此,选择合适的肿瘤标志物对PCa早期诊断、治疗和预后具有重要意义。精子相关抗原9(Sperm-associated antigen 9,SPAG9)是一种肿瘤特异性抗原,主要在睾丸组织中表达,可参与精子形成、运动与受精过程[4]。癌胚抗原相关细胞黏附分子1(Carcinoem-bryonic antigen-related cell adhesion molecule 1,CEACAM1)是癌胚抗原家族成员,广泛表达于上皮细胞、免疫细胞及肿瘤细胞表面,可参与免疫调节、血管生成、细胞信号转导等[5]。泛素偶联酶E2C(Ubiquitin-conjugating enzyme E2C,UBE2C)是泛素-蛋白酶体系统中的关键E2酶,在多种癌症组织中过表达,可参与肿瘤发生、增殖、细胞周期和凋亡[6]。SPAG9、UBE2C与CEACAM1在PCa中呈差异表达且具有独立预测价值,三者分别覆盖肿瘤发生、进展及转移多环节,联合分析可互补单一标志物局限性,提升PSA灰区PCa诊断的敏感性与特异性。但目前关于SPAG9、CEACAM1、UBE2C联合诊断前列腺良恶性病变的研究鲜见。本研究探究SPAG9、CEACAM1、UBE2C在前列腺肿瘤中的表达情况,并分析三者联合对PSA灰区PCa的诊断价值,为临床治疗提供参考。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取2021年12月至2024年12月于西南医科大学附属医院泌尿外科诊治的血清PSA水平处于灰区(4~10 ng/mL)的104例患者。纳入标准:①所有患者诊断均由病理学证实[7];②具备完善的前列腺超声、MRI或CT等影像检查资料;③首次确诊,且临床资料完整;④所有患者确诊前未接受手术或药物治疗;⑤无手术禁忌症;⑥患者知情同意。排除标准:①合并急性感染性疾病;②合并尿路感染等其他泌尿系统疾病;③合并精神或认知障碍;④合并自身免疫系统疾病;⑤有前列腺穿刺或手术史;⑥合并其他恶性肿瘤。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准通过,伦理编号:XNYKD-202112。

1.2　方法

1.2.1　资料收集

查阅患者临床资料收集年龄、体质量指数(Body Mass Index,BMI)、血清PSA、总PSA(total PSA,tPSA)、游离PSA(free PSA,fPSA),计算fPSA/tPSA比值。

1.2.2　前列腺MRI检查及评分

采用3.0T多参数磁共振仪(西门子医疗系统有限公司)对患者前列腺进行增强扫描,依据前列腺成像报告和数据系统(Prostate imaging-reporting and data system version,PI-RADS)2.0[8]对前列腺病变的位置、形态、信号特征等进行评分,评分范围为1~5分,评分越高PCa的可能性越高。根据MRI三维成像测量前列腺的前后径、左右径和上下径,按公式(体积≈0.52×前后径×左右径×上下径)计算前列腺体积和PSA密度(PSA density,PSAD)。PSA密度=血清PSA浓度/前列腺体积。

1.2.3　前列腺病理检查

根据穿刺活检的病理学结果将107例患者分为PCa组和良性组[9]。所有患者均接受超声引导下经会阴前列腺穿刺活检术。在常规的12针系统穿刺基础上,对可疑病灶进行靶向穿刺以进一步提高检出率穿刺过程中严格遵循无菌操作规范,采用局部麻醉以减轻患者不适。获取的样本立即浸入足量中性福尔马林固定液,确保组织形态学完整。穿刺后患者平卧休息1~2小时,观察有无出血、疼痛等不适。术后1周内避免剧烈运动、性生活和重体力劳动等,以减少出血风险。

1.2.4　SPAG9、CEACAM1、UBE2C检测

尿液SPAG9测定:于术前一天收集所有纳入患者晨尿20 mL,转速3 000 r/min,半径12 cm离心20 min,取上清液进行检测,采用酶联免疫法检测尿液中SPAG9的含量,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

CEACAM1、UBE2C检测:于术前一天采集入组患者清晨空腹静脉血10 mL,采用德国Eppendorf 5430R高速离心机离心(3 500 r/min离心10 min,离心半径12 cm)后取上清液,采用酶联免疫法检测CEACAM1、UBE2C水平,

CEACAM1试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司提供，TN-C试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供。

1.3 统计学方法

用SPSS 23.0统计分析，计量资料以($\bar{x}$±s)表示，行t检验；计数资料以n(%)描述，行χ^2检验；采用Logistic回归分析SPAG9、CEACAM1、UBE2C与PSA灰区PCa的关系；采用接受者操作特性(ROC)曲线分析SPAG9、CEACAM1、UBE2C联合检测对PSA灰区PCa的诊断价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCa组与良性组临床资料、SPAG9、CEACAM1、UBE2C比较

PCa组年龄、PSAD、SPAG9、UBE2C水平均高于良性组，差异有统计学意义(P<0.05)，fPSA/tPSA比值、CEACAM1水平低于良性组，差异有统计学意义(P<0.05)。两组BMI、PI-RADS评分、前列腺体积比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 影响PSA灰区PCa的Logistic回归分析

以上述单因素分析中差异有统计学意义的因素为自变量，以PSA灰区PCa为因变量，赋值PCa组=1，良性组=0。Logistic回归分析显示，SPAG9、UBE2C是PSA灰区PCa的危险因素(P<0.05)，CEACAM1是PSA灰区PCa的保护因素(P<0.05)。见表2。

2.3 SPAG9、CEACAM1、UBE2C对PSA灰区PCa的诊断价值

ROC曲线结果显示，SPAG9、CEACAM1、UBE2C联合诊断为0.857，高于单独诊断(P<0.05)。见表3、图1。

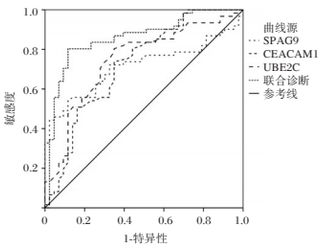


图1 SPAG9、CEACAM1、UBE2C对PSA灰区PCa的诊断价值

3 讨论

PCa是全球男性第二大常见癌症，随着人口老龄化加剧，我国男性PCa发病率也逐年增加[10]。PCa早期通常无明显症状，患者常在体检或因其他原因检查时发现，导致大部分患者确诊时已是中晚期，错过最佳治疗时机。因此，PCa早期的鉴别诊断对患者预后具有重要意义。SPAG9、UBE2C在多种恶性肿瘤中均呈高表达，而CEACAM1呈低表达，探讨SPAG9、CEACAM1、UBE2C在前列腺良恶性病变患者中的表达情况有利于PCa的临床诊断和治疗。

表1 PCa组与良性组临床资料、SPAG9、CEACAM1、UBE2C比较[($\bar{x}$±s)，n(%)]

项目	PCa组(n=61)	良性组(n=43)	χ^2/t值	P值
年龄(岁)	64.46±3.68	60.80±5.62	4.014	<0.001
BMI(kg/m^2)	21.52±1.25	21.69±1.74	0.580	0.563
PSAD(ng·mL^{-1}·cm^{-3})	0.19±0.08	0.12±0.07	4.623	<0.001
fPSA/tPSA比值	0.21±0.07	0.28±0.09	4.458	<0.001
PI-RADS评分(分)	3.61±0.58	3.48±0.44	1.239	0.218
前列腺体积(cm^3)	58.82±18.53	61.87±18.64	0.825	0.412
SPAG9(ng/mL)	37.23±5.14	33.52±2.39	4.405	<0.001
CEACAM1(ng/mL)	4.81±0.49	5.16±0.35	4.015	<0.001
UBE2C(ng/mL)	0.81±0.19	0.65±0.17	4.414	<0.001

表2 影响PSA灰区PCa的Logistic回归分析

因素	变量赋值	β值	*S.E*值	*Wals*值	*OR*值	95% *CI*	P值
常量		20.449	4.249	23.161	0.000		0.000
年龄	连续变量	0.142	0.079	3.251	1.153	0.988~1.345	0.071
PSAD	连续变量	0.242	0.039	4.433	1.274	1.180~1.375	0.035
fPSA/tPSA比值	连续变量	0.137	0.067	3.017	1.147	1.006~1.308	0.082
SPAG9	连续变量	0.186	0.064	8.487	1.205	1.063~1.365	0.004
CEACAM1	连续变量	−2.151	0.631	11.619	8.593	2.495~29.601	0.001
UBE2C	连续变量	4.746	1.489	10.160	115.074	6.219~2129.280	0.001

表3 SPAG9、CEACAM1、UBE2C对PSA灰区PCa的诊断价值

指标	截断值	*AUC*	95% *CI*	约登指数	特异度	灵敏度	P值
SPAG9	36.66(ng/mL)	0.713	0.614~0.812	0.425	0.884	0.541	<0.001
CEACAM1	4.93(ng/mL)	0.722	0.620~0.825	0.389	0.651	0.738	<0.001
UBE2C	0.68(ng/mL)	0.745	0.648~0.843	0.454	0.651	0.803	<0.001
联合诊断		0.857	0.782~0.933	0.687	0.884	0.803	<0.001

SPAG9基因定位于人类17号染色体17q21区域，作为支架蛋白与c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal Kinase，JNK）结合，进而参与丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路的调节[11]。研究表明，SPAG9在多种癌症中高表达并与转移潜能相关，可通过促进上皮-间质转化增强肿瘤细胞的增殖和转移[12]。CEACAM1是一种免疫球蛋白超家族成员，具有重要的免疫调节功能。在PCa中，CEACAM1的表达受DNA甲基化的调控，其表达水平的变化会影响免疫细胞在肿瘤组织中的浸润和功能，进而影响肿瘤的免疫逃逸和预后[13]。UBE2C是泛素-蛋白酶体系统的核心成分，通过催化泛素化反应促进细胞周期G2/M期转换，确保染色体稳定分离，在PCa中，UBE2C过表达可导致肿瘤细胞增殖失控[14]。本研究结果提示SPAG9、CEACAM1、UBE2C可参与PCa的发生、发展，SPAG9、CEACAM1、UBE2C可成为PCa早期诊断的重要生物标志物。分析原因如下：SPAG9可通过激活MAPK信号通路，进而调控细胞增殖、分化、凋亡及肿瘤侵袭转移。SPAG9还可促进PCa细胞的增殖，调节细胞周期相关蛋白的表达，其过表达可以上调细胞周期蛋白D1（Cyclin D1）和细胞周期蛋白依赖性激酶2（Cyclin-dependent kinase 2，CDK2）蛋白的表达水平，加速细胞周期进程，使细胞更多地进入S期[15]。研究表明，PCa中DNA甲基化等表观遗传修饰可导致CEACAM1基因启动子区甲基化，从而沉默其表达[16]。CEACAM1的低表达有利于肿瘤细胞突破基底膜，逃避免疫监视，从而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。本研究结果显示，SPAG9、CEACAM1、UBE2C是PSA灰区PCa患者的影响因素，SPAG9、CEACAM1、UBE2C单独及联合诊断PSA灰区PCa患者的AUC均较高，且三者联合诊断的AUC均大于单独检测，提示SPAG9、CEACAM1、UBE2C对PSA灰区PCa有较高的诊断价值。SPAG9、UBE2C在PCa中过表达，与肿瘤细胞的增殖、侵袭及细胞周期调控紊乱有关，有利于推动肿瘤的进展。CEACAM1在PCa中表达水平降低与肿瘤的侵袭有关，可参与肿瘤免疫逃逸等过程。三者联合分别从不同角度反映了PCa的生物学特征，更全面地捕捉PCa患者的异常变化，从而提高了诊断的特异度和灵敏度。

综上所述，PSA灰区PCa患者SPAG9、UBE2C水平升高，为PSA灰区PCa患者的危险因素，CEACAM1水平降低，为PSA灰区PCa的保护因素，三者联合对诊断PSA灰区PCa患者具有重要价值。本研究仍存在若干局限性：首先，受限于单中心研究设计，纳入的样本规模较小，可能导致结果存在一定的选择偏倚；其次，单一机构的数据来源可能影响结论的外推性。未来研究可通过开展多中心合作，扩大样本量并纳入更广泛的人群，以进一步验证SPAG9、CEACAM1及UBE2C在PSA灰区PCa诊断中的临床价值。

参考文献

[1] 姬永浩，阮骊韬，刘建学，等. 超声剪切波弹性成像对前列腺癌骨转移的预测[J]. 中国老年学杂志，2025，45(8)：1835-1840.

[2] 韩淑杰，庞洪波，董艳霞. PSA、PCA3联合超声图像对前列腺癌穿刺活检的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2025，17(2)：370-373.

[3] Noriko N，Paul R，Rémelle E，et al. Translational Research for Identifying Potential Early-stage Prostate Cancer Biomarkers[J]. Canc genom proteom，2023，20(1)：1-8.

[4] Hemavathi D，Hascitha J，Abirami S，et al. Dendritic cells matured with recombinant human sperm associated antigen 9 (rhSPAG9) induce CD^{4+}，CD^{8+} T cells and activate NK cells：a potential candidate molecule for immunotherapy in cervical cancer[J]. Canc Cell Internatl，2021，21(1)：473.

[5] Matsumoto H，Sudo R，Fujita Y，et al. Inhibition of CEACAM1 expression in cytokine-activated neutrophils using JAK inhibitors[J]. BMC Immunol，2024，25(1)：63.

[6] Kariri，Yousif，Toss，et al. Ubiquitin-conjugating enzyme 2C (UBE2C) is a poor prognostic biomarker in invasive breast cancer[J]. Breast Canc Res Treatm，2022，192(3)：1-11.

[7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours[M]. 5th ed. Lyon：IARC Press，2022：87.

[8] Turkbey B，Rosenkrantz AB，Haider MA，et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1：2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2[J]. Eur Urol，2019，76(3)：340-351.

[9] Epstein JI，Egevad L，Amin MB，et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma：definition of grading patterns and proposal for a new grading system[J]. Am J Surg Pathol，2016，40(2)：244-252.

[10] 赵旭，霍日查，邢征宇，等. 前列腺影像报告和数据系统对经会阴认知融合靶向穿刺诊断前列腺癌的预测价值[J]. 中国医学影像学杂志，2023，31(8)：872-881.

[11] 王学博，李松，任红娟，等. SPAG9 mRNA、Livin mRNA、Caspase-9 mRNA在曼月乐环疗程中动态变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志，2021，13(5)：744-752.

[12] 李宗龙，李英，白文辉，等. 血清微小RNA-424联合血清人胎球蛋白A抗体、精子相关抗原9抗体诊断乳腺癌的价值[J]. 广西医学，2020，42(24)：3191-3196.

[13] MAL，Wiebke R，Martina K，et al. Loss of the adhesion molecule CEACAM1 is associated with early biochemical recurrence in TMPRSS2：ERG fusion-positive prostate cancers[J]. Internatl J canc，2020，147(2)：575-583.

[14] Cai D，Tian F，Wu M，et al. UBE2C is a diagnosis and therapeutic biomarker involved in immune infiltration of cancers including lung adenocarcinoma[J]. Journal of Cancer，2024，15(6)：1701-1717.

[15] Azusa M，Toshihiro T，Takuyo K，et al. The combination of ruxolitinib and Bcl-2/ Mcl-1 inhibitors has a synergistic effect on leukemic cells carrying a SPAG9：JAK2 fusion[J]. Cancer gene therapy，2022，29(12)：1930-1938.

[16] Junyan Y，Lu X，Di F，et al. Vitamin A deficiency suppresses CEACAM1 to impair colonic epithelial barrier function via downregulating microbial-derived short-chain fatty acids[J]. Genes & Diseases，2024，11(2)：1066-1081.

·论 著·

三种不同入路微创全髋关节置换术对患者炎症因子、髋关节功能的影响对比

王前源[1*] 李军[1] 牛存良[1] 黄国源[1] 王红红[2] 张延丽[1]

［摘 要］ **目的** 比较三种不同入路微创全髋关节置换术（THA）对患者炎症因子、髋关节功能的影响。**方法** 纳入2023年9月至2024年8月于甘肃省武威市人民医院进行THA治疗的90例患者作为研究对象，按照手术入路分别分入直接前入路（DAA）组、前外侧入路（OCM）组、后侧入路（SuperPATH）组，各30例。比较三组患者的围术期相关指标、炎症因子水平[白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、C反应蛋白（CRP）]、Harris髋关节功能评分、疼痛视觉模拟评分（VAS）、健康状况量表（SF-36）评分。**结果** 手术切口长度：SuperPATH组< DAA组< OCM组；住院时间：SuperPATH组< DAA组< OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。手术时间以SuperPATH组最长，高于DAA组与OCM组；术中出血量以OCM组最多，多于DAA组与SuperPATH组；下床活动时间SuperPATH组最短，短于DAA组与OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。术后第1 d、第7 d血清IL-6：SuperPATH组<DAA组<OCM组；术后第1 d及第7 d血清CRP：SuperPATH组<DAA组<OCM组；术后第1d血清TNF-α：SuperPATH组< DAA组< OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。术后1个月Harris评分：SuperPATH组>DAA组>OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。三组患者术后1周的VAS评分比较差异无统计学意义（P>0.05）。术后1个月SF-36评分：SuperPATH组>DAA组>OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论** SuperPATH入路降低早期炎症因子、提升髋关节功能评分，并优化围术期指标；DAA在各指标中表现次之；OCM因创伤较大导致恢复延迟。提示临床应根据患者特征优先选择SuperPATH，复杂病例可酌情采用DAA或OCM入路完成手术。

［关键词］ 全髋关节置换术；直接前入路；前外侧入路；后侧入路；炎症因子；髋关节功能

Comparison of the effects of three different approaches of minimally invasive total hip arthroplasty on inflammatory factors and hip joint function in patients

WANG Qianyuan[1*], LI Jun[1], NIU Cunliang[1], HUAG Guoyuan[1], WANG Honghong[2], ZHANG Yanli[1]
(1.Department of Orthopedics, Wuwei People's Hospital, Wuwei, Gansu, China, 733000; 2. Gansu Wuwei Drug Inspection and Testing Center, Wuwei, Gansu, China, 733000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To compare the effects of three different minimally invasive approaches for total hip arthroplasty (THA) on inflammatory factors and hip joint function in patients. **Methods** 90 patients who underwent THA treatment in Wuwei City, Gansu Province from September 2023 to August 2024 were included as the study subjects. They were divided into three groups based on surgical approach: direct anterior approach (DAA) group, anterior lateral approach (OCM) group, and posterior approach (SuperPATH) group, with 30 patients in each group. The perioperative related indicators, levels of inflammatory factors (IL-6, TNF-α, CRP), Harris hip function score, visual analogue scale (VAS) for pain, and SF-36 health status scale score in the three groups were compared. **Results** Surgical incision length: SuperPATH group <DAA group <OCM group. The length of hospital stays: SuperPATH group <DAA group <OCM group, with a statistically significant difference (P<0.05). The SuperPATH group had the longest surgery time, which was higher than the DAA group and OCM group. Intraoperative blood loss was highest in the OCM group, higher than that in the DAA group and SuperPATH group. The SuperPATH group had the shortest time for getting out of bed activity, which was shorter than the DAA group and OCM group, and the difference was statistically significant (P<0.05). On postoperative days 1 and 7, serum IL-6: SuperPATH group <DAA group <OCM group. Similarly, on postop-

基金项目：武威市科技计划B类项目（WW23B02SF036）；甘肃省药品监督管理局药品监管科学研究项目（2024GSMPA072）
作者单位：1. 甘肃省武威市人民医院骨科，甘肃，武威 733000
2. 甘肃省武威市药品检验检测中心，甘肃，武威 733000
*通信作者：王前源，E-mail：Wqy357383@163.com

erative days 1 and 7, serum CRP: SuperPATH group <DAA group <OCM group. On the first day after surgery, serum TNF - α levels in the SuperPATH group were lower than those in the DAA group and lower than those in the OCM group, with a statistically significant difference (P<0.05). One month after surgery, the Harris score was higher in the SuperPATH group > DAA group > OCM group, and the difference was statistically significant (P<0.05). There was no statistically significant difference in VAS scores among the three groups of patients one week after surgery (P>0.05). One month after surgery, the SF-36 score showed that the SuperPATH group > DAA group >OCM group, and the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** The SuperPATH approach reduces early inflammatory factors, improves hip joint function scores, and optimizes perioperative indicators. DAA performs second in all indicators, while OCM has delayed recovery due to significant trauma. Clinical practice should prioritize the selection of SuperPATH based on patient characteristics. For complex cases, DAA or OCM approaches may be used as appropriate to complete the surgery.

[**KEY WORDS**] Total hip arthroplasty; Direct anterior approach; Anterolateral approach; Posterior approach; Inflammatory factor; Hip joint function

近年来，随着全球人口老龄化进程加速，老年退行性骨关节疾病发病率呈逐年攀升趋势。其中，髋关节骨性关节炎、股骨头坏死等终末期病变已成为主要致残因素，严重影响患者生活质量[1]。全髋关节置换术（total hip arthroplasty，THA）是这类疾病的标准治疗手段，其通过重建髋关节功能，帮助患者重获行走能力[2]。然而，传统入路因需广泛剥离肌肉及软组织，常引发术后剧烈疼痛、延长恢复周期，且存在较高的脱位风险。因此，探索微创手术入路成为临床研究重点。目前临床中多采取直接前入路（direct anterior approach，DAA）、前外侧入路（orthopaedics classic modified，OCM）及后侧入路（supercapsular percutaneously assisted total hip，SuperPATH）三种微创入路术式。DAA入路利用人体本身的肌肉间隙以及神经间隙入路，经大腿前方肌间隙入路，无需切断肌肉，理论上可最大程度保留关节稳定性与快速康复[3]。OCM入路能保留肌腱止点及肌肉的完整性，降低术后脱位风险，但术中劈开臀中肌可能影响髋关节屈曲功能[4]。而SuperPATH入路结合关节囊上切口与经皮辅助技术，可保留外旋肌群完整性，降低脱位风险，但其操作空间受限及学习曲线较陡峭[5]。本研究主要比较DAA、OCM与SuperPATH入路对患者炎症因子、髋关节功能的影响，以期为临床决策提供关键科学依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入2023年9月至2024年8月于甘肃省武威市人民医院进行THA治疗的90例患者作为研究对象，其中男性患者50例，女性患者40例，年龄65~82岁，平均年龄（70.36±7.29）岁。将其按照手术入路分别分入DAA组、OCM组、SuperPATH组，各30例。本研究已获本院医学伦理委员会已批准。三组患者术前一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1　三组患者一般资料比较［($\bar{x}\pm s$)，n(%)］

组别	n	年龄（岁）	性别		BMI（kg/m^2）
			男	女	
DAA组	30	70.28±7.45	16(53.33)	14(46.67)	22.65±2.68
OCM组	30	70.96±7.19	18(60.00)	12(40.00)	23.49±2.62
SuperPATH组	30	70.31±7.32	16(53.33)	14(46.67)	22.70±2.85
F/χ^2值		0.036	0.360		0.219
P值		0.982	0.835		0.896

1.2　纳入及排除标准

纳入标准：①符合行全髋关节置换的患者，疾病包括髋关节骨关节炎、股骨头坏死、股骨颈骨折、类风湿性关节炎的诊断标准[6]；②年龄≥65岁；③初次接受单侧全髋关节置换术；④美国麻醉医师协会分级Ⅰ~Ⅲ级[7]；⑤研究对象及家属均签署知情同意书。

排除标准：①合并严重心脑血管疾病；②合并恶性肿瘤；③合并炎症性关节病、活动性感染；④肝肾功能不全；⑤有髋部手术史或感染史；⑥术前1个月内使用糖皮质激素或免疫抑制剂；⑦认知功能障碍。

1.3　手术方法

DAA组：全麻后患者取仰卧位，术侧臀部垫高。切口起自髂前上棘远端3 cm，沿阔筋膜张肌内侧缘向远端延伸约8~10 cm。逐层分离阔筋膜张肌与缝匠肌间隙，暴露髋关节前侧关节囊。术中避免过度牵拉股外侧皮神经，切开关节囊后行股骨颈截骨，使用Hohmann拉钩辅助暴露髋臼，清除盂唇及增生骨赘。髋臼假体以45°外展、15°前倾角置入，股骨柄采用生物型假体，通过髓腔锉逐步扩髓后植入。常规缝合关节囊后逐层关闭切口。OCM组：全麻后患者取侧卧位，切口位于大转子前上缘向髂嵴方向延伸约8~10 cm。切开臀筋膜后，钝性分离臀中肌前1/3肌纤维，保留臀上神经分支。显露髋关节前外侧关节囊，切开后行股骨颈截骨，使用Hohmann拉钩牵开外展肌群。髋臼侧处理时注意保护臀中肌止点，股骨侧扩髓后置入标准生物型股骨柄，关节复位后留置引流管1根，常规关闭切口。SuperPATH组：全麻后患者取侧卧位，切口位于大转子后上缘，长约6~8 cm。沿臀大肌纤维方向分离，保留外旋短肌群及关节囊后外侧结构。通过特制套管器械经皮穿刺建立股骨侧操作通道，股骨颈截骨后，原位处理髋臼软骨并植入假体。股骨柄经皮辅助下扩髓后植入后，常规关闭切口。

1.4　评价指标

1.4.1　手术期指标

主要包括手术切口长度、术中出血量、手术时间、下床活动时间、住院时间。

1.4.2 炎症因子指标

分别于术前、术后第1 d、术后第7 d采集患者空腹静脉血3 mL，4℃条件下3 000 rpm离心15 min，−80℃超低温保存。采用酶联免疫吸附检测定白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平，试剂盒购于R&D Systems公司；采用免疫比浊法测定血清C反应蛋白（CRP）水平，试剂盒为罗氏诊断（苏州）有限公司Cobas c501全自动生化分析仪配套试剂。

1.4.3 髋关节功能

分别于术前、术后1个月、术后3个月使用髋关节Harris评分[8]评估髋关节功能恢复情况，Harris评分满分0~100分，分数越高说明患者的髋关节功能恢复情况越好。

1.4.4 疼痛情况

分别于术前、术后1周使用视觉模拟评分（VAS）法[9]评价疼痛程度，VAS满分0~10分，分数越高说明疼痛程度越高。

1.4.5 生活质量

分别于术前、术后1个月使用健康状况量表（SF-36）[10]评价生活质量，SF-36量表包括生理与精神健康两个领域，共8个维度。将每个领域对应的项目评分总和取均值，得到总分，总分越高表明患者日常活动能力和精神健康水平恢复越好。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据，计数资料以（%）表示，采用χ^2检验；计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内两两比较采用LSD-t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者围手术期指标比较

手术切口长度：SuperPATH组<DAA组<OCM组；住院时间：SuperPATH组< DAA组 < OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。手术时间以SuperPATH组最长，高于DAA组与OCM组；术中出血量以OCM组最多，多于DAA组与SuperPATH组；下床活动时间SuperPATH组最短，短于DAA组与OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.3 三组患者炎症因子比较

术后第1 d、第7 d血清IL-6：SuperPATH组<DAA组<OCM组；术后第1 d及第7 d血清CRP：SuperPATH组<DAA组<OCM组；术后第1 d血清TNF-α：SuperPATH组< DAA组< OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

2.4 三组患者Harris评分比较

术后1个月Harris评分：SuperPATH组>DAA组>OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

表4 三组患者Harris评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Harris评分（分）		
		术前	术后1个月	术后3个月
DAA组	30	54.58±9.02	80.34±3.42	86.12±2.72
OCM组	30	54.67±9.31	69.15±1.69[a]	80.05±2.66
SuperPATH组	30	55.13±9.24	91.72±4.25[ab]	93.97±2.83
F值		0.031	21.590	0.113
P值		0.985	<0.001	0.945

注：与DAA组比较，[a]P<0.05；与OCM组比较，[b]P<0.05。

2.5 三组患者VAS评分比较

三组患者术后1周的VAS评分比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表5。

表5 三组患者VAS评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	VAS评分（分）	
		术前	术后1周
DAA组	30	7.87±1.19	4.02±0.53
OCM组	30	7.92±1.24	5.38±0.69
SuperPATH组	30	7.80±1.16	3.95±0.47
F值		0.130	0.113
P值		0.937	0.103

2.6 三组患者SF-36评分比较

术后1个月SF-36评分：SuperPATH组>DAA组>OCM组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表6。

表2 三组患者围手术期指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	手术切口长度（cm）	术中出血量（mL）	手术时间（min）	下床活动时间（d）	住院时间（d）
DAA组	30	9.46±1.41	127.54±20.09	102.68±10.24	2.49±0.37	6.16±1.10
OCM组	30	11.59±1.85[a]	195.63±33.25[a]	107.37±12.13	2.53±0.33	11.39±1.59[a]
SuperPATH组	30	7.19±1.07[ab]	121.25±20.63[b]	139.30±18.10[ab]	1.64±0.21[ab]	4.06±0.67[ab]
F值		8.346	9.864	10.151	9.044	19.508
P值		0.015	0.007	0.006	0.011	<0.001

注：与DAA组比较，[a]P<0.05；与OCM组比较，[b]P<0.05。

表3 三组患者炎症因子比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IL-6（pg/mL）			TNF-α（pg/mL）			CRP（mg/L）		
		术前	术后第1 d	术后第7 d	术前	术后第1 d	术后第7 d	术前	术后第1 d	术后第7 d
DAA组	30	12.43±3.38	184.53±22.14	50.14±6.02	8.26±1.13	60.48±4.83	24.56±4.92	2.69±0.43	135.58±12.20	36.68±6.23
OCM组	30	13.12±3.17	213.60±25.63[a]	65.78±7.89[a]	8.85±1.22	79.24±6.34[a]	30.12±5.97	2.71±0.44	160.67±14.46[a]	50.34±8.15[a]
SuperPATH组	30	12.97±3.26	142.27±16.05[ab]	34.25±3.76[ab]	8.74±1.19	46.17±3.69[ab]	18.39±3.78	2.75±0.46	103.95±8.31[ab]	28.31±4.82[ab]
F值		0.118	6.088	14.461	0.173	8.179	5.778	0.135	8.394	7.736
P值		0.943	0.048	<0.001	0.917	0.017	0.056	0.935	0.015	0.021

注：与DAA组比较，[a]P<0.05；与OCM组比较，[b]P<0.05。

表6　三组患者SF-36评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	SF-36评分（分）	
		术前	术后1个月
DAA组	30	37.82±4.45	70.36±1.61
OCM组	30	38.19±4.42	62.58±1.12[a]
SuperPATH组	30	38.37±4.39	76.43±1.82[ab]
F值		0.005	6.639
P值		0.997	0.036

注：与DAA组比较，[a]P<0.05；与OCM组比较，[b]P<0.05。

3　讨论

近年随着微创技术的发展，手术入路的优化成为研究热点，DAA、OCM及SuperPATH入路因其创伤小、恢复快的优势备受关注。本次研究共纳入90例接受THA的患者，分别接受DAA、OCM及SuperPATH三种微创入路术式治疗。

本研究对比三组患者的围术期指标发现，手术切口长度、住院时间及下床活动时间以SuperPATH组最短，手术时间以SuperPATH组最长，术中出血量以OCM组最多。SuperPATH采用经皮操作技术，可最大限度地减少肌肉剥离并保留关节囊结构，DAA通过肌间隙入路规避肌肉切断，而OCM因需部分切开臀中肌导致创伤程度增加[11]。另外，SuperPATH组的手术时间高于DAA组与OCM组，与其操作空间受限、需借助专用器械精准定位有关，陡峭的学习曲线可能进一步影响效率。此外，OCM组的术中出血量高于DAA组与SuperPATH组，提示OCM组术中劈开臀中肌前部肌纤维可能损伤局部血管网，增加创面渗血风险。

THA手术可引发机体的应激反应，导致患者局部和全身性炎症因子水平升高，进而影响术后功能恢复[12]。IL-6是促炎反应关键介质，参与急性期反应调控；TNF-α通过调控组织损伤与修复过程影响术后炎性进程；CRP是肝脏合成急性时相蛋白，其水平与手术创伤程度及感染风险呈正相关[13-14]。本研究结果发现，SuperPATH组的术后第1d、术后第7 d的IL-6、CRP水平均低于OCM组和DAA组的术后第1 d、术后第7 d的IL-6、CRP水平，且DAA组低于OCM组。TNF-α水平方面，SuperPATH组术后第1 d的水平较其余两组术后1d的更低。提示OCM组术后炎症反应最强，可能与OCM入路对外展肌群的结构性破坏有关。与DAA的髂腰肌牵拉不同，OCM需切断臀中肌前束及阔筋膜张肌，直接导致肌纤维断裂并释放大量促炎物质，进而激活炎症信号通路刺激IL-6等因子生成。相比之下，SuperPATH经后侧肌间隙入路可最大程度保留外旋肌群及关节囊结构，减少软组织损伤范围，从而有效控制创伤性炎症反应强度。

Harris髋关节评分是评估术后关节功能的关键指标。本研究发现，术后1个月Harris评分SuperPATH组>DAA组>OCM组。SuperPATH保留外旋肌群及关节囊稳定性，为早期负重训练提供解剖基础；DAA虽未直接离断肌肉，但术中阔筋膜张肌牵拉可能造成肌力短暂下降，影响步态对称性；而OCM因术中劈开臀中肌前束肌纤维，导致外展功能恢复滞后，进行影响评分。佟长征[15]的研究结果也显示，DAA入路较OCM入路来说创伤性较小，利于关节功能恢复。在生活质量评估方面，本研究结果显示，SuperPATH组术后1个月SF-36评分>DAA组>OCM组。说明SuperPATH入路因术后炎症水平较低，有助于缓解患者全身性疲劳与焦虑状态，同时关节稳定性保留可以避免因活动受限引发的社会功能减退，使患者更快回归社会角色。

综上所述，SuperPATH入路降低早期炎症因子、提升髋关节功能评分，并优化围术期指标；DAA在各指标中表现次之；OCM因创伤较大导致恢复延迟。

参考文献

[1] Ang JJM, Onggo JR, Stokes CM, et al. Comparing direct anterior approach versus posterior approach or lateral approach in total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2023, 33(7): 2773-2792.

[2] 邓怀利，雷碧涛，张颖. 关节液AD-1、CRP及sTREM-1在全髋关节置换术后假体周围感染中的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志，2023，15(5)：846-849.

[3] 严潜，蒋璟峰，吴伟东. 加速康复理念干预在改良DAA髋关节置换术患者中的应用[J]. 中国基层医药，2023，30(7)：1095-1098.

[4] 张凤军，周广超，巴昭臣，等. 侧卧位直接前方入路与前外侧入路初次单侧全髋关节置换术后患者步态分析[J]. 中国中医骨伤科杂志，2024，32(10)：54-59.

[5] 李业荣. SuperPATH入路与微创后外侧入路在股骨颈骨折全髋关节置换术中疗效评估[D]. 南宁：广西中医药大学，2023.

[6] Chochola A, Bartoníček J, Douša P, et al. Long-term results of valgus intertrochanteric osteotomy for partial avascular necrosis of the femoral head after femoral neck fracture in adolescents[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 460.

[7] Okike K, Prentice HA, Chan PH, et al. Unipolar Hemiarthroplasty, Bipolar Hemiarthroplasty, or Total Hip Arthroplasty for Hip Fracture in Older Individuals [J]. J Bone Joint Surg Am, 2024, 106(2): 120-128.

[8] 李艳芳，王广云，祝盼盼. 无缝隙护理模式在小切口全髋关节置换术患者护理中的应用效果[J]. 保健医学研究与实践，2023，20(4)：90-93.

[9] 薛国剑，张国华，丁超，等. 卵巢癌肿瘤细胞减灭术中腹横肌平面阻滞和局部浸润麻醉的术后镇痛效果比较[J]. 感染、炎症、修复，2022，23(4)：226-228.

[10] Shi T, Fang X, Huang C, et al. Conversion Hip Arthroplasty Using Standard and Long Stems after Failed Internal Fixation of Intertrochanteric Fractures[J]. Orthop Surg, 2023, 15(1): 124-132.

[11] Hagio K, Aikawa K. Minimally invasive surgery supercapsular percutaneously-assisted total hip (SuperPath) arthroplasty [J]. Acta Biomed, 2023, 94(3): e2023069.

[12] 陈思敏，张楠，张蕾，等. 术前衰弱对老年患者全髋关节置换术后转归的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(11)：2069-2072+2081.

[13] 栾晓飞，仇晓妤，杨会阳. 纤溶酶原、白细胞介素-8及白细胞介素-1β在儿童原发性肾病综合征临床诊断中的应用价值[J]. 感染、炎症、修复，2024，25(4)：317-320.

[14] 杨小钧，陈硕，徐旭慧，等. C反应蛋白/白蛋白比值与老年脑梗死合并肺部感染的关系及对患者预后的预测价值[J]. 转化医学杂志，2025，14(3)：71-76.

[15] 佟长征. 全髋关节置换术中直接前方入路和前外侧入路的疗效分析[J]. 中国卫生标准管理，2020，11(23)：64-66.

·论 著·

Hcy、BNP及糖脂代谢指标与老年高血压病情及并发症的关系

李文章 胡波 宋军 蔡雨伦 廖华英* 袁霞 董雨婷 吴兰兰

［摘 要］ **目的** 分析外周血同型半胱氨酸(Hcy)、B型钠尿肽(BNP)及糖脂代谢指标与老年高血压患者疾病严重程度及心血管并发症的相关性。**方法** 选取成都市新都区中医医院2022年3月至2025年1月210例老年高血压患者,根据是否合并心血管并发症分为有心血管并发症组(n=96)、无心血管并发症组(n=114)。比较不同高血压分级及有/无心血管并发症患者外周血Hcy、BNP及糖脂代谢指标的差异,分析各指标与患者血压水平的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各项指标联合对心血管并发症的预测价值。**结果** 随着高血压分级的提高,患者外周血Hcy、BNP水平及空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均显著升高,差异有统计意义(P<0.05),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著降低,差异有统计意义(P<0.05);Pearson相关性分析显示,收缩压(SBP)、舒张压(DBP)与Hcy、BNP、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均呈显著正相关(P<0.05),与HDL-C均呈显著负相关(P<0.05);有心血管并发症组患者外周血Hcy、BNP水平及FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均高于无心血管并发症组,差异有统计意义(P<0.05),HDL-C水平低于无心血管并发症组,差异有统计意义(P<0.05);高水平Hcy、高水平BNP、高水平HbA1c及高水平LDL-C均为老年高血压患者发生心血管并发症的独立危险因素(P<0.05);ROC曲线显示,Hcy、BNP、HbA1c及LDL-C联合预测心血管并发症的曲线下面积(AUC)为0.927,敏感度、特异度分别为97.92%、63.16%。**结论** 联合检测Hcy、BNP、LDL-C及HbA1c有助于评估老年高血压病情,并有效预测其心血管并发症风险。

［关键词］ 老年高血压; 同型半胱氨酸; B型钠尿肽; 糖脂代谢; 心血管并发症

Relationship of Hcy, BNP and glucolipid metabolism indexes with disease conditions and complications of elderly hypertension

LI Wenzhang, HU Bo, SONG Jun, CAI Yulun, LIAO Huaying*, YUAN Xia, DONG Yuting, WU Lanlan
(Department of Cardiovascular Medicine, Xindu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, China; The First Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Chengdu Medical College, Chengdu, China; Chengdu 2nd Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China, 610599)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To analyze the correlation of peripheral blood homocysteine (Hcy), B-type natriuretic peptide (BNP) and glucolipid metabolism indexes with disease severity as well as cardiovascular complications in elderly hypertensive patients. **Methods** From March 2022 to January 2025, 210 elderly patients with hypertension at Xindu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu City were selected. Patients were classified into the cardiovascular complication group (n=96) and the non-cardiovascular complication group (n=114) based on whether they had cardiovascular complications. Differences in peripheral blood Hcy, BNP, and glucolipid metabolism indexes were compared among patients with different grades of hypertension. Additionally, comparisons were made between patients with cardiovascular complications and those without. The correlation between each index and blood pressure was also analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to determine the predictive value of combining various indexes for cardiovascular complications. **Results** With the increase in hypertension grade, patients showed significantly elevated levels of peripheral blood Hcy, BNP, fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), with statistical differences (P<0.05), and significantly decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, with statistical significance (P<0.05). Pearson correlation analysis revealed that systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood

基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023MS050)
作者单位:成都市新都区中医医院,成都医学院第一附属中医院,成都市第二中医院心血管内科,四川,成都 610599
*通信作者:廖华英, E-mail:39584770@qq.com

pressure (DBP) showed significant positive correlations with Hcy, BNP, FBG, HbA1c, TC, TG, and LDL-C levels (P<0.05), and demonstrated a significant negative correlation with HDL-C levels (P<0.05). The levels of peripheral blood Hcy, BNP, FBG, HbA1c, TC, TG, and LDL-C in patients in the cardiovascular complication group were higher than those in the non-cardiovascular complication group, with statistical differences (P<0.05), while the level of HDL-C was lower, with statistical significance (P<0.05). High levels of Hcy, BNP, HbA1c, and LDL-C were independent risk factors for cardiovascular complications in elderly patients with hypertension (P<0.05). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of combination of Hcy, BNP, HbA1c, and LDL-C in predicting cardiovascular complications were 0.927, 97.92%, and 63.16%, respectively. **Conclusion**　The combined detection of Hcy, BNP, LDL-C, and HbA1c is beneficial for assessing the disease status of elderly individuals with hypertension and accurately predicting the risk of cardiovascular complications.

[**KEY WORDS**]　Elderly hypertension; Homocysteine; B-type natriuretic peptide; Glucolipid metabolism; Cardiovascular complications

高血压是全球最常见的心血管疾病之一，也是导致心脑血管事件发生和死亡的首要危险因素[1]。老年人由于身体机能逐渐衰退，血管弹性减弱，血压调节能力降低，高血压发生率显著增加，相关并发症如冠心病、脑卒中、心力衰竭等严重威胁老年人的健康和生活质量。因此，对老年高血压患者疾病严重程度及心血管并发症风险进行早期评估和预测具有重要临床意义。同型半胱氨酸(homocysteine，Hcy)代谢异常可损伤血管内皮、促进炎症及氧化应激，从而加剧动脉粥样硬化进展[2]；B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide，BNP)由心室肌细胞合成和分泌，当心室壁张力或容量负荷增加时其释放显著增加，是评估心功能的重要标志物；此外，糖脂代谢紊乱，包括血糖、血脂异常，也是高血压发生发展的重要促进因素。有研究发现糖尿病患者中高血压的发生率显著高于正常血糖人群，由于高血糖可通过多种途径加重血管内皮损伤，促进动脉粥样硬化的发生和发展，从而可能增加心血管事件的发生风险[3]。血脂异常不仅是动脉粥样硬化的重要危险因素，还与高血压的严重程度和预后密切相关[4]。本研究旨在探讨外周血Hcy、BNP及糖脂代谢指标与老年高血压患者疾病严重程度及心血管并发症的相关性，详述如下。

1　材料与方法

1.1　研究对象

选取2022年3月至2025年1月期间210例老年高血压患者为研究对象，男108例，女102例；年龄平均(71.83±7.62)岁。纳入标准：①年龄60岁及以上；②符合2018年中国高血压防治指南中关于高血压的诊断标准[5]，即收缩压≥140 mmHg和/或舒张压≥90 mmHg，或正在接受降压药物治疗；③签署知情同意书，自愿参加本研究，并同意提供相关临床数据、接受必要的检查。排除标准：①继发性高血压；②近3个月接受过严重创伤或重大手术；③严重肝肾功能不全、感染性疾病、自身免疫性疾病、恶心肿瘤；④存在严重认知功能障碍；⑤临床资料不完整。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2　血压测量及高血压分级[5]

采用标准汞柱血压计测量血压，受试者静坐休息5 min后，分别测量右上臂的收缩压(systolic blood pressure，SBP)和舒张压(diastolic blood pressure，DBP)，每次测量间隔1~2 min，取两次测量结果的平均值。参照2018年中国高血压防治指南中的高血压分级标准进行分级：1级：收缩压120~139 mmHg或舒张压80~89 mmHg；2级：收缩压160~179 mmHg或舒张压100~109 mmHg；3级：收缩压≥180 mmHg或舒张压≥110 mmHg。根据上述标准将210例患者分为高血压1级组(n=78)、2级组(n=71)和3级组(n=61)。

1.3　心血管并发症评估[5]

根据患者的病史、临床表现、心电图、超声心动图、冠状动脉造影/CTA、头颅CT/MRI等检查结果，明确是否合并至少一种心血管并发症(包括冠心病、脑卒中、心力衰竭)。根据是否合并心血管并发症将患者分为有心血管并发症组(n=96)、无心血管并发症组(n=114)。

1.4　实验室指标检测

所有患者于清晨空腹状态下采集静脉血样，采用化学发光免疫分析法测定Hcy、BNP水平，仪器采用Beckman Coulter Access 2全自动免疫分析仪；葡糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose，FBG)水平，高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin，HbA1c)水平，酶法测定总胆固醇(total cholesterol，TC)、三酰甘油(triglycerides，TG)水平，直接法测定低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C)水平，仪器均采用Roche Cobas c702全自动生化分析仪。

1.5　统计学处理

使用SPSS 22.0进行数据分析，计量数据符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示，两组间用t检验，多组比较采用单因素方差分析，多重比较采用LSD法；计数资料采用n(%)表示，采用χ^2检验；采用Pearson相关性分析评估实验室指标与SBP、DBP水平的相关性；Logistic回归模型(向前逐步法筛选变量)分析老年高血压患者发生心血管并发症的独立危险因素；采用受试者工作特征曲线(ROC)分析指标对心血管并发症的预测价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血压分级患者外周血Hcy、BNP及糖脂代谢指标水平比较

随着高血压分级的提高，患者外周血Hcy、BNP水平及FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均显著升高，差异有统计学意义（P<0.05），HDL-C水平显著降低，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

2.2 老年高血压患者外周血Hcy、BNP、糖脂代谢指标与血压水平的相关性分析

Pearson相关性分析显示，患者SBP、DBP水平与Hcy、BNP、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均呈显著正相关（P<0.05），与HDL-C均呈显著负相关（P<0.05）。见表2。

表1 不同血压分级患者外周血Hcy、BNP及糖脂代谢指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

高血压等级	n	Hcy（μmol/L）	BNP（pg/mL）	FBG（mmol/L）	HbA1c（%）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）
1级	78	12.96±2.42	118.32±43.15	5.63±0.87	6.33±0.84	5.06±0.87	1.69±0.32	3.33±0.56	1.25±0.15
2级	71	14.48±3.01[a]	288.91±91.07[a]	6.30±1.02[a]	6.81±1.02[a]	5.93±0.94[a]	2.00±0.49[a]	3.85±0.60[a]	1.13±0.17[a]
3级	61	15.65±2.16[ab]	515.24±148.33[ab]	6.91±0.83[ab]	7.39±1.21[ab]	6.81±0.81[ab]	2.26±0.38[ab]	4.50±0.39[ab]	0.90±0.13[ab]
F值		19.191	273.096	33.991	18.620	68.342	35.031	82.944	92.145
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与1级比较，[a]P<0.05；与2级比较，[b]P<0.05。

表2 老年高血压患者外周血Hcy、BNP、糖脂代谢指标与血压水平的相关性分析

指标	SBP		DBP	
	r值	P值	r值	P值
Hcy	0.473	<0.001	0.448	<0.001
BNP	0.596	<0.001	0.521	<0.001
FBG	0.389	<0.001	0.362	<0.001
HbA1c	0.412	<0.001	0.377	<0.001
TC	0.305	<0.001	0.281	<0.001
TG	0.277	<0.001	0.253	0.002
LDL-C	−0.391	<0.001	−0.356	<0.001
HDL-C	0.408	<0.001	0.371	<0.001

2.3 有心血管并发症组与无心血管并发症组FBG、血脂及血浆Hcy水平比较

有心血管并发症组外周血Hcy、BNP水平及FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均高于无心血管并发症组，差异有统计学意义（P<0.05），HDL-C水平低于无心血管并发症组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

2.4 老年高血压发生心血管并发症的多因素Logistic回归分析

将单因素分析中P<0.05的指标纳入多因素Logistic回归模型，结果显示，高水平Hcy、高水平BNP、高水平HbA1c及高水平LDL-C均为老年高血压患者发生心血管并发症的独立危险因素（P<0.05）。见表4。

2.5 Hcy、BNP、HbA1c及LDL-C对心血管并发症的预测效能

ROC曲线显示，Hcy、BNP、HbA1c及LDL-C联合预测心血管并发症的曲线下面积（AUC）为0.927，敏感度、特异度分别为97.92%、63.16%。见表5、图1。

表4 老年高血压发生心血管并发症的独立相关因素分析

指标	β值	SE值	$WALD/\chi^2$值	OR值	95% CI	P值
HCY	0.451	0.182	6.147	1.570	1.103~2.235	0.013
BNP	0.398	0.159	6.270	1.489	1.091~2.033	0.012
FBG	0.523	0.302	6.701	1.687	1.132~2.515	0.084
HBA1C	0.562	0.212	7.043	1.754	1.157~2.658	0.008
TC	0.507	0.322	2.479	1.660	0.883~3.121	0.116
TG	0.639	0.385	2.755	1.895	0.891~4.029	0.098
LDL-C	0.710	0.238	8.899	2.034	1.276~3.243	0.003
HDL-C	−0.489	0.297	2.711	0.613	0.343~1.098	0.100

表5 Hcy、BNP、HbA1c及LDL-C对心血管并发症的预测效能

指标	AUC	最佳截断值	SE	95% CI	敏感度（%）	特异度（%）
Hcy	0.726	16.85 μmol/L	0.037	0.657~0.795	72.92	67.54
BNP	0.832	249.78 pg/mL	0.031	0.772~0.892	84.38	71.93
HbA1c	0.818	7.00%	0.029	0.760~0.876	81.25	70.18
LDL-C	0.777	3.75 mmol/L	0.032	0.715~0.839	82.29	64.04
联合预测	0.927		0.010	0.888~0.966	97.92	63.16

3 讨论

高血压是导致心血管疾病的主要危险因素之一，老年人群高血压患病率显著上升，且常伴随糖代谢、脂代谢及Hcy代谢异常[6]。既往研究表明，代谢紊乱不仅加重高血压病

表3 有心血管并发症组与无心血管并发症组FPG、血脂及血浆Hcy水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Hcy（μmol/L）	BNP（pg/mL）	FBG（mmol/L）	HbA1c（%）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）
有心血管并发症组	96	15.18±3.24	475.18±130.55	6.98±1.05	7.38±1.15	6.21±0.88	2.24±0.56	4.28±0.75	0.95±0.24
无心血管并发症组	114	13.48±3.18	136.44±58.29	5.60±0.94	6.31±0.79	5.57±0.81	1.72±0.50	3.48±0.69	1.24±0.21
t值		3.826	24.919	10.045	7.954	5.483	7.106	8.043	9.338
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

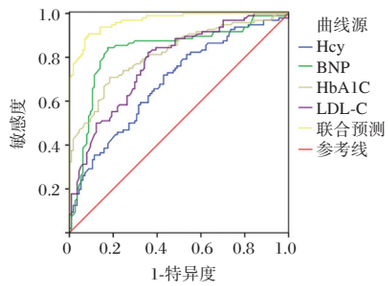


图1　ROC曲线

情，还可能增加心血管并发症的发生风险[7]。然而，目前尚缺少关于老年高血压患者代谢指标变化及其与高血压等级和心血管并发症关系的研究。

临床上普遍认为，血压升高程度反映心血管系统的负荷与损伤状态。本研究显示，随着高血压分级的提高，患者的Hcy、BNP、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均呈现升高趋势，而HDL-C水平则降低，进一步的Pearson相关性分析显示，患者SBP、DBP水平与Hcy、BNP、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均呈显著正相关，与HDL-C均呈显著负相关，证实Hcy、BNP及糖脂代谢指标均与老年高血压患者疾病严重程度密切相关。Hcy作为公认的心血管病独立危险因素，其通过损伤血管内皮、促进氧化应激和血栓形成等机制，直接参与血管重构和血压升高的病理过程[8]。BNP是反映心室壁张力和心肌负荷的“金标准”，长期高血压导致的压力负荷增加会刺激其代偿性释放[9]。同样，糖脂代谢紊乱也在高血压的恶化中扮演着核心角色：高血糖可通过激活交感神经和RAAS系统等途径升高血压，而血脂异常，尤其是高LDL-C和低HDL-C，通过加速动脉粥样硬化进程，增加外周血管阻力，从而与高血压形成恶性循环[10-13]。

探索可有效预测心血管并发症风险的生物标志物，对于高血压患者临床风险分层和预防策略的制定至关重要。本研究结果显示，校正混杂因素后，高水平的Hcy、BNP、HbA1c及LDL-C均为老年高血压患者发生心血管并发症的独立危险因素。四者分别代表不同的致病通路：Hcy代表血管内皮损伤与促凝状态，BNP代表心肌功能障碍与结构重塑，HbA1c与LDL-C则分别代表糖毒性与脂毒性对血管的长期损害[14-15]。ROC曲线分析显示，Hcy、BNP、LDL-C及HbA1c联合预测心血管并发症的AUC为0.927，敏感度高达97.92%，证实此四项指标联合检测可更准确地识别高危人群。基于上述结果，临床对于Hcy升高的患者，可考虑补充叶酸和维生素B来降低Hcy水平；对于BNP升高的患者，应警惕早期心功能不全并加强心脏保护治疗；对于LDL-C和HbA1c升高的患者，则需强化降脂和降糖治疗。

综上所述，外周血Hcy、BNP水平升高及糖脂代谢紊乱，与老年高血压患者的疾病严重程度密切相关，且Hcy、BNP、LDL-C和HbA1c升高均是其发生心血管并发症的独立危险因素，此四项指标联合检测对于心血管并发症具有一定预测价值。临床实践中，应加强对这些代谢指标的监测和管理，采取综合干预措施，以降低心血管并发症的风险。

参考文献

[1] 杨龙江，刘四清，刘晓春. 疗养中心老年高血压病人心血管事件发生现状及危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报，2023，48(3)：378-382.

[2] Lauder L，Mahfoud F，Azizi M，et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities [J]. Eur Heart J，2023，44(23)：2066-2077.

[3] Barbato E，Azizi M，Schmieder RE，et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. Eur Heart J，2023，44(15)：1313-1330.

[4] Butel-Simoes LE，Haw TJ，Williams T，et al. Established and Emerging Cancer Therapies and Cardiovascular System：Focus on Hypertension-Mechanisms and Mitigation[J]. Hypertension，2023，80(4)：685-710.

[5] 《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]. 心脑血管病防治，2019，19(1)：1-44.

[6] 刘慧，梁婧，谷学兰，等.2型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸水平与肾功能和颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 现代生物医学进展，2022，22(4)：766-790.

[7] 赵静，赵淑清. 老年高血压病患者脂质代谢异常及其与心血管疾病发生风险的相关性分析[J]. 老年医学与保健，2022，28(3)：544-548.

[8] Chen A，Wu W，Gong J，et al. Association of homocysteine with carotid atherosclerosis in hypertension[J]. J Hum Hypertens，2023，37(3)：227-234.

[9] 邱微，俞勤凯. H型高血压伴冠心病患者Hcy，MMP-9和瘦素水平变化及相关性分析[J]. 河北医药，2023，45(2)：263-265.

[10] Spence JD. Homocysteine and Thrombophilia in Pulmonary Hypertension[J]. JACC Asia，2022，2(5)：650-651.

[11] Singh J，Jackson KL，Fang H，et al. Novel formylpeptide receptor 1/2 agonist limits hypertension-induced cardiovascular damage[J]. Cardiovasc Res，2024，120(11)：1336-1350.

[12] 吕露露，祝万洁，肖明洋，等. 原发性高血压患者血压昼夜节律与血浆氧化的低密度脂蛋白/β2-糖蛋白Ⅰ复合物及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国全科医学，2025，28(18)：2228-2233.

[13] 马敏，魏龙，颜秉翔. 高血压合并冠心病患者血清同型半胱氨酸，C反应蛋白，总胆红素水平及与颈动脉损害程度，冠状动脉病变程度的关系[J]. 海军医学杂志，2024，45(1)：21-25.

[14] 贾雪妮，周瑜，蔡金彩，等. 男性尿酸轨迹与高血压，糖尿病及血脂异常的相关性研究[J]. 现代预防医学，2025，52(3)：412-417+429.

[15] Elias MF，Brown CJ. New Evidence for Homocysteine Lowering for Management of Treatment-Resistant Hypertension[J]. Am J Hypertens，2022，35(4)：303-305.

·论 著·

骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对MDS和HA的鉴别诊断价值

艾江波 吴涛 胡子文 缪新新 王竞成*

［摘 要］ **目的** 探讨骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对骨髓增生异常综合症(MDS)和溶血性贫血(HA)的鉴别诊断价值。**方法** 选取2018年1月至2020年9月南昌大学第二附属医院收治的MDS患者82例(MDS组)以及HA患者59例(HA组)。比较两组血常规、骨髓穿刺及骨髓细胞涂片、细胞遗传学、分子生物学、骨髓细胞学、细胞化学染色、骨髓活检的检测结果。分析骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对MDS和HA的鉴别诊断价值。**结果** MDS组与HA组的血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)比较差异无统计学意义($P>0.05$);MDS组的血小板计数(PLT)高于HA组,差异有统计学意义($P<0.05$)。MDS组细胞遗传学核型异常检出率为26.83%,HA组未检出($P<0.05$)。MDS组分子生物学异常检出率为21.95%,HA组未检出($P<0.05$)。MDS组的髓系原始细胞比例高于HA组,差异有统计学意义($P<0.05$);MDS组的红系比例与HA组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。MDS组的铁染色阳性率为59.76%,HA组为55.93%,差异无统计学意义($P>0.05$);MDS组PAS染色阳性率为47.56%,高于HA组的28.81%,差异有统计学意义($P<0.05$)。MDS组红系、粒系病态造血的检出率为78.05%和41.46%,HA组分别为84.75%和38.98%,差异无统计学意义($P>0.05$)。MDS组巨核系病态造血的检出率为21.95%,HA组未检出($P<0.05$)。MDS组幼稚前体细胞异常定位的检出率为58.54%,高于HA组的8.47%,差异有统计学意义($P<0.05$)。与骨髓细胞学、细胞化学染色、骨髓活检切片单一检测相比,3项联合检测鉴别诊断MDS和HA的灵敏度上升至91.46%,准确率上升至80.85%。**结论** 骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片能较好地鉴别MDS和HA,临床辅助诊断价值高。

［关键词］ 骨髓增生异常综合症;溶血性贫血;骨髓细胞学;细胞化学染色;骨髓活检

Value of bone marrow cytology and cytochemical staining combined with bone marrow biopsy in distinguishing MDS from HA

AI Jiangbo, WU Tao, HU Ziwen, MIAO Xinxin, WANG Jingcheng*
(Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China, 330006)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the differential diagnosis value of bone marrow cytology and cytochemical staining combined with bone marrow biopsy for myelodysplastic syndrome (MDS) and hemolytic anemia (HA). **Methods** A total of 82 patients with MDS (MDS group) and 59 patients with HA (HA group) who were admitted from January 2018 to September 2020 were included in this study. The study compared the test results for blood routine, bone marrow aspiration and smear, cytogenetics, molecular biology, bone marrow cytology, cytochemical staining, and bone marrow biopsy between the two groups. The diagnostic value of bone marrow cytology and cytochemical staining, combined with bone marrow biopsy, for MDS and HA was analyzed. **Results** There were no significant differences in hemoglobin (Hb) and white blood cell count (WBC) between the MDS group and the HA group ($P>0.05$). However, the platelet count (PLT) in the MDS group was higher than that in the HA group ($P<0.05$). The detection rates of cytogenetic karyotype abnormalities in the MDS group and the HA group were 26.83% and 0, respectively ($P<0.05$). Similarly, the detection rates of molecular biology abnormalities in the MDS group and the HA group were 21.95% and 0 respectively ($P<0.05$). The proportion of myeloid blasts in the MDS group was higher than that in the HA group ($P<0.05$).

基金项目:2022年度江西省自然科学基金资助项目(20224BAB216032)
作者单位:南昌大学第二附属医院骨科,江西,南昌 330006
*通信作者:王竞成, E-mail:wjch21@163.com

There was no significant difference in the proportion of erythroid cells between the MDS group and HA group (P>0.05). There was no significant difference in the positive rate of iron staining between the MDS group and the HA group (59.76% *vs* 55.93%) (P>0.05). However, the positive rate of PAS staining in the MDS group was higher than that in the HA group (47.56% *vs* 28.81%) (P<0.05). The detection rates of pathological erythroid and granular hematopoiesis in the MDS group were 78.05% and 41.46%, respectively, while in the HA group, they were 84.75% and 38.98%, respectively, with not statistically significant differences (P>0.05). The detection rates of pathological megakaryocyte hematopoiesis in the MDS group and the HA group were 21.95% and 0 (P<0.05). The detection rate of abnormal localization of immature precursor cells in the MDS group was higher than that in the HA group (58.54% *vs* 8.47%) (P<0.05). Ultimately, when compared to the single detection of bone marrow cytology, cytochemical staining, and bone marrow biopsy, the sensitivity of the combined detection of the three items for the differential diagnosis of MDS and HA increased to 91.46%, with an accuracy of 80.85%. **Conclusion**　Bone marrow cytology and cytochemical staining combined with bone marrow biopsy can help differentiate between MDS and HA. This combination has high clinical diagnostic value.

[**KEY WORDS**]　Myelodysplastic syndrome; Hemolytic anemia; Bone marrow cytology; Cytochemical staining; Bone marrow biopsy

骨髓增生异常综合症(myelodysplastic syndromes, MDS)的病理特点为髓系细胞分化及发育异常,临床症状主要表现为难治性血细胞减少、髓系细胞一系或多系病态造血[1]。MDS的自然病程和预后个体差异较大,部分患者转化为急性白血病的风险较高[2-3]。MDS临床诊断主要依靠细胞遗传学染色体核型检测,约50%~60%的MDS患者可检测到特异性染色体核型异常[4]。在骨髓细胞形态学检测上,MDS表现为红系、粒系病态造血,不过溶血性贫血(hemolytic anemia,HA)也具有相同表现[5],有时难以鉴别诊断,MDS和HA易混淆导致临床误诊。本研究将探讨骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对MDS和HA的鉴别诊断价值,报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取2018年1月至2020年9月南昌大学第二附属医院收治的MDS患者82例(MDS组)。纳入标准:①符合MDS诊断标准[6];②根据世界卫生组织修订分型包括[7]:难治性血细胞减少伴单系病态造血、难治性贫血、难治性中性粒细胞减少、难治性血小板减少、难治性血细胞减少伴多系病态造血、难治性贫血伴原始细胞增多-1;③骨髓髓系原始细胞无或少见<5%;④年龄≥14岁。排除标准:①未进行骨髓穿刺患者,或骨髓穿刺禁忌症如血友病;②已进展为急性髓系白血病;③合并其他血液病。选取同期HA患者59例(HA组),符合先天性HA诊断标准[8],分型包括遗传性红细胞膜结构与功能缺陷、遗传性红细胞内酶缺乏、遗传性血红蛋白病;排除免疫性溶血、血型不合的输血性溶血、中毒性溶血、疟疾等原因导致的获得性溶血性贫血。MDS组男48例,女34例;年龄19~74岁,平均年龄(46.37±7.21)岁。HA组男28例,女31例;年龄16~68岁,平均年龄(44.33±8.15)岁。MDS组与HA组患者的年龄、性别比较差异无统计学意义(P>0.05)。本研究通过南昌大学第二附属医院伦理委员会批准,所有患者已签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　血常规检测

采集患者外周静脉血1 mL,使用BC-5800五分类血细胞检测仪(迈瑞生物医疗公司)检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet count,PLT)。

1.2.2　骨髓穿刺及骨髓细胞涂片制备

患者进行骨髓穿刺,制备骨髓细胞涂片。具体方法:以髂后上棘为穿刺点,局麻后进针至骨髓腔内,抽吸骨髓液10~20 mL。经过24 h体外培养后,选择分裂中期的细胞为标本,进行秋水仙素处理、低渗处理、固定,气干法制成骨髓细胞涂片标本。

1.2.3　细胞遗传学、分子生物学检测

患者进行骨髓穿刺,制备骨髓细胞涂片,采用染色体G显带技术进行染色体核型分析。具体方法:在显微镜油镜下挑选好分散好、大小适中的分裂相,每个标本计数30个核型,至少分析5组核型。染色体核型包括:-7/7q-核型、-5/5q-核型、i(17q)/t(17p)核型、+8*核型、12p-/t(12p)核型等。取患者骨髓液5 mL,采用逆转录聚合酶链式反应进行DNA扩增,检测MLL基因、ckit基因、NRAS基因是否突变。

1.2.4　骨髓细胞学检测

患者进行骨髓穿刺,制备骨髓细胞涂片,采用镜检法检测骨髓细胞学。具体方法:在显微镜油镜下计数250个骨髓细胞中的髓系原始细胞比例、有核红细胞(红系)比例。

1.2.5　细胞化学染色

患者进行骨髓穿刺,制备骨髓细胞涂片,进行铁染色和过碘酸-雪夫氏染色。具体方法:①铁染色:选择合格的骨髓细胞涂片,使用固定液固定10 min,水洗待干后,将亚铁氰化钾溶液+盐酸溶液混合后,染液滴加在骨髓涂片上,37℃放置60 min,再水洗2 min,使用核固红染液复染1 min,水洗待干后显微镜油镜下观察,结果判断:计数100个有核红细胞,胞浆有蓝色颗粒为阳性[9]。②过碘酸-雪夫氏染色(periodic acid schiff,PAS):选择合格的骨髓细胞涂片,使用固定液固

定 10 min，水洗待干后，于 20℃滴加 0.5% 过碘酸溶液 5~10 min，再水洗 5 min。于 37℃滴加 Schiff 液避光染色 10~30 min，再水洗 2 min，滴加苏木精染液染色 5 min，水洗待干后显微镜油镜下观察，结果判断：计数 100 个早中幼粒细胞，胞浆染色成红色为阳性[10]。

1.2.6 骨髓活检

以髂后上棘为穿刺点，将活检穿刺针旋转入骨皮质，用针管取米粒大小的骨髓组织块（约 2×10 mm），放入 10% 甲醛液中备用。乙醇、酒精固定、脱水，石蜡包埋，切片 3 μm 厚度，采用苏木精-伊红染色，在显微镜油镜下观察红系、粒系、巨核系病态造血以及幼稚前体细胞异常定位（>5 个早幼粒细胞移至骨小梁成簇分布）。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计数资料以 n（%）表示，行 χ^2 检验。满足正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，行独立样本 t 检验。以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血常规指标比较

MDS 组患者的 Hb、WBC 水平与 HA 组比较差异无统计学意义（P>0.05）；MDS 组患者的 PLT 水平高于 HA 组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 1。

表 1 两组血常规指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Hb（g/L）	WBC（×10⁹/L）	PLT（×10⁹/L）
MDS 组	82	75.33±17.26	4.21±1.15	84.25±29.46
HA 组	59	79.42±15.64	4.57±1.20	135.22±30.72
t 值		1.443	1.801	9.955
P 值		0.151	0.074	<0.001

2.2 两组细胞遗传学、分子生物学检测结果比较

MDS 组患者中细胞遗传学核型异常 22 例，检出率为 26.83%，其中 -7/7q- 核型异常 8 例，-5/5q- 核型异常 6 例，i（17q）/t（17p）核型异常 5 例，+8* 核型异常 2 例，12p-/t（12p）核型异常 1 例；HA 组未检测到细胞遗传学核型异常。MDS 组患者中分子生物学异常 18 例，检出率为 21.95%，其中 MLL 突变 10 例，ckit 突变 5 例，NRAS 突变 3 例；HA 组未检测到分子生物学异常。MDS 组与 HA 组细胞遗传学核型异常、分子生物学异常的检出率比较，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 2。

表 2 两组细胞遗传学、分子生物学检测结果比较［n（%）］

组别	n	细胞遗传学核型异常	分子生物学异常
MDS 组	82	22（26.83）	18（21.95）
HA 组	59	0（0）	0（0）
χ^2 值		18.756	14.847
P 值		<0.001	<0.001

2.3 两组骨髓细胞学检测结果比较

MDS 组患者的髓系原始细胞比例高于 HA 组，差异有统计学意义（P<0.05）；MDS 组与 HA 组患者的红系比例比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表 3。

表 3 两组骨髓细胞学检测结果比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	髓系原始细胞比例（%）	红系比例（%）
MDS 组	82	2.81±0.56	42.15±10.26
HA 组	59	1.03±0.29	45.28±12.73
χ^2 值		22.340	1.614
P 值		<0.001	0.109

2.4 两组细胞化学染色结果比较

MDS 组患者的铁染色阳性率为 59.76%，HA 组为 55.93%，差异无统计学意义（P>0.05）；MDS 组患者中 PAS 染色阳性率为 47.56% 高于 HA 组的 28.81%，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 4。

表 4 两组细胞化学染色结果比较［n（%）］

组别	n	铁染色阳性率	PAS 染色阳性率
MDS 组	82	49（59.76）	39（47.56）
HA 组	59	33（55.93）	17（28.81）
χ^2 值		0.206	5.037
P 值		0.650	0.025

2.5 两组骨髓活检切片结果比较

MDS 组患者中红系、粒系病态造血的检出率为 78.05% 和 41.46%，HA 组分别为 84.75% 和 38.98%，差异无统计学意义（P>0.05）。MDS 组患者中巨核系病态造血的检出率为 21.95%，HA 组未检出，差异有统计学意义（P<0.05）。MDS 组患者中幼稚前体细胞异常定位的检出率为 58.54%，高于 HA 组的 8.47%，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 5。

表 5 两组骨髓活检切片结果比较［n（%）］

组别	n	红系病态造血	粒系病态造血	巨核系病态造血	幼稚前体细胞异常定位
MDS 组	82	64（78.05）	34（41.46）	18（21.95）	48（58.54）
HA 组	59	50（84.75）	23（38.98）	0（0）	5（8.47）
χ^2 值		0.994	0.088	14.847	36.656
P 值		0.319	0.767	<0.001	<0.001

2.6 骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对 MDS 和 HA 的鉴别诊断价值

与骨髓细胞学、细胞化学染色、骨髓活检切片单一检测相比，3 项联合检测鉴别诊断 MDS 和 HA 的灵敏度上升至 91.46%，准确率上升至 80.85%。见表 6。

表 6 骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片对 MDS 和 HA 的鉴别诊断价值（%）

方法	灵敏度	特异度	准确率
骨髓细胞学	80.49（66/82）	76.27（45/59）	78.72（111/141）
细胞化学染色	71.95（59/82）	67.80（40/59）	70.21（99/141）
骨髓活检切片	86.59（71/82）	71.19（42/59）	80.14（113/141）
3 项联合	91.46（75/82）	66.10（39/59）	80.85（114/141）

3 讨论

MDS 是一种造血干细胞恶性疾病，在症状、血常规、骨髓细胞形态学检查上，通常与 HA 难以鉴别。MDS 与 HA 均有严重贫血表现，血常规中 Hb 水平严重下降，WBC 一般轻

度下降或正常，骨髓象均表现为红系、粒系病态造血，尤其是红系明显增生，检查结果差异不大，鉴别诊断存在困难[11]。本研究显示，在血常规指标上，MDS组患者的PLT水平高于HA组，与研究[12]报道相似。不过，MDS组的Hb、WBC与HA组比较无明显差异，提示仅依靠血常规难以鉴别MDS与HA。鉴于MDS临床诊断难度高，采取多种方法联合诊断、提高阳性检出率对于临床诊疗十分必要。本研究分析MDS的细胞遗传学、分子生物学检测结果，发现MDS组患者中细胞遗传学核型异常主要为-7/7q-、-5/5q-、i(17q)/t(17p)、12p-/t(12p)、+8*染色体核型异常，基因突变中主要为MLL基因、ckit基因、NRAS基因突变，而HA患者并无上述染色体核型异常与基因突变，与邓琳等[13]研究报道相似。不过MDS的细胞遗传学、分子生物学检出率较低，仅仅采用细胞遗传学、分子生物学尽管可以确诊MDS，但极易漏诊，对于无核型异常和基因突变的MDS仍然无法鉴别诊断。

在细胞化学染色上，本研究发现MDS组PAS染色阳性率显著高于HA组，与既往研究[14]报道相符。不过MDS组的铁染色阳性率为59.76%，HA组为55.93%，两者在铁染色上并无明显差别，原因可能是MDS与HA均有幼红细胞增生表现，故而铁颗粒被染色阳性率相当。PAS染色又被称为糖原染色，粒系细胞胞浆内普遍存在糖原，随着分化程度的成熟胞浆内糖原越来越丰富；而在幼稚红细胞的胞浆无或较少糖原，根据这一原理可以鉴别MDS与HA。骨髓活检是血液系统疾病诊断的金标准，本研究发现MDS组巨核系病态造血的检出率高于HA组，与朱晓华等[15]研究报道相似。骨髓活检相比骨髓细胞涂片对各系病态造血检出率更高，避免了患者因为骨髓纤维化或者骨髓穿刺技术原因导致骨髓细胞涂片质量低。本研究还发现，MDS组幼稚前体细胞异常定位的检出率为58.54%，显著高于HA组。张敏等[16]研究也报道，幼稚前体细胞异常定位对诊断MDS价值高，表现为骨小梁旁区和间区出现3~5个以上的呈簇状分布的原粒和早幼粒细胞，即为不成熟前体细胞的异常定位，是诊断MDS的重要病理学依据。

综上所述，骨髓细胞学、细胞化学染色联合骨髓活检切片能较好地鉴别MDS和HA，提高诊断灵敏度，临床辅助诊断价值高，值得推广。

参考文献

[1] Hasserjian RP, Germing U, Malcovati L. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes[J]. Blood, 2023, 142(26): 2247-2257.

[2] Falini B, Martelli MP. Comparison of the international consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2023, 98(3): 481-492.

[3] Kwon A, Weinberg OK. Acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndromes[J]. Clin Lab Med, 2023, 43(4): 657-667.

[4] Hasserjian RP, Orazi A, Orfao A, et al. The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 39-51.

[5] Loriamini M, Cserti C, Branch DR. Autoimmune hemolytic anemias: classifications, pathophysiology, diagnoses and management[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4296-4301.

[6] 宋陆茜，常春康. 2023年美国国立综合癌症网络(NCCN)《骨髓增生异常综合征临床实践指南》(第1版)解读[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(2): 116-120.

[7] Falini B, Martelli MP. Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2023, 98(3): 481-492.

[8] Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune hemolytic anemia: diagnosis and differential diagnosis[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2022, 36(2): 315-324.

[9] 吴胜，黄建军，孟蓉. 血清铁指标检测项目和骨髓铁染色在炎症性贫血中的诊断价值比较[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(5): 1188-1190.

[10] Wolner ZJ, Mustin DE, Stoff BK. Preordering periodic acid-schiff staining: a quality improvement study[J]. Am J Dermatopathol, 2023, 45(12): 825-827.

[11] Yamada S, Kajikawa S, Nakagawa N, et al. Coombs' test positive autoimmune hemolytic anemia accompanied by myelodysplastic syndrome that became Coombs' test negative after azacitidine administration[J]. Ann Hematol, 2022, 101(4): 915-917.

[12] Wu YF, Gu MH, Liu CZ, et al. Abnormal platelet immunophenotypes and percentage of giant platelets in myelodysplastic syndrome: A pilot study[J]. PLoS One, 2022, 17(11): 2780-2784.

[13] 邓琳，刘文，李英，等. 骨髓增生异常综合征细胞遗传学特征与临床的关系[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 719-722.

[14] Altrock E, Sens C, Jann JC, et al. Humanized three-dimensional scaffold xenotransplantation models for myelodysplastic syndromes[J]. Exp Hematol, 2022, 5(107): 38-50.

[15] 朱晓华，王建成，程彦，等. 外周血涂片骨髓细胞形态及骨髓活检联合检测对骨髓增生异常综合征的诊断价值[J]. 河北医学, 2021, 27(6): 906-910.

[16] 张敏，陈恬，徐徐，等. 血清SF、LDH、维生素B12水平及骨髓细胞形态学对骨髓增生异常综合征和巨幼细胞性贫血的鉴别诊断[J]. 西部医学, 2021, 33(10): 1500-1503.

勘　误

本刊2025年3月 第17卷 第3期 总第127期，第一作者：刘淑琴，《智能运动联合心脏康复对急性心力衰竭及Nrf2/NF-κB mRNA表达的影响》中，“首都医科大学附属北京朝阳医院”均更正为“首都医科大学附属北京康复医院”。特此勘误。

·论 著·

成都市30 929例人乳头瘤病毒感染流行特征分析

姚秀菊 柳梦君 任佳 苟甜甜*

［摘 要］ **目的** 探讨成都地区2017年11月至2023年9月30 929名人乳头瘤病毒(HPV)感染情况和基因型的分布情况,为预防HPV感染和防治提供依据。**方法** 以2017年11月至2023年9月于成都三六三医院临床及体检中心就诊的30 929例男女性为研究对象,采集样本,利用多重荧光PCR进行HPV基因分型。分析HPV感染率、基因型、年龄及临床症状分布。**结果** 30 929例HPV临床样本中,HPV阳性患者中,高危型感染者占比最多,达65.70%,且在高危感染中排名前三依次为HPV52型、HPV16及HPV58。女性的HPV样本居多,总数量达30 168例,女性的阳性感染率为20.09%(6 062/30 168),单一型别感染73.08%(4 430/6 062),多型别感染26.92%(1 632/6 062)检出率最高的年龄段在17~30岁(73.16%)。761例男性参与者中阳性感染率为46.12%(351/761),有症状者占47.83%(364/761)。单一型别感染63.25%(222/351),多型别感染36.75%(129/351),高危型感染率为22.21%(169/761),中危型感染率为4.47%(34/761),低危型感染率为33.90%(258/761);集中在17~30岁和31~40岁这两个年龄段,占比79.49%。**结论** 成都地区HPV,男女性以单一型别感染为主,感染高峰年龄为17~40岁,男性阳性感染主要为低危型,女性感染高危型HPV52最多。

［关键词］ 人乳头瘤病毒;流行特征;基因型

Epidemiological characteristics of 30, 929 cases of human papillomavirus infection in Chengdu

YAO Xiuju[1], LIU Mengjun[1], REN Jia[1], GOU Tiantian[1]*
(Department of Clinical Laboratory, 363 Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the human papillomavirus (HPV) infection and genotype distribution of 30 929 cervical women in Chengdu from November 2017 to September 2023, and to provide evidence for the prevention and treatment of HPV infection. **Methods** A total of 30 929 males and females who visited the clinical and physical examination center of Chengdu 363 Hospital from November 2017 to September 2023 were enrolled in this study. Samples were collected, and HPV genotyping was performed using multiplex fluorescent PCR. The analysis included HPV infection rate, genotype, age, and clinical symptoms. **Results** Among the 30 929 HPV clinical samples, high-risk HPV infection accounted for 65.70%, with the top three high-risk infections being HPV52, HPV16, and HPV58. The positive infection rate of HPV in women was 20.09% (6062/30168), with single-type infections making up 73.08% (4430/6062). The detection rate of multi-type infections was 26.92% (1632/6062), with the highest prevalence in 17-30 age group at 73.16%. Of the 761 male participants, the positive infection rate was 46.12% (351/761), with 47.83% (364/761) exhibiting symptoms. Single-type infections accounted for 63.25% (222/351), while multiple-type infections were at 36.75% (129/351). The high-risk type infection rate was 22.21% (169/761), medium-risk type infection rate was 4.47% (34/761), and low-risk type infection rate was 33.90% (258/761). These infections were most prevalent in the 17-30 and 31-40 age groups, making up 79.49% of cases. **Conclusion** In the Chengdu area, a single type of HPV infection was the main type in both males and females, with the peak infection age being 17-40 years old. The prevalence of infection in males was mainly low-risk type, while high-risk type HPV52 was the most common in females.

［**KEY WORDS**］ Human papillomavirus; Characteristics of epidemics; Genotype

---

基金项目:通用医疗科研基金项目(TYYLKJJ-2023-019)
作者单位:三六三医院检验科,四川,成都 610000
*通信作者:苟甜甜, E-mail:yaoxiuju0506@163.com

人乳头瘤病毒(human papillomavirus，HPV)是一种球形DNA(deoxyribonucleic acid，DNA)病毒，对上皮细胞具有特异性亲和力[1]。目前，已经确定了200多种HPV亚型[2]，其中约40种亚型与生殖器感染有关[3]。HPV感染主要通过性接触传播，男性和女性都有感染。HPV有多种基因型，根据致病能力的不同，分为高危型、中危型和低危型。低危型HPV感染一般不具有致癌性，但可导致轻度鳞状上皮内病变及泌尿生殖系统疣等疾病[1]；高危型HPV感染与女性宫颈癌、男性尖端湿疣及癌前病变等息息相关[1,4-5]。

此外，尽管HPV与宫颈癌之间的联系已经确立，但在中国对男性HPV感染的临床特征的研究仍然相对缺乏。本研究通过分析在成都市某医院门诊就诊和体检的30 929例男女性HPV流行病学特征，为本地区宫颈癌预防及男女性HPV感染预防和治疗提供依据。

1　研究对象和方法

1.1　资料来源

选取2017年11月至2023年9月在三六三医院门诊就诊及体检的30 929例男女性临床样本，患者年龄0~92周岁。纳入标准：①自愿做HPV筛查者；②有性生活史，接受检查前24 h内无性生活者；③接受检查前3 d内未进行过妇科检查及阴道用药；④子宫完整，未进行过介入治疗、切除手术者。排除标准：①妊娠期或哺乳期女性；②无性生活史者；③14 d内服用抗生素药物者；④合并其他系统疾病者；⑤月经期或阴道发生不规则出血者。本研究通过院伦理委员会批准，且参与本次研究者均已签署知情同意书。

1.2　标本采集

男性样本包括尿道分泌物、创面分泌物、组织及脱落细胞。女性样本包括阴道分泌物及宫颈脱落细胞，用棉拭子轻轻擦拭宫颈口过多的分泌物，将宫颈采样刷伸入宫颈口，顺时针或逆时针旋转3~5圈采集宫颈脱落细胞，将其放入标有患者编号的取样管中，密闭送检。

样本处理：样本采集后及时检测，2℃~8℃保存3 d内完成检测，-20℃保存不超过12个月。样本冻融次数不能超过5次。

1.3　样本检测

采用荧光PCR法对HPV分型进行检测，试剂盒为人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒，其中包括23种人乳头瘤病毒亚型，包括13种高危型(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68)、4种中危型(HPV53、HPV66、HPV73、HPV82)和6种低危型(HPV6、HPV11、HPV81、HPV42、HPV43、HPV44)，具体实验步骤严格参照试剂盒说明书(潮州凯普生物化学有限公司)。

1.4　统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计数资料用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　2017-2023年患者HPV感染情况

2017年11月至2023年9月30 929例受检者中，共检出HPV阳性患者6 413例，检出率为20.73%(6 413/30 929)。HPV感染人数总体呈上升趋势，2021、2022、2023年感染阳性人数明显高于既往，2022年最多，感染人数为2 180例；高危型感染人数，在2022年感染最多，为1 381例；中危型2021年最多，为281例，低危型感染2022年最多，为578例。见图1。

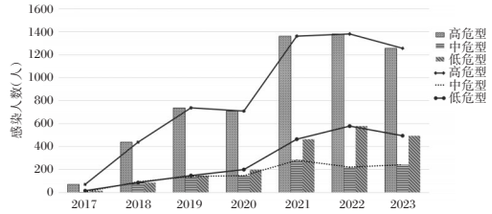


图1　2017年11月-2023年9月HPV高中低型感染人数情况

2.2　各HPV亚型检出情况及趋势

高危型感染占比超过一半占比为65.70%，中危型感染占比为22.10%，低危型感染占比最低为12.20%。排名前六的亚型依次为HPV52、HPV16、HPV53、HPV58、HPV18、HPV6，各型别感染人数在近三年(2021-2023年)达到峰值。高危型中近三年感染人数较多，HPV52在2021年感染人数为414例，HPV16在2023年感染人数达200例，HPV58在2022年感染人数达192例，HPV18在2022年感染人数达106例，HPV51在2021年感染人数达134例；中危型中HPV53感染人数较多，在2023年达142例，其余三种型别均处于较低水平；低危型别中HPV6在2022年感染119例，HPV42在2022年感染达120例，HPV81于2021年感染106例。见图2。

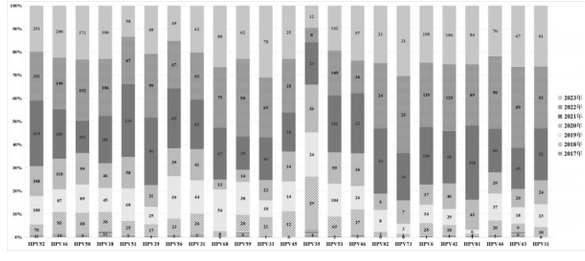


图2　2017年11月-2023年9月23种HPV感染人数汇总

2.3　男性患者HPV感染情况

761例男性参与者中，HPV阳性占比为46.12%(351/761)，高危型感染率为22.21%(169/761)，中危型感染率为4.47%(34/761)，低危型感染率为33.90%(258/761)；有症状组和无症状组HPV的阳性感染率差异有统计学意义(P<0.05)；高危型、低危型感染率在有症状和无症状组中差异有统计学意义(P<0.05)，中危型感染率两组差异无统计学意义(P>0.05)；两组患者单、多亚型感染比例差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 761例男性参与者HPV感染情况[n(%)]

组别	有症状组	无症状组	χ^2值	*P*值
样本数	364	397	-	-
年龄	32±13	33±11	-	-
HPV感染率	221(60.71)	130(32.75)	59.776	<0.05
高危型感染率	93(25.55)	76(19.14)	4.511	0.034
中危型感染率	16(4.39)	18(4.53)	0.009	0.926
低危型感染率	193(53.02)	65(16.37)	113.820	<0.05
单型别感染率	133(60.18)	89(68.46)	2.414	0.120
多型别感染率	88(39.82)	41(31.54)		

注:-为无数据。

在761个样本中,尿道分泌物、组织、创面分泌物及脱落细胞不同样本类型的HPV阳性率差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。在351例HPV感染患者中,由于部分样本为多亚型感染,HPV亚型感染频次为554。有症状组HPV亚型总频次为361,明显高于无症状组的HPV感染总频次193(*P*<0.05)。男性前三位HPV感染型别依次为HPV6、HPV11和HPV16均在有症状和无症状组中差异有统计学意义(*P*<0.05),无症状组之间的HPV亚型分布差异无统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

表2 不同标本类型HPV阳性率[n(%)]

样本类型	样本例数	阳性感染率	χ^2值	*P*值
尿道分泌物	297	140(47.14)	39.779	<0.05
组织	234	139(59.40)		
创面分泌物	149	42(28.19)		
脱落细胞	81	30(37.04)		

表3 HPV亚型在男性HPV人群中的分布感染[n,(%)]

类型	男性					女性		
	有症状	无症状	总例数	检出率	构成比	检出数	检出率	构成比
HPV6	120	34	154	20.24	27.80	273	0.90	3.23
HPV11	71	9	80	10.51	14.44	149	0.49	1.76
HPV16	32	18	50	6.57	9.03	830	2.75	9.81
HPV52	12	24	36	4.73	6.50	1 426	4.73	16.85
HPV58	13	12	25	3.29	4.51	701	2.32	8.29
HPV42	12	11	23	3.02	4.15	395	1.31	4.67
HPV51	10	9	19	2.50	3.43	405	1.34	4.79
HPV53	10	8	18	2.37	3.25	709	2.35	8.38
HPV59	9	9	18	2.37	3.25	249	0.83	2.94
HPV18	11	5	16	2.10	2.89	411	1.36	4.86
HPV44	8	8	16	2.10	2.89	302	1.00	3.57
HPV43	9	5	14	1.84	2.53	240	0.80	2.84
HPV33	7	6	13	1.71	2.35	238	0.79	2.81
HPV39	4	8	12	1.58	2.17	313	1.04	3.70
HPV81	6	6	12	1.58	2.17	320	1.06	3.78
HPV31	7	3	10	1.31	1.81	294	0.97	3.47
HPV56	6	4	10	1.31	1.81	313	1.04	3.70
HPV66	1	8	9	1.18	1.62	230	0.76	2.72
HPV82	4	2	6	0.79	1.08	78	0.26	0.92
HPV68	2	3	5	0.66	0.90	292	0.97	3.45
HPV35	3	1	4	0.53	0.72	121	0.40	1.43
HPV45	2	0	2	0.26	0.36	105	0.35	1.24
HPV73	2	0	2	0.26	0.36	67	0.22	0.79
总数	361	193	554		100.00	8 461		100.00

2.4 HPV感染在男性不同年龄组的分布

761例男性样本按照年龄分为17岁、17~30岁、31~40岁、41~50岁、51~60岁、60岁及以上6个年龄组,不同年龄段之间差异有统计学意义(*P*<0.05)。HPV阳性感染主要集中在17~40岁,感染总数为279例,阳性占比为79.49%,同样在有症状的病例中,该两组年龄段阳性占比达总病例数的83.71%。见表4。

表4 HPV感染在男性不同年龄组的分布[n,(%)]

年龄组	样本数	阳性病例数	阳性病例占比(%)	有症状病例数	有症状病例占比(%)
<17	1	1	0.28	1	0.45
17~30	399	171	48.72	123	55.66
31~40	221	108	30.77	62	28.05
41~50	66	34	9.69	16	7.24
51~60	40	24	6.84	10	4.52
>60	34	13	3.70	9	4.07
总数	761	351	100.00	221	100.00

2.5 女性患者HPV感染情况

30 168例女性HPV样本中阳性样本数为6 062例,占比为20.09%,单一感染4 430例,多型别感染1 632例。在阳性患者中,由于1 632例多亚型感染,HPV亚型感染总频次为8 461。其中高危型感染数最多,达5 593例,占比为92.26%,其次为低危型感染次之,病例数为1 784例,中危型感染人数最低为1 084例,三组之间阳性感染率差异有统计学意义(*P*<0.05)。女性感染前三位依次为HPV52、HPV16、HPV53。见表3。

2.6 HPV感染在女性不同年龄组的分布

将女性样本按照年龄分为7个年龄组:17岁、17~30岁、31~40岁、41~50岁、51~60岁、61~70岁及70岁以上。检出率最高的年龄段在17~30岁(73.16%),不同年龄段之间差异有统计学意义(*P*<0.05)。感染HPV52和HPV16的阳性患者集中在17~30岁,占比达98.57%。见表5。

表5 HPV感染在女性不同年龄组的分布[n,(%)]

年龄(岁)	样本数	阳性数	阳性样本数百分比(%)	HPV52和HPV16阳性数	HPV52和HPV16占比(%)
<17	17	11	0.18	4	0.17
17~30	5 278	4 435	73.16	2 274	98.57
31~40	8 903	1 431	23.61	5	0.22
41~50	8 744	76	1.25	2	0.09
51~60	5 097	64	1.06	14	0.61
61~70	1 034	15	0.25	4	0.17
>70	1 095	30	0.49	4	0.17
总数	30 168	6 062	100.00	2 316	100.00

3 讨论

人乳头瘤病毒(HPV)是世界上最常见的性传播感染之一。其中一些女性HPV感染后可能发展为宫颈癌、尖锐湿疣、宫颈癌、肛周癌等,此外HPV感染也可导致男性癌症,如阴茎癌、肛门癌、膀胱癌等[6]。全球男性HPV感染率为5.3%至

42.2%，中国约为10.5%[7]。因此，探究男性和女性HPV的感染情况对预防癌症具有重要意义。

本研究显示，2017年11月至2023年9月近7年HPV感染人数总体呈上升趋势；高危型感染者占为主，尤其是2021起明显高于既往；阳性感染率男性（46.12%）高于女性（20.09%）。可能是疫情改变了人们的生活方式以及不同地区的经济、文化水平，风俗习惯、人员流动性不同及研究对象选取方式不同，导致各地区感染HPV的基因型呈现差异化[8]，同时也与近年来我国大力普及倡导女性预防接种HPV疫苗有关，男性多在有临床症状，才进行HPV检查，而女性临床样本中健康体检、门诊普通检查较多。

761例男性参与者中，有症状组和无症状组以及不同样本类型HPV的阳性感染率差异有统计学意义。男性HPV阳性患者往往伴随着较显著的临床症状，从年龄分布上看，男性HPV阳性患者多集中在17~40岁年龄段，且以17~30岁为主。这一结果可能与该阶段男性性生活和更换性伴侣的频率有关，因此我们应当加强该年龄段的性教育、HPV预防工作，减少男性HPV的感染进而阻断向女性伴侣的传播。并且尽可能的促进男性HPV疫苗接种工作，维护公共健康。本研究女性参与者中，阳性以单一感染为主且高危型感染数最多，达5 593例，占比为92.26%，高中低型三组之间阳性感染率差异有统计学意义（$P<0.05$）。阳性感染者的年龄和男性的阳性感染年龄分布一致。这可能与性生活史以及不同年龄段女性激素水平有关。结合既往研究，多重感染并不能增加宫颈癌的发生概率，主要与感染HPV基因型致病力的强弱有关[9]。HPV疫苗可以有效预防HPV的感染，降低宫颈癌发生的概率[10-14]因此及时接种宫颈癌疫苗，对于已经感染的女性患者要及时治疗，避免进一步的恶性病变。此外疫苗只能预防特定HPV亚型的感染，因此即使注射了疫苗，还是要定期行宫颈癌筛查。

综上所述，成都地区男女性感染多以单一型别感染为主，高峰年龄均为17~40岁。本研究对本地区宫颈癌的预防和男女性HPV的预防接种提供一定的指导依据；强调男女性性同时防治实现全面有效预防，减少复发与再感染。

参考文献

[1] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females[J]. Gynecol Oncol, 2010,117(2):S5-S10.

[2] Van Doorslaer Koenraad, Li Zhiwen, Xirasagar Sandhya, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1):D499-D506.

[3] Graham Sheila V.The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review[J]. Clin Sci (Lond), 2017,131(17):2201-2221.

[4] Gillison Maura L, Chaturvedi Anil K, Anderson William F, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(29):3235-3242.

[5] Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, et al. Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters: HPV detection in spermatozoa of infertile men[J]. Int J Infect Dis, 2021, 112294-299.

[6] Sun Jian-Xuan, Xu Jin-Zhou, Liu Chen-Qian, et al. The association between human papillomavirus and bladder cancer: Evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization[J]. J Med Virol, 2023,95(1):e28208.

[7] Jørgensen Kit Riegels, Jensen Jørgen Bjerggaard. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited[J]. APMIS, 2020,128(2):72-79.

[8] Dunne Eileen F, Park Ina U. HPV and HPV-associated diseases[J]. Infect Dis Clin North Am, 2013,27(4):765-778.

[9] Dai Zhenwei, Si Mingyu, Su Xiaoyou, et al. Willingness to human papillomavirus (HPV) vaccination and influencing factors among male and female university students in China[J]. J Med Virol, 2022,94(6):2776-2786.

[10] Bergman Hanna, Buckley Brian S, Villanueva Gemma, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019,2019(11):CD013479.

[11] Liu Zhike, Li Pei, Zeng Xueyang, et al. Impact of HPV vaccination on HPV infection and cervical related disease burden in real-world settings (HPV-RWS): protocol of a prospective cohort[J]. BMC Public Health, 2022,22(1):2117.

[12] 张菊，高超.新疆地区女性HPV感染现状分析[J].检验医学与临床，2021,18(14):2093-2096.

[13] Spinner Chelse, Ding Lili, Bernstein David I, et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women[J]. Pediatrics, 2019,143(2):e20181902.

[14] Rosenblum Hannah G, Lewis Rayleen M, Gargano Julia W, et al. Human Papillomavirus Vaccine Impact and Effectiveness Through 12 Years After Vaccine Introduction in the United States, 2003 to 2018[J]. Ann Intern Med, 2022,175(7):918-926.

·论 著·

miR-34a、IL-21与多发性骨髓瘤患者临床病理特征、预后的关系

李连连[1*] 高洁[2] 吴彬[3] 陈春香[3] 孙朝君[1] 李晓蕾[1] 任建新[4] 王宁[2]

［摘 要］ **目的** 探究多发性骨髓瘤(MM)中miR-34a、白细胞介素-21(IL-21)的表达并分析其与患者临床病理特征、预后的关系。**方法** 选取2021年3月至2024年3月于沧州市人民医院诊疗的125例MM患者为MM组,并随访1年,记录其无进展生存期(PFS)发生率。检测MM患者miR-34a、IL-21水平并以测量的平均值为截点将MM患者分为miR-34a低/高水平组、IL-21低/高水平组,分析miR-34a、IL-21水平与MM患者临床病理特征的关系。以COX回归分析MM患者1年PFS的影响因素并采用Kaplan-Meier法分析miR-34a、IL-21水平与MM患者预后的关系。**结果** miR-34a、IL-21水平与MM患者ISS分期、合并淀粉样变相关(P<0.05);而与年龄、性别、免疫分型及淋巴结转移无明显相关性(P>0.05);Cox多因素分析显示,ISS分期为Ⅲ期(HR=3.861),IL-21水平升高(HR=2.000)及miR-34a水平降低(HR=1.688)为MM患者1年PFS独立危险因素(P<0.05);miR-34a低水平组(71.70%)1年PFS率低于miR-34a高水平组(91.67%),IL-21高水平组(75.00%)1年PFS率低于IL-21低水平组(91.80%),差异均有统计学意义(P<0.05)。**结论** MM患者中miR-34a、IL-21水平与ISS分期、合并淀粉样变及预后相关。

［关键词］ miR-34a; 白细胞介素-21; 多发性骨髓瘤患者; 病理特征; 预后

Relationship between miR-34a, IL-21 and clinicopathological features and prognosis of patients with multiple myeloma

LI Lianlian[1*], GAO Jie[2], WU Bin[3], CHEN Chunxiang[3], SUN Zhaojun[1], LI Xiaolei[1], REN Jianxin[4], WANG Ning[2]

(1. Department of Hematology; 2. Department of Pediatrics; 3. Medical Research Center; 4. Department of Oncology, Gaomi People's Hospital, Weifang, Shandong, China, 261599)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the expression of miR-34a and interleukin-21 (IL-21) in multiple myeloma (MM) and analyze their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** 125 MM patients diagnosed and treated at Cangzhou People's Hospital from March 2021 to March 2024 were selected for the MM group and followed up for one year to record the incidence of progression-free survival (PFS). The levels of miR-34a and IL-21 were measured, and the MM patients were divided into high/low miR-34a groups and high/low IL-21 groups based on the mean values measured. The relationship between miR-34a and IL-21 levels and the clinical pathological characteristics of MM patients was analyzed. COX regression analysis was used to determine the factors influencing the one-year PFS of MM patients. The Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between miR-34a, IL-21 levels, and the prognosis of MM patients. **Results** MiR-34a and IL-21 levels were found to be correlated with the ISS stage and amyloidosis in MM patients (P<0.05). However, there was no significant correlation with age, sex, immunophenotype, and lymph node metastasis (P>0.05). Cox multivariate analysis revealed that ISS stage Ⅲ (HR=3.861), increased IL-21 levels (HR=2.000), and decreased miR-34a levels (HR=1.688) are independent risk factors for one-year PFS in MM patients. The one-year PFS rate of the low miR-34a group (71.70%) was lower than that of the high miR-

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(192106013)

作者单位:1.沧州市人民医院血液科,河北,沧州 061000
2.沧州市人民医院儿科,河北,沧州 061000
3.沧州市人民医院医学研究中心,河北,沧州 061000
4.高密市人民医院肿瘤科,山东,潍坊 261599
*通信作者:李连连, E-mail:lilianlian163@163.com

34a group (91.67%), and the one-year PFS rate of the high IL-21 group (75.00%) was lower than that of the low IL-21 group (91.80%). These differences were statistically significant (*Log-rank*=8.941, 6.318, *P*<0.05). **Conclusion** The levels of miR-34a and IL-21 are correlated with ISS stage, amyloidosis and prognosis in MM patients.

[**KEY WORDS**] MiR-34a; Interleukin-21; Multiple myeloma patients; Pathological features; Prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是一种以单克隆浆细胞恶性增殖为特征的临床常见血液系统肿瘤[1]。该病多见于中老年群体,患者由于造血功能受损从而出现高钙血症、多发性溶骨性损害、贫血等一系列临床表现[2]。随着免疫调节剂、Dara单抗、蛋白酶抑制剂、嵌合抗原受体T细胞治疗等应用于临床,MM患者的总生存期有所延长[3]。但该病仍存在无法治愈、容易耐药复发等临床难题,且不同MM患者的生存时间跨度较大,存在较大的个体差异。而目前已有的监测MM患者预后的标志物,其敏感性和特异性仍有待提高。因此,探寻更灵敏有效的生物标志物对MM患者早期诊治及生活质量提升具有重要意义。微小RNAs(microRNA, miRNA)是一种内源性非编码短链RNA,具有调节基因表达能力,可参与细胞增殖、分化、免疫应答等生物学过程[4]。miR-34a作为miRNA其中一员,在肿瘤的发生发展中起着重要的调控作用。近年来研究显示,辅助性T细胞17(T helper cell 17,Th17)及其分泌的白细胞介素-21(Interleukin-21,IL-21)等细胞因子可能参与肿瘤微环境的形成,具有成为MM治疗靶标的潜力[5]。但目前,有关miR-34a、IL-21在MM中的研究报道较少,基于此,特开展本次研究探讨miR-34a、IL-21与MM患者临床病理特征和预后的关系。

1　对象与方法

1.1　研究对象

选取2021年3月至2024年3月于沧州市人民医院诊疗的125例MM患者为MM组,另将同期32例骨髓象正常的健康体检者纳为对照组进行分析。MM组男性73例,女性52例;平均年龄为(63.84±9.57)岁。对照组男性17例,女性15例;平均年龄为(61.73±8.61)岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

纳入标准:①患者均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024年修订)》[6]中MM的诊断标准并经临床检查确诊;②患者均为初次确诊且在本院进行规范化治疗[7];③临床资料完整且配合随访。排除标准:①合并其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病、感染性疾病、多器官功能障碍等;②伴有严重精神疾病,认知功能不全;③妊娠、哺乳期妇女或随访期间因其他疾病或意外死亡者。本研究已通过沧州市人民医院伦理委员会审核,编号:2019-04-26。所有入组患者均对本研究内容知情同意并签署了同意书。

按照患者病情、耐受性、经济条件予以不同方案进行诱导治疗,其中49例采用阿霉素+硼替佐米+地塞米松治疗(阿霉素:40 mg/m^2,静脉注射,d1;硼替佐米:1.3 mg/m^2,皮下注射,d1、4、8、11;地塞米松:10 mg/次,每日2次,d1-2、4-5、8-9、11-12),46例采用硼替佐米+地塞米松治疗(硼替佐米用量用法同上;地塞米松:10 mg/次,每日2次口服,d1-5、8-12),24例采用硼替佐米+来那度胺+地塞米松(硼替佐米用量用法同上;来那度胺:25 mg/次/日,d1-14;地塞米松:20 mg,口服,d1-5、8-12),6例采用硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(硼替佐米用量用法同上;环磷酰胺:300 mg/m^2,静脉注射,d1、4、8、11;地塞米松:20 mg,口服,d1-5、8-12)。

1.2　方法

1.2.1　检测方法

所有受试对象入组后均采集空腹外周血2 mL及骨髓液5 mL。外周血以3 000 rpm/min离心10 min(半径为10 cm)后取血清低温保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清IL-21水平,试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司。

骨髓液以Ficoll淋巴细胞分离液(美国Invitrogen公司)提取骨髓单个核细胞后用TRIzol法提取总RNA。以逆转录试剂盒(日本TaKaRa公司)将总RNA逆转录为cDNA后,继续在PCR仪(美国BIO-RAD公司)上进行扩增。以U6为内参,采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算miR-34a的相对表达量,引物均由上海生工设计合成,具体序列为:miR-34a上游5′-CAGTGCAGGGTCCGAGGTATT,下游5′-TGGCAGTGTCTTAGCTGGTTGTG-3′;U6上游5′-GTGCAGGGTCCGAGGT-3′,下游5′-CTCGCTTCGGCAGCACA-3′。

1.2.2 临　床资料收集

收集MM患者的相关临床病理资料,具体涵盖年龄、性别、免疫分型、淋巴结转移、淀粉样变及国际分期系统(International Staging System,ISS)分期[8]。

MM患者出院后均以门诊复诊、电话等方式随访1年,截止日期为2025年3月31日,以随访期间患者出现疾病恶化、复发或死亡为终点事件,记录患者1年PFS率(progression-free survival,PFS)。

1.3　统计学方法

以SPSS 25.0软件分析处理数据,计数资料以*n*(%)描述,行χ^2检验;符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,行*t*检验;以Cox回归分析MM患者1年PFS的影响因素;通过Kaplan-Meier法绘制MM患者生存曲线并以Log-Rank检验进行组间生存差异检验。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM患者miR-34a、IL-21水平与临床病理特征的关系

根据MM患者miR-34a[(0.53±0.11)mRNA]、IL-21[(124.56±17.38)ng/L]水平，分别以均值0.525、124.565为截点，将125例MM患者分成低水平组和高水平组。结果显示，MM患者中miR-34a、IL-21水平均与ISS分期、合并淀粉样变相关(P<0.05)；而与年龄、性别、免疫分型及淋巴结转移无明显相关性(P>0.05)。见表1。

表1 MM患者miR-34a、IL-21水平与临床病理特征的关系[n(%)]

因素	n	miR-34a 低水平组(n=53)	χ^2值	P值	IL-21 高水平组(n=64)	χ^2值	P值
性别							
男	73	30(56.60)	0.122	0.727	39(60.94)	0.348	0.556
女	52	23(43.40)			25(39.06)		
年龄							
<60岁	48	18(33.96)	0.766	0.381	22(34.38)	0.898	0.343
≥60岁	77	35(66.04)			42(65.62)		
ISS分期							
Ⅰ期	43	14(26.42)	9.591	0.008	15(23.44)	9.712	0.008
Ⅱ期	48	17(32.07)			25(39.06)		
Ⅲ期	34	22(41.51)			24(37.50)		
免疫分型							
IgA型	24	10(18.87)			14(21.88)		
IgG型	47	23(43.40)	3.373	0.338	26(40.62)	4.133	0.247
轻链型	31	9(16.98)			11(17.19)		
不分泌型	23	11(20.75)			13(20.31)		
淋巴结转移							
有	11	4(7.55)	0.011	0.917	6(9.38)	0.054	0.816
无	114	49(92.45)			58(90.62)		
淀粉样变							
是	20	13(24.53)	4.979	0.026	15(23.44)	5.398	0.020
否	105	40(75.47)			49(76.56)		

2.2 影响MM患者预后的单因素分析

本研究中无患者失访，随访率为100.00%。至随访截止，共有21例患者疾病恶化或死亡，1年PFS率为83.20%(104/125)。单因素分析结果显示，ISS分期、淀粉样变、miR-34a及IL-21水平与MM患者1年PFS率相关(P<0.05)。见表2。

2.3 影响MM患者预后的Cox回归分析

以MM患者1年PFS率为因变量，以ISS分期、淀粉样变、miR-34a、IL-21为自变量，建立Cox回归分析模型。结果显示，ISS分期为Ⅲ期，IL-21水平升高及miR-34a水平降低为MM患者1年PFS率的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

表2 影响MM患者预后的单因素分析[n(%)]

	类别	n	1年PFS率(%)	χ^2值	P值
性别	男	73	61(83.56)	0.025	0.874
	女	52	44(84.62)		
年龄	<60岁	48	43(89.58)	2.272	0.132
	≥60岁	77	61(79.22)		
ISS分期	Ⅰ期	43	40(93.02)	11.923	0.003
	Ⅱ期	48	42(87.50)		
	Ⅲ期	34	22(64.71)		
免疫分型	IgA型	24	20(83.33)	1.243	0.743
	IgG型	47	37(78.72)		
	轻链型	31	27(87.10)		
	不分泌型	23	20(86.96)		
淋巴结转移	有	11	7(63.64)	1.087	0.297
	无	114	17(85.09)		
淀粉样变	是	20	14(70.00)	4.199	0.040
	否	105	91(86.67)		
miR-34a	高水平	72	66(91.67)	8.709	0.003
	低水平	53	38(71.70)		
IL-21	高水平	64	48(75.00)	6.309	0.012
	低水平	61	56(91.80)		

2.4 Kaplan-Meier生存曲线分析miR-34a、IL-21水平对MM患者预后的影响

结果显示，miR-34a低水平组1年PFS率低于miR-34a高水平组，IL-21高水平组1年PFS率低于IL-21低水平组，差异均有统计学意义($Log\text{-}rank$=8.941、6.318，P<0.05)。见图1。

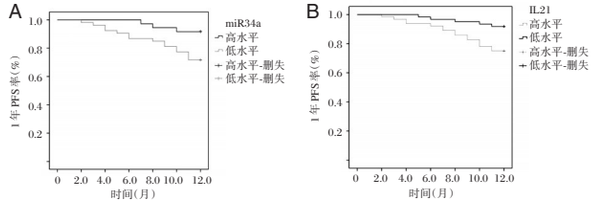


图1 miR-34a(A)、IL-21(B)水平对MM患者预后的影响

3 讨论

近年来，MM发病率在全球呈上升趋势，约占血液系统恶性肿瘤的10%，是第二大血液系统恶性肿瘤[9]。既往临床常以细胞遗传学因素来预测MM患者预后，但由于不同患者间发病机制、临床表现存在较大差异，其预后评估的准确性欠佳，难以满足临床需求。而无论是否具有高危遗传因素，MM患者的短期预后均与其总生存期密切相关[10]。因此，为探究更精确、适用范围更广的生物标志物，本研究分

表3 影响MM患者预后的Cox回归分析

因素	赋值	β值	$S.E$值	$Wald$值	HR值	95%CI	P值
ISS分期							
Ⅱ期	Ⅰ期=0、Ⅱ期=1、Ⅲ期=2	0.716	0.429	2.786	2.046	0.883~4.744	0.095
Ⅲ期		1.351	0.408	10.945	3.861	1.736~8591	0.001
淀粉样变	否=0、是=1	0.644	0.372	2.997	1.904	0.918~3.948	0.083
miR-34a	高水平=0、低水平=1	0.524	0.166	9.964	1.688	1.220~2.338	0.002
IL-21	低水平=0，高水平=1	0.693	0.254	7.444	2.000	1.216~3.290	0.006

析了 miR-34a、IL-21 与 MM 患者临床病理特征和短期预后的关系。

本研究结果表明 miR-34a、IL-21 在 MM 发生发展中发挥着重要的参与作用。miRNA 作为一类高度保守的非编码 RNA 分子，具有高度组织特异性、序列同源性且种类繁多。目前已发现多种 miRNA 在肿瘤组织中存在异常表达，是影响肿瘤发展及预后的重要原因[11]。其中 miR-34a 位于人染色体 1p36 上，受肿瘤抑制蛋白 p53 的直接调节，是一种抑癌性 miRNA[12]。其可通过激活周期蛋白依赖性激酶 4 和细胞周期蛋白 D1，进而将肿瘤细胞周期阻滞于 G0/G1 期，从而抑制 MM 细胞增殖。Yin 等[13]研究也表明，在 MM 患者中，miR-34a 可通过下调抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 基因进而促进细胞凋亡。同时，miR-34a 还可通过上调巨噬细胞中 Toll 样受体 9 信号通路水平，减少肿瘤相关巨噬细胞的极化，进而减弱 MM 细胞的耐药性及免疫逃避能力[14]。此外，miR-34a 低水平的 MM 患者肿瘤负荷及淀粉样蛋白生成风险更高，其合并淀粉样变的风险也相应升高。既往研究表明[15]，MM 患者中存在 Th17 细胞分化失衡，其可介导 MM 细胞生长和破骨细胞依赖性骨损伤，进而发挥促肿瘤作用。IL-21 是 Th17 细胞主要分泌的细胞因子之一，其作为Ⅰ型细胞因子家族的重要成员，对免疫细胞及髓系细胞均发挥多效性调控作用[16]。IL-21 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子等信号通路直接刺激浆细胞增殖，促进 MM 细胞株集落形成[17]。进一步对 MM 患者进行 1 年随访发现，miR-34a 降低、IL-21 升高及 ISS 分期为Ⅲ期是 MM 患者 1 年 PFS 率的独立危险因素；且 miR-34a 低水平、IL-21 高水平的 MM 患者生存率显著低于 miR-34a 高水平、IL-21 低水平患者，进一步证实 miR-34a 低水平、IL-21 高水平可导致 MM 患者预后不良，可作为评估 MM 患者预后的重要生物标志物。

但本研究仍存在一定不足，如样本来源于单一医疗机构，可能存在环境与遗传差异，使得结果缺乏普适性，且受限于医院条件，未能实现 miR-34a、IL-21 指标的动态监测及 MM 患者的长期随访，数据可能存在偏倚。后续需延长随访时间并纳入其他中心样本，进一步验证本研究结果。

综上所述，MM 患者中 miR-34a 水平降低且 IL-21 水平升高，其与 ISS 分期、合并淀粉样变及预后密切相关。

参考文献

[1] 张菊红，冯春，劳钰，等. 多发性骨髓瘤患者并发急性心力衰竭的危险因素分析及预测模型构建[J]. 华南预防医学，2024，50(4)：352-356.

[2] 许婷婷，汪万杰，鲍静，等. NLRC4 介导的炎症小体通路与多发性骨髓瘤的关系及治疗前景[J]. 中国临床药理学与治疗学，2025，30(4)：501-508.

[3] 张媛媛，张启科，魏小芳，等. 浆细胞比例和幼浆细胞在初诊多发性骨髓瘤患者预后中的意义[J]. 中国实验血液学杂志，2025，33(2)：469-474.

[4] Hill M，Tran N. miRNA interplay：mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech，2021，14(4)：dmm047662.

[5] Thangaraj JL，Phan MT，Kweon S，et al. Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21[J]. Cancer Immunol Immunother，2022，71(3)：613-625.

[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(2024年修订)[J]. 中华内科杂志，2024，63(12)：1186-1195.

[7] Kumar SK，Callander NS，Adekola K，et al. Multiple Myeloma，Version 2.2024，NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw，2023，21(12)：1281-1301.

[8] D'Agostino M，Cairns DA，Lahuerta JJ，et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma：A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project[J]. J Clin Oncol，2022，40(29)：3406-3418.

[9] Rajkumar SV. Multiple myeloma：2024 update on diagnosis，risk-stratification，and management[J]. Am J Hematol，2024，99(9)：1802-1824.

[10] 龚盈盈，曹永芹，夏珺，等. 基于24个月内疾病进展的多发性骨髓瘤患者预后模型的建立及临床应用[J]. 中国肿瘤临床，2025，52(3)：144-148.

[11] Chen D，Yang X，Liu M，et al. Roles of miRNA dysregulation in the pathogenesis of multiple myeloma[J]. Cancer Gene Ther，2021，28(12)：1256-1268.

[12] Yang Z，Liu T，Ren X，et al. Mir-34a：a regulatory hub with versatile functions that controls osteosarcoma networks[J]. Cell Cycle，2022，21(20)：2121-2131.

[13] Yin Y，Yang W，Zhang L，et al. Long non-coding RNA ANRIL and its target microRNAs (microRNA-34a，microRNA-125a and microRNA-186) relate to risk stratification and prognosis in multiple myeloma[J]. Hematology，2021，26(1)：160-169.

[14] Zhang R，Zhang D，Luo Y，et al. miR-34a promotes the immunosuppressive function of multiple myeloma-associated macrophages by dampening the TLR-9 signaling[J]. Cancer Med，2024，13(11)：e7387.

[15] Wan Y，Jiang J，Chen M，et al. Unravelling the imbalanced Th17-like cell differentiation by single-cell RNA sequencing in multiple myeloma[J]. Int Immunopharmacol，2023，124(Pt A)：110852.

[16] 向茂翠，王瑜. IL-21 的功能及相关疾病的研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2022，38(9)：1138-1143.

[17] 李艳杰，李德鹏，闫志凌，等. miRNA 和 Th17 相关细胞因子在多发性骨髓瘤患者中的表达及其意义[J]. 中华血液学杂志，2015，36(2)：125-130.

·论 著·

血液透析患者中心静脉导管相关血流感染病原菌构成及血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平的诊断价值

黄继红[1] 韩梅[1] 杨艳[2] 徐燕[1*]

［摘 要］ **目的** 探讨血液透析患者中心静脉导管相关血流感染(CVCRBSI)病原菌构成及血清肝素结合蛋白(HBP)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)水平的诊断价值。**方法** 选取2018年12月至2023年12月联勤保障部队第九0四医院收治的发生CVCRBSI的血液透析患者63例为感染组，随机选取同期67例未发生CVCRBSI的血液透析患者为非感染组。统计血液透析患者CVCRBSI的病原菌构成和耐药性；比较感染组和非感染组血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平，分析三者联合检测对血液透析患者CVCRBSI的诊断价值。**结果** 发生CVCRBSI的血液透析患者分离出77株病原菌，多为革兰阳性菌。金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌是检出的构成比较高的病原菌。金黄色葡萄球菌对青霉素和庆大霉素耐药性较强，表皮葡萄球菌对红霉素和庆大霉素耐药性较强，两者均对万古霉素较敏感；铜绿假单胞菌对氨苄西林和哌拉西林耐药性较强，对美罗培南较敏感。感染组血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平比非感染组高，差异有统计学意义($P<0.05$)。绘制受试者工作特征曲线(ROC)曲线获得三者联合检测诊断的曲线下面积(AUC)高于单独检测($P<0.05$)，敏感度为88.89%，特异度77.61%。**结论** 血液透析患者CVCRBSI多为革兰阳性菌，检出病原菌中金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌多，各病原菌耐药性有差异，对常用抗菌药物有较高耐药性。血液透析患者发生CVCRBSI后血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平升高，联合检测三指标有助于诊断血液透析患者CVCRBSI。

［关键词］ 血液透析；导管相关血流感染；肝素结合蛋白；基质金属蛋白酶9；可溶性髓系细胞触发受体-1

Pathogen composition of central venous catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients and the diagnostic value of serum HBP, MMP-9 and sTREM-1 levels

HUANG Jihong[1], HAN Mei[1], YANG Yan[2], XU Yan[1*]
(1. Blood Purification Center, 2. Department of Respiratory, The 904th Hospital of Joint Logistics Support Force, Wuxi, Jiangsu, China, 214000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the composition of pathogenic bacteria in central venous catheter-related bloodstream infection (CVCRBSI) in hemodialysis patients and the diagnostic value of serum heparin-binding protein (HBP), matrix metalloproteinase 9(MMP-9), and soluble myeloid trigger receptor-1 (sTREM-1) levels. **Methods** Sixty-three hemodialysis patients with CVCRBSI who were admitted to the 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force from December 2018 to December 2023 were selected as the infection group. Additionally, 67 hemodialysis patients without CVCRBSI during the same period were randomly selected as the non-infection group. The goal was to statistically analyze the composition of pathogenic bacteria and drug resistance of CVCRBSI in hemodialysis patients. The levels of serum HBP, MMP-9, and sTREM-1 in both the infection group and the non-infection group were compared. The diagnostic value of the combined detection of these three factors for CVCRBSI in hemodialysis patients was also analyzed. **Results** Seventy-seven pathogenic bacteria were isolated from hemodialysis patients with CVCRBSI, most of which were Gram-positive bacteria. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* were the pathogenic bacteria with a relatively high proportion detected. *Staphylococcus aureus* showed strong resistance to penicillin and gentamicin, while *Staphylococcus epidermidis* displayed strong resistance to erythromycin and gentamicin.

基金项目：南京军区医学创新课题(23ZX04)
作者单位：1.联勤保障部队第904医院血液净化中心，江苏，无锡 214000
2.联勤保障部队第904医院呼吸科，江苏，无锡 214000
*通信作者：徐燕，E-mail：ellen616@163.com

Both were relatively sensitive to vancomycin. *Pseudomonas aeruginosa* exhibited strong resistance to ampicillin and piperacillin but was sensitive to meropenem. The levels of serum HBP, MMP-9, and sTREM-1 in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined detection and diagnosis of the three was obtained by drawing the receiver operating characteristic curve (ROC) curve, which was higher than that of the individual detection ($P<0.05$), with a sensitivity of 88.89% and a specificity of 77.61%. **Conclusion** Most of the CVCRBSI in hemodialysis patients were caused by Gram-positive bacteria. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Pseudomonas aeruginosa* were the most commonly detected pathogenic bacteria. Each of these bacteria showed varying levels of drug resistance, with a relatively high resistance to commonly used antibacterial drugs. Following the occurrence of CVCRBSI in hemodialysis patients, the levels of serum HBP, MMP-9, and sTREM-1 increase. The combined detection of these three indicators proved to be helpful in diagnosing CVCRBSI in hemodialysis patients.

[**KEY WORDS**] Hemodialysis; Catheter-related bloodstream infection; Heparin binding protein; Matrix metalloproteinase-9; Soluble myeloid cell trigger receptor -1

血液透析为肾功能疾病常用的治疗方法，临床可通过中心静脉导管置入治疗。但血液透析患者免疫力低，且中心静脉置管为有创术，留置时间长，易导致中心静脉导管相关血流感染（Central venous catheter-related bloodstream infection，CVCRBSI），加重患者负担[1-2]。近年来，CVCRBSI发生后抗菌药物治疗中病原菌的耐药性不断增强，易加重患者病情[3-4]，应尽早诊断。目前临床可对病原菌培养进行早期诊断，但耗时长，诊断价值有限，仍需寻找其他早期诊断方式。血液指标对感染性疾病诊疗效果较好。肝素结合蛋白（Heparinbindingprotein，HBP）有杀菌、调节炎症反应作用；基质金属蛋白酶-9（Matrix metalloprotein-9，MMP-9）参与人体病理过程，感染后炎症介质大量释放，激活MMP-9，释放进入血液；可溶性髓系细胞触发受体-1（soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1，sTREM-1）在感染患者血清中水平异常[5]。但目前关于以上指标在CVCRBSI中水平变化及内在关系尚不清晰。基于此，本研究旨在分析血液透析患者CVCRBSI病原菌及血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平诊断价值，以期为临床诊疗提供参考，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

选取2018年12月至2023年12月联勤保障部队第九〇四医院收治的发生CVCRBSI的血液透析患者63例为感染组，随机选同期67例未发生CVCRBSI的血液透析患者为非感染组。两组性别、年龄、体质量指数（Body mass index，BMI）比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。纳入标准：①均行血液透析者；②感染组患者符合相关标准[6]：导管出口周围2 cm内红肿、疼痛、脓性分泌物，突发寒战、高热等全身感染症状，并伴有心率、呼吸加快，少数伴有导管口红肿及脓性分泌物渗出；③年龄≥18岁者；④血培养阳性者；⑤患者知情同意。排除标准：①其他部位感染者；②行血液透析前有明显感染症状者；③孕妇及哺乳期者；④临时静脉导管者；⑤重要器官损伤者；⑥肝功能不全者；⑦其他急慢性感染性疾病者；⑧免疫性疾病者；⑨近期使用免疫抑制剂/抗菌药物者等。本研究经联勤保障部队第904医院医学伦理委员会审批通过（批号20250710）。

表1　临床资料［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

临床资料	性别		年龄（岁）	BMI（kg/m²）
	男	女		
感染组（63例）	35(55.56)	28(44.44)	57.52±7.37	22.58±1.73
非感染组（67例）	36(53.73)	31(46.27)	58.02±6.97	22.83±1.57
χ^2/t值	0.044		0.398	0.864
P值	0.835		0.692	0.389

1.2　研究方法

1.2.1　临床资料收集

根据本院病历分析患者性别、年龄、BMI等临床资料。

1.2.2　实验室指标检测

采集感染组疑似感染且抗感染治疗前和非感染组入院24 h内早起空腹静脉血4 mL，取2 mL离心，离心条件：3 000 r/min（离心半径15 cm），15分钟。取血清检测血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平。检测方法为酶联免疫吸附试验，试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2.3　病原菌检测及耐药性分析

感染组患者出现发热、伤口红肿等感染症状时，清洁消毒皮肤或导管，利用无菌注射器采集血液为标本，对标本进行分离培养（37℃，24 h），观察菌落变化。参照相关规程[7]操作，同一患者重复菌株需剔掉。通过ATBexpression全自动细菌鉴定仪（法国梅里埃）鉴定病原菌，分析耐药性。鉴定病原菌根据菌落革兰染色情况、形态、特点、生化反应等进行。通过纸片扩散法（英国OXOID公司）进行药敏试验。病原菌定植与污染菌株需进行排除。质控菌株来源于ATCC菌种保藏中心：ATCC700603肺炎克雷伯菌、ATCC25923金黄色葡萄球菌、ATCC25922大肠埃希菌。

1.3　统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件处理数据，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较行独立t检验；计数资料以n(%)表示，行χ^2检验；绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平联合检测对血液透析患者CVCRBSI的诊断价值。AUC值越接近1表示诊断效果越好。联合检测方法

为拟合方程法，最佳截断值以约登指数（敏感度+特异度-1）最大的原则来确定。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液透析患者CVCRBSI的病原菌分布情况

发生CVCRBSI的血液透析患者分离出77株病原菌，多为革兰阳性菌。金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌是检出的构成比较高的病原菌。见表2。

表2 病原菌分布情况

病原菌种类	株数	占比(%)
革兰阴性菌	29	37.66
铜绿假单胞菌	20	25.97
肺炎克雷伯菌	5	6.49
大肠埃希菌	2	2.60
阴沟肠杆菌	2	2.60
革兰阳性菌	45	58.44
金黄色葡萄球菌	22	28.57
表皮葡萄球菌	20	25.97
粪肠球菌	2	2.60
溶血葡萄球菌	1	1.30
真菌	3	3.90
白色假丝酵母菌	2	2.60
热带假丝酵母	1	1.30
总计	77	100.00

2.2 血液透析患者CVCRBSI主要病原菌的耐药情况

金黄色葡萄球菌对青霉素和庆大霉素耐药性较强，表皮葡萄球菌对红霉素和庆大霉素耐药性较强，两者均对万古霉素较敏感；铜绿假单胞菌对氨苄西林和哌拉西林耐药性较强，对美罗培南较敏感。见表3。

2.3 感染组和非感染组血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平比较

感染组血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平比非感染组高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

表4 感染组和非感染组血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别/指标	n	HBP（ng/mL）	MMP-9（ng/mL）	sTREM-1（pg/mL）
感染组	63	42.31±6.49	158.02±13.31	59.02±8.13
非感染组	67	37.11±5.83	141.92±12.05	51.96±7.21
t值		4.811	7.237	5.245
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平联合检测对血液透析患者CVCRBSI的诊断价值

将非感染组列为阴性，将感染组列为阳性，绘制ROC曲线获得血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平联合检测诊断的曲线下面积（AUC）高于各项单独检测（P<0.05），敏感度和特异度均较高。见表5、图1。

表5 血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平联合检测对血液透析患者CVCRBSI的诊断价值

指标	敏感度（%）	特异度（%）	AUC	95% *CI*	截断值	P值
HBP(ng/mL)	60.30	89.60	0.813	0.736~0.876	>43.80	<0.001
MMP-9(ng/mL)	84.11	67.20	0.816	0.739~0.879	>145.52	<0.001
sTREM-1(pg/mL)	73.00	70.10	0.732	0.647~0.805	>55.61	<0.001
联合	95.20	76.11	0.932[abc]	0.874~0.969	>11.00	<0.001

注：与HBP相比，[a]P<0.05；与MMP-9相比，[b]P<0.05；与sTREM-1相比，[c]P<0.05。

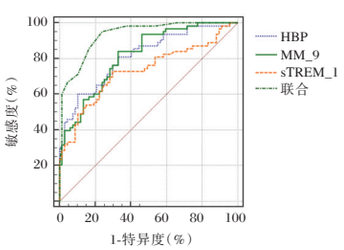


图1 血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平联合检测对血液透析患者CVCRBSI的诊断价值的ROC曲线

表3 血液透析患者CVCRBSI主要病原菌的耐药情况

抗菌药物	金黄色葡萄球菌			表皮葡萄球菌			铜绿假单胞菌		
	检测株数	耐药株数	耐药率(%)	检测株数	耐药株数	耐药率(%)	检测株数	耐药株数	耐药率(%)
头孢他啶	-	-	-	-	-	-	20	9	45.00
头孢曲松	-	-	-	-	-	-	20	16	80.00
头孢唑啉	-	-	-	-	-	-	20	16	80.00
哌拉西林	-	-	-	-	-	-	20	18	90.00
亚胺培南	-	-	-	-	-	-	20	1	5.00
美罗培南	-	-	-	-	-	-	20	0	0.00
阿米卡星	-	-	-	-	-	-	20	1	5.00
氨苄西林	-	-	-	-	-	-	20	20	100.00
环丙沙星	22	14	63.64	20	15	75.00	20	1	5.00
庆大霉素	22	16	72.73	20	16	80.00	20	1	5.00
左氧氟沙星	22	14	63.64	20	15	75.00	-	-	-
四环素	22	11	50.00	20	7	35.00	-	-	-
青霉素	22	18	81.82	20	15	75.00	-	-	-
红霉素	22	15	68.18	20	18	90.00	-	-	-
万古霉素	22	0	0.00	20	1	5.00	-	-	-
克林霉素	22	13	59.09	20	15	75.00	-	-	-
利奈唑胺	22	1	4.55	20	3	15.00	-	-	-

3　讨论

血液透析是将患者血液物质交换，清除体内代谢不了的废物[8]。但血液透析者体内外血管相连会造成创伤，使导管腔出现致病菌，发生CVCRBSI，威胁患者生命健康[9]。近年来，CVCRBSI治疗中使用的抗菌药物的耐药性不断升高，易加重患者病情[10]。因此，分析血液透析患者CVCRBSI致病菌和耐药情况意义重大。如今临床可通过病原菌培养进行早期诊断，但时效性较差[11]。本研究探讨血液透析患者CVCRBSI病原菌构成及血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平的诊断价值，取得了一定成果。

本研究发现，CVCRBSI的血液透析患者检出病原菌77株，多为革兰阳性菌，与既往研究一致[12]。金黄色葡萄球菌对青霉素、庆大霉素耐药，表皮葡萄球菌对红霉素、庆大霉素耐药，均对万古霉素敏感；铜绿假单胞菌对氨苄西林、哌拉西林耐药，对美罗培南敏感。提示临床推荐使用万古霉素、亚胺培南。分析可能因临床抗菌药使用增多且频繁，病原菌结构改变，也影响了自身耐药浓度，而产生耐药性。

HBP可影响血管通透性对单核细胞、巨噬细胞产生趋化效应，导致中性粒细胞聚集产生级联放大效应，形成“炎症因子风暴效应”[13]，与CVCRBSI的发生发展有关；MMP-9广泛存在炎症反应中，主要功能为在降解、重塑细胞外基质中保持动态平衡[14]；研究[15]认为，MMP-9可参与炎症反应启动，在血流感染中发挥作用；TREM-1为炎症相关分子，有膜结合型和可溶性两种形式，sTREM-1为可溶性形式，是诊断多种炎症性疾病和感染性疾病的重要标志物[16]。本研究发现，感染组血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平比非感染组高，提示HBP、MMP-9、sTREM-1水平参与血液透析患者CVCRBSI发生。此外，本研究还发现，血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平联合检测诊断血液透析患者CVCRBSI的AUC高于各项单独检测，敏感度为88.89%，特异度77.61%，诊断价值高。可能因CVCRBSI发生后，机体引发一系列炎症反应，损伤加重，致使血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平异常，此时患者体内炎症反应更强烈；而血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平间联合检测可弥补单一检测不足，诊断价值更高。

综上，血液透析患者CVCRBSI多为革兰阳性菌，各病原菌耐药性有差异，对常用抗菌药物有较高耐药性。血液透析患者CVCRBSI发生后血清HBP、MMP-9、sTREM-1水平上升，联合检测有助于诊断血液透析患者CVCRBSI。因此，临床可做好针对性诊疗和预防策略，以降低CRBSI风险，控制病情。

参考文献

[1] Bing S, Smotherman C, Rodriguez RG, et al. PICC versus midlines: Comparison of peripherally inserted central catheters and midline catheters with respect to incidence of thromboembolic and infectious complications[J]. Am J Surg, 2022, 223(5): 983-987.

[2] Moss JG, Wu O, Bodenham AR, et al. Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy (CAVA): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2021, 398(10298): 403-415.

[3] Swaminathan L, Flanders S, Horowitz J, et al. Safety and outcomes of midline catheters vs peripherally inserted central catheters for patients with short-term indications: a multicenter study[J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(1): 50-58.

[4] Darie AM, Khanna N, Jahn K, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(9): 877-887.

[5] Doughty C, O'Driscoll DN, Smith S, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(13):2485-2492.

[6] 中华医学会重症医学专业委员会. 血管内导管相关感染的预防与治疗指南(2007)[J]. 中华临床营养杂志, 2012, 20(6): 384-386.

[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 126-137.

[8] Rim J, Gallini J, Jasien C, et al. Use of Oral Anti-Diabetic Drugs and Risk of Hospital and Intensive Care Unit Admissions for Infections[J]. Am J Med Sci, 2022, 364(1): 53-58.

[9] Sarmento DER, Dantas ASCJ, Santos MK, et al. Risk factors for the development of peripherally inserted central catheter-related bloodstream infection in neonates: Prospective cohort study[J]. J Nurs EduC, 2023, 29(2): 387-392.

[10] Hassan MA, Abd El-Aziz S, Elbadry HM, et al. Prevalence, antimicrobial resistance profile, and characterization of multidrug resistant bacteria from various infected wounds in North Egypt[J]. Saudi J Biol Sci, 2022, 29(4): 2978-2988.

[11] Carlo B, Andrew D, Sandip M, et al. Frontiers in hemodialysis: Innovations and technological advances[J]. Artif Organs, 2021, 45(2): 175-182.

[12] Moulin V, Monti M. Voie centrale, PICC-line ou Midline: quel cathéter pour quel patient?[Central venous catheter, PICC-line or Midline : which catheter for my patient?[J]. Rev Med Suisse, 2022, 18(766): 121-125.

[13] 任继欣，郭彦言. 外周血HBP，IL-6，CD64指数，PCT，CRP和SAA水平检测在血流感染诊断中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020,35(2):56-59.

[14] Li Z, Wang C, Zhang X, et al. Crosstalk between septic shock and venous thromboembolism: a bioinformatics and immunoassay analysis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1235269.

[15] Wen W, Zhu S, Ma R, et al. Correlation analysis of TGF-β1, MMP-9, TIMP-1, IL-1, IL-4, IL-6, IL-17, and TNF-α in refractory chronic rhinosinusitis: A retrospective study[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(4):137-142.

[16] Chen J, Nie J. Effects of Extracorporeal Shock Wave Combined with Vivaphototherapy on Blood Perfusion, Inflammatory Response, and Prognosis in Burn Patients[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022:1386875.

·论 著·

miR-107、miR-183联合CEA对胃癌早期诊断及预后的影响

陈欣 何广思 陈爱民*

［摘 要］ **目的** 探讨微小RNA-107（miR-107）、微小RNA-183（miR-183）联合癌胚抗原（CEA）对胃癌早期的诊断价值，分析其对患者预后的意义。**方法** 选取由滁州市第一人民医院2017年1月至2022年10月收治的早期胃癌（TNM分期Ⅰ~Ⅲ期）患者120例作为观察组，另选取同时期来院治疗的良性胃病患者120例为对照组。检测观察组术前以及对照组miR-107、miR-183、CEA表达水平，比较不同胃癌病理特征下，miR-107、miR-183、CEA在观察组中的表达，绘制受试者工作特征曲线（ROC）分析miR-107、miR-183、CEA水平对胃癌早期的诊断效能。同时，对所有胃癌患者进行为期2年的随访，随访截止时间为2024年10月，将其按照是否发生不良预后事件（死亡或疾病进展）分为预后不良组与预后良好组，多因素Logistic回归分析早期胃癌患者不良预后的危险因素，并以ROC分析其对预后的预测价值。**结果** 观察组miR-107、miR-183、CEA表达水平高于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；miR-107、miR-183表达水平在不同肿瘤直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移、TNM分期的患者差异具有统计学意义（$P<0.05$）；ROC结果显示，miR-107、miR-183、CEA联合诊断的曲线下面积（AUC）0.995高于各指标单一诊断（均$P<0.05$）；预后不良组肿瘤直径≥3 cm占比、肿瘤分化程度高占比、miR-107、miR-183含量均高于预后良好组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；Logistic回归分析结果显示，肿瘤直径≥3 cm、肿瘤分化程度高、miR-107、miR-183含量高为早期胃癌患者发生不良预后的危险因素（$P<0.05$）；ROC分析显示，miR-107、miR-183、肿瘤直径、肿瘤分化程度预测早期胃癌患者预后的AUC值低于各项联合预测的AUC值0.922。**结论** miR-107、miR-183、CEA在胃癌早期患者中呈现高水平表达，三者可作为胃癌早期的效能以及预后的预测标志物。

［关键词］ 胃癌；微小RNA-107；微小RNA-183；癌胚抗原；诊断价值

Effect of miR-107 and miR-183 combined with CEA on early diagnosis and prognosis of gastric cancer

CHEN Xin, HE Guangsi, CHEN Aimin*
(Department of Oncology, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University/Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou, Anhui, China, 239000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the value of microRNA-107 (miR-107) and microRNA-183 (miR-183) combined with carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of early gastric cancer, and to analyze their significance in patient prognosis. **Methods** A total of 120 patients with early gastric cancer (TNM staging: stage Ⅰ~Ⅲ) and 120 patients with benign gastric lesions at Chuzhou First People's Hospital were enrolled as the observation group and the control group between January 2017 and October 2022, respectively. The expression levels of miR-107, miR-183, and CEA in the observation group before surgery and the control group were detected. The expressions of miR-107, miR-183, and CEA among patients with different pathological characteristics of gastric cancer in the observation group were compared. The diagnostic efficiency of miR-107, miR-183, and CEA in early gastric cancer was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. All patients with gastric cancer were followed for 2 years until October 2024. According to the presence or absence of adverse events (death or disease progression), they were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group. The risk factors of poor prognosis in patients with early gastric cancer were analyzed by multivariate logistic regression analysis, and their predictive value in poor prognosis was analyzed by ROC curves. **Results** The expression levels of miR-107, miR-183, and CEA in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were significant differences among patients with different tumor

基金项目：安徽省卫生健康委科研项目（AHWJ2021b159）
作者单位：安徽医科大学附属滁州医院/滁州市第一人民医院肿瘤内科，安徽，滁州 239000
*通信作者：陈爱民，E-mail：icexdh2025@163.com

diameters, tumor differentiation degrees, lymph node metastasis and TNM staging (P<0.05). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and sensitivity of miR-107 combined with miR-183 and CEA in diagnosing early gastric cancer were 0.995, higher than those of a single indicator, and the diagnostic value of combined detection was higher (all P<0.05). The proportions of tumor diameter ≥ 3 cm and high tumor differentiation, as well as the levels of miR-107 and miR-183 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group (P<0.05). The results of logistic regression analysis showed that tumor diameter ≥ 3 cm, high tumor differentiation, and high levels of miR-107 and miR-183 were risk factors for poor prognosis in patients with early gastric cancer (P<0.05). ROC curve analysis showed that the AUC values of miR-107, miR-183, tumor diameter, and tumor differentiation for predicting the prognosis of patients with early gastric cancer were lower than that of combined detection (0.922). **Conclusion** The expression levels of miR-107, miR-183, and CEA are high in patients with early gastric cancer. They can serve as predictive markers for the efficacy and prognosis of early-stage gastric cancer.

[**KEY WORDS**] Gastric cancer; miR-107; miR-183; CEA; Diagnostic value

胃癌是全球高死亡率恶性肿瘤之一。超过66%的患者初诊时已为晚期,5年生存率仅约20%;而早期胃癌术后5年生存率可达90%以上[1-3]。因此,寻找有效的早期诊断手段至关重要。胃镜和活检等常规检查虽常用,但属侵入性操作且需反复进行,患者接受度低,诊断价值受限[4]。微小RNA(miRNA)是约22个核苷酸的非编码RNA,通过调控靶基因表达参与肿瘤进程。研究提示miR-107和miR-183参与癌细胞迁移侵袭,是潜在的早期胃癌生物标志物[5-6]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)是临床常用的血清肿瘤标志物。本研究旨在检测早期胃癌患者miR-107、miR-183及CEA的表达水平,分析其诊断效能及对预后的影响,为临床诊断提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取由滁州市第一人民医院2017年1月至2022年10月收治的早期胃癌(tumor node metastasis,TNM)分期[7]Ⅰ~Ⅲ期)患者120例作为观察组,其中男性94例,女性26例,年龄平均(66.03±8.87)岁。纳入标准:①符合胃癌指南相关的诊断标准[7]者,且已经病理检查确诊为早期胃癌者;②年龄≥18岁者;③临床资料(血清指标、miRNA指标等)完整者;④确诊后暂未进行放化疗治疗者;⑤知情同意参与本研究者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②纳入本研究前3个月参与了其他类似研究者;③哺乳期或妊娠期妇女;④存在精神类疾病者。本研究已通过滁州市第一人民医院伦理审批委员会审批(2022AL-12)。另选取120例良性胃病患者为良性组,其中男性86例,女性34例,胃炎59例,消化性胃溃疡61例。年龄均≥18岁,排除标准与观察组一致。观察组与对照组年龄与性别差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2　方法

1.2.1　miR-107、miR-183检测

取观察组治疗前以及对照组的外周空腹静脉血8 mL,取5 mL进行3 500 r/min,15 min离心,取上清液,加入RNA酶试剂盒(美国Invitrogen公司),并以酚-氯仿法进行裂解,提取样本中总RNA水平,逆转录合成cDNA,然后进行实时定量聚合酶链反应(qRT-CPR),设置参数条件:95℃ 10 min,95℃ 5 s,60℃ 1 min,共进行40个循环,采用$2^{-\Delta\Delta ct}$法计算miR-107、miR-183水平。

1.2.2　CEA检测

取血方法同上1.2.1,取剩余3 mL血液,离心后(3 500 r/min,15 min),离心半径15 cm。采用化学发光免疫分析法检测CEA水平。以CEA ≥6.5 ng/mL为阳性。

1.2.3　随访

对患者进行为期2年的随访,随访形式以电话或上门拜访进行,将发生疾病进展或死亡的患者纳入预后不良组(42例),剩余患者纳入预后良好组(78例)。

1.3　统计学方法

采用SPSS 28.0统计软件进行数据分析,计量资料首先以Shapiro-Wilk检验正态性,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验;计数资料以n(%)表示,采用χ^2检验。miR-107、miR-183、CEA以及各指标联合对胃癌早期的诊断效能采用受试者工作特征曲线(ROC)进行分析。早期胃癌患者预后不良的危险因素采用多因素Logistic回归分析。危险因素对预后的预测价值评价采用ROC分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　观察组与对照组miR-107、miR-183、CEA水平比较

观察组miR-107、miR-183、CEA均高于对照组差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2　miR-107、miR-183、CEA与胃癌早期不同病理特征的关系

miR-107、miR-183表达水平在不同肿瘤直径、肿瘤分化程度、淋巴结转移、TNM分期的患者差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.3　miR-107、miR-183、CEA诊断胃癌早期的ROC分析

miR-107、miR-183、CEA联合诊断的曲线下面积(AUC)0.995高于各指标单一诊断。见表2、图1。

2.4　观察组不同预后患者的临床基本资料对比

预后不良组肿瘤直径≥3 cm占比、肿瘤分化程度高占比、miR-107、miR-183表达水平均高于预后良好组(P<0.05)。见表3。

表1 miR-107、miR-183、CEA与胃癌早期不同病理特征的关系（$\bar{x}\pm s$）

因素	n	miR-107	P值	miR-183	P值	CEA（ng/mL）	P值
性别			0.629		0.190		0.741
男	94	6.21±0.67		2.31±0.51		7.15±2.05	
女	26	6.14±0.58		2.45±0.34		7.30±2.01	
年龄（岁）			0.635		0.737		0.899
≥65	82	6.18±0.58		2.28±0.48		7.13±1.98	
<65	38	6.23±0.42		2.31±0.39		7.18±2.03	
肿瘤直径（cm）			0.002		<0.001		0.335
≥3 cm	55	6.46±0.64		2.40±0.38		7.34±2.18	
<3 cm	65	6.13±0.52		2.11±0.24		6.96±2.11	
家族肿瘤史			0.600		0.424		0.837
是	20	6.17±0.43		2.32±0.22		7.53±2.51	
否	100	6.22±0.38		2.28±0.20		7.41±2.34	
吸烟史			0.130		0.607		0.874
是	64	6.22±0.38		2.51±0.34		7.15±2.43	
否	56	6.33±0.41		2.48±0.29		7.08±2.37	
饮酒史			0.295		0.158		0.864
是	58	6.37±0.28		2.64±0.28		7.28±2.31	
否	62	6.31±0.34		2.57±0.26		7.21±2.14	
高血压			0.511		0.096		0.867
是	44	6.29±0.38		2.46±0.27		7.35±2.16	
否	76	6.33±0.28		2.38±0.24		7.42±2.23	
糖尿病			0.552		0.075		0.875
是	35	6.54±0.55		2.47±0.31		7.15±2.15	
否	85	6.48±0.48		2.41±0.28		7.22±2.23	
肿瘤分化程度			0.003		<0.001		0.339
中高	45	6.41±0.59		2.43±0.37		7.36±2.08	
低	75	6.06±0.63		2.05±0.28		6.98±2.11	
是否存在淋巴结转移			<0.001		<0.001		0.268
是	53	6.53±0.69		2.61±0.43		7.49±2.18	
否	67	6.11±0.25		2.15±0.38		7.06±2.04	
TNM分期			<0.001		<0.001		0.347
Ⅰ~Ⅱ期	84	6.05±0.53		2.58±0.31		7.11±2.16	
Ⅲ期	36	6.57±0.49		2.09±0.35		7.51±2.04	

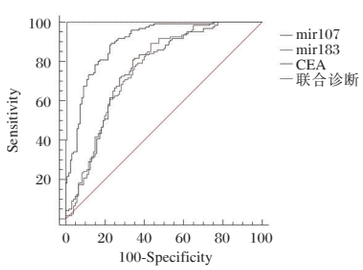


图1 miR-107、miR-183、CEA诊断胃癌早期的ROC图

2.5 早期胃癌患者不良预后的多因素Logistic回归分析

多因素Logistic结果显示，肿瘤直径≥3 cm、肿瘤分化程度高、miR-107、miR-183水平高为早期胃癌患者发生不良预后的危险因素（P<0.05）。见表4。

表3 观察组不同预后患者临床基本资料对比［n(%)，($\bar{x}\pm s$)］

因素		预后不良组（n=42）	预后良好组（n=78）	χ^2/t值	P值
性别	男	34(80.95)	60(76.92)	0.261	0.609
	女	8(19.05)	18(23.08)		
年龄（岁）	≥65	26(61.90)	56(71.79)	1.234	0.267
	<65	16(38.10)	22(28.21)		
肿瘤直径（cm）	≥3 cm	27(64.29)	28(35.90)	8.862	0.003
	<3 cm	15(35.71)	50(64.10)		
家族肿瘤史	是	25(59.52)	41(52.56)	0.534	0.465
	否	17(40.48)	37(47.44)		
吸烟史	是	22(52.38)	38(48.72)	0.147	0.702
	否	20(47.62)	40(51.28)		
饮酒史	是	23(54.76)	41(52.56)	0.053	0.818
	否	19(45.24)	47(47.44)		
高血压	是	25(59.52)	43(55.13)	0.215	0.643
	否	17(40.48)	35(44.87)		
糖尿病	是	28(66.67)	43(55.13)	1.504	0.220
	否	14(33.33)	35(44.87)		
肿瘤分化程度	低	10(23.81)	35(44.87)	6.196	0.045
	中	12(28.57)	21(26.92)		
	高	20(47.62)	22(28.21)		
是否存在淋巴结转移	是	19(45.24)	34(43.59)	0.030	0.895
	否	23(54.76)	44(56.41)		
TNM分期	Ⅰ期	12(28.57)	31(39.74)	2.423	0.298
	Ⅱ期	18(42.86)	23(29.49)		
	Ⅲ期	12(28.57)	24(30.77)		
miR-107		6.53±0.56	6.24±0.41	3.240	0.002
miR-183		2.23±0.43	1.94±0.35	3.990	<0.001
CEA（ng/mL）		7.08±0.37	6.94±0.54	1.500	0.136

表4 早期胃癌患者不良预后的多因素Logistic回归分析

因素	β值	SE值	$Wald\ \chi^2$	OR值	95% CI	P值
肿瘤直径≥3 cm	0.731	0.311	8.656	1.791	1.129~3.821	0.019
肿瘤分化程度高	0.754	0.285	9.567	1.688	1.216~3.716	0.008
miR-107水平高	0.786	0.305	9.634	1.046	1.207~3.990	0.010
miR-183水平高	0.631	0.297	10.315	1.149	1.050~3.364	0.034

2.6 早期胃癌患者预后的预测价值分析

miR-107、miR-183、肿瘤直径、肿瘤分化程度联合预测早期胃癌患者预后的AUC值0.922高于各项单一预测。见表5、图2。

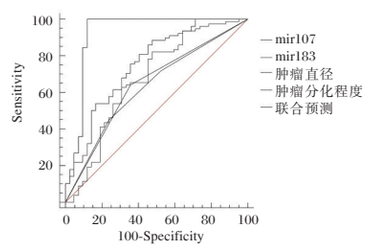


图2 早期胃癌患者预后的预测价值分析

表2 miR-107、miR-183、CEA诊断胃癌早期的ROC分析

项目	AUC	SE	95% CI	截断值	敏感度（%）	特异度（%）	约登指数	P值
miR-107	0.891	0.021	0.844~0.927	5.56	80.83	82.50	0.633	<0.001
miR-183	0.879	0.022	0.831~0.917	1.90	86.67	75.00	0.617	<0.001
CEA	0.895	0.021	0.850~0.931	6.14	80.00	71.67	0.658	<0.001
联合诊断	0.995	0.004	0.976~1.000		100.00	96.67	0.992	<0.001

表5　早期胃癌患者预后的预测价值分析

项目	*AUC*	*SE*	95% *CI*	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	*P* 值
miR-107	0.755	0.048	0.669~0.829	6.69	76.19	65.38	0.408	<0.001
miR-183	0.673	0.056	0.581~0.756	2.18	78.58	67.95	0.344	<0.001
肿瘤直径	0.642	0.046	0.549~0.727		64.29	64.10	0.284	<0.001
肿瘤分化程度	0.629	0.050	0.536~0.716		71.43	60.26	0.211	<0.001
联合预测	0.922	0.036	0.858~0.963		100.00	88.46	0.881	<0.001

3　讨论

miRNA参与约30%的基因表达调控，其异常表达可促进恶性肿瘤发展[8]。miR-107可调控肿瘤细胞生长、迁移及药物敏感性；miR-183具有原癌基因属性，在恶性肿瘤中高表达。本研究分析发现，早期胃癌患者中miR-107和miR-183表达水平显著高于对照组，与既往研究一致[9-10]。分析原因为：miR-107调节胃癌细胞的生长与迁移的途径有2条，一为通过调控靶向细胞Notch2，促进MMP-9的表达；二为通过对PCDH17进行负调控，促进上皮-间质转化[11]。而肿瘤增殖与迁移时miR-183表达水平的上调使得其靶基因LRIG1 mRNA的表达下降，进而抑制了LRIG1的表达，蛋白表达水平随之下降，癌基因与抑癌基因LRIG1水平失衡[12]。本研究还发现，miR-107和miR-183高表达是早期胃癌患者预后不良的危险因素，提示miR-107、miR-183可以成为预测早期胃癌患者预后的生物标志物，但对于其影响机制，暂不清楚，有待深入研究报道。而一项最近报道发现，过表达miR-107可显著增强多药耐药性细胞对氟尿嘧啶、阿霉素等化疗药物的敏感性，且肿瘤内注射miR-107前药能显著抑制裸鼠移植瘤的生长，这一研究则可能解释了本研究中“miR-107高表达患者预后不良”的机制（因其可能反映化疗耐药）[13]。此外，肿瘤直径≥3 cm和分化程度高也是预后不良的危险因素。而将miR-107、miR-183、肿瘤直径和分化程度联合预测预后的AUC值（0.922）显著高于任一指标单独预测。提示联合预测的有效性更高。

癌胚抗原（CEA）作为重要的肿瘤标志物，在早期胃癌患者中也呈高水平表达[14]。ROC分析显示，miR-107、miR-183与CEA三者联合诊断早期胃癌的曲线下面积（AUC）高达0.995高于单一指标值。提示联合诊断可为早期筛查提供有力参考。

综上所述，miR-107、miR-183和CEA在早期胃癌中均呈高表达，三者联合诊断效能优异。同时，miR-107和miR-183可作为判断预后的生物标志物。本研究存在样本量有限（单一中心）、随访时间较短及缺乏外部验证等局限性。未来计划扩大样本量、开展多中心研究、延长随访时间，并在独立样本（如细胞株）中进一步验证各指标的诊断和预后预测价值，以提高结果的代表性和可靠性。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.

[2] 程向东，余盼攀. 局部进展期胃癌围手术期治疗策略及关键问题探讨[J]. 中华消化外科杂志, 2025,24(4):468-473.

[3] 马亚辉，杨琪，朱洪波，等. C反应蛋白与前白蛋白比值在评估胃癌病人预后中的临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021,46(2):214-217,221.

[4] 苑素云，曹慧颖，郭冬，等. 内镜窄带成像联合醋酸及亚甲蓝染色在早期胃癌及癌前病变中的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2019,18(22):2447-2449.

[5] 杜鑫，付保芹，李晓静，等. 老年胃癌组织miR-183、miR-144-3p表达及其与预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(19):4677-4680.

[6] 张肖丽，张月晓，陈健，等. miR-107在胃癌中的表达及其对胃癌细胞生物学特性的影响[J]. 解剖学研究, 2020,42(1):32-37.

[7] 中国抗癌协会胃癌专业委员会，梁寒，徐惠绵. 2024版CACA胃癌整合诊治指南（精简版）[J]. 中国肿瘤临床, 2024,51(13):650-657.

[8] Seo SI, Yoon JH, Byun HJ, et al. HOTAIR induces methylation of PCDH10, a tumor suppressor gene, by regulating DNMT1 and sponging with miR-148b in gastric adenocarcinoma[J]. Yonsei Med J, 2021,62(2):118-128.

[9] 杨言通，智鹏柯，周博，等. miR-107、miR-33a-3p表达与胃癌临床病理特征及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023,38(1):29-32.

[10] 朱正峰，仇建玲，夏春军，等. 胃癌组织miR-144-3p、miR-183表达水平与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2021,24(12):1000-1002,1005.

[11] 张肖丽，张月晓，李萍，等. 胃癌组织中miR-107、AXIN2的表达及与预后的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021,37(7):798-802.

[12] 程勇，韩广森，顾焱晖，等. 微小RNA-183对胃癌细胞增殖和迁移的影响及其分子机制[J]. 中华实验外科杂志, 2020,37(3):405-407.

[13] Wang P, Zhou Y, Wang J, et al. miR-107 reverses the multidrug resistance of gastric cancer by targeting the CGA/EGFR/GATA2 positive feedback circuit[J]. J Biol Chem, 2024,300(8):107522.

[14] 郭博伟，殷晓霞，张凡. AFP、CEA、CA724、CA125联合胃蛋白酶原检测对早期胃癌的诊断价值[J]. 河北医药, 2024,46(5):709-712.

·论 著·

外周血Gal-1、ANGPTL8及Corin水平与妊娠期急性心力衰竭的相关性

刘红杰[1]* 张凯[1] 刘秋瑾[1] 侯丽超[1] 尚红磊[2]

［摘 要］ **目的** 探讨外周血半乳糖凝集素-1(Gal-1)、血管生成素样蛋白8(ANGPTL8)及利钠肽活化酶(Corin)水平与妊娠期急性心力衰竭(AHF)的相关性。**方法** 选取2021年9月至2024年9月郑州大学第三附属医院收治的妊娠期AHF患者100例为AHF组,同期产检的健康孕妇100例为对照组,比较两组Gal-1、ANGPTL8及Corin水平,基线资料,心脏功能指标,Spearman分析妊娠期AHF患者Gal-1、ANGPTL8、Corin与AHF的相关性。多因素分析妊娠期AHF患者的影响因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析Gal-1、ANGPTL8及Corin对妊娠期AHF的诊断价值。**结果** AHF组Gal-1、Corin低于对照组,ANGPTL8高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。AHF组左心室射血分数(LVEF)低于对照组,左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室重构指数(LVRI)、左心室舒张末期内径(LVEDD)高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。Spearman相关性分析显示,Gal-1、Corin与心率、心肌肌钙蛋白I(CTnI)、肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)、LVESV、LVRI、LVEDD呈负相关,与LVEF呈正相关,ANGPTL8与心率、CTnI、CK-MB、LVESV、LVRI、LVEDD呈正相关,与LVEF呈负相关(P<0.05)。Logistic回归分析结果显示,心率、CTnI、CK-MB、LVESV、LVRI、LVEDD、ANGPTL8是妊娠期AHF患者的危险因素,LVEF、Gal-1、Corin是妊娠期AHF患者的保护因素(P<0.05)。Gal-1、ANGPTL8及Corin联合检测诊断妊娠期AHF的曲线下面积(95%CI)、敏感度、特异度为0.975(0.957~0.992)、0.850、0.900。**结论** Gal-1、ANGPTL8、Corin可以作为妊娠期AHF的评估指标,其水平变化与AHF的发生密切相关。

［关键词］ 半乳糖凝集素-1; 血管生成素样蛋白8; 利钠肽活化酶; 妊娠; 急性心力衰竭

Correlation between peripheral blood Gal-1, ANGPTL8 and corin levels and acute heart failure during pregnancy

LIU Hongjie[1]*, ZHANG Kai[1], LIU Qiujin[1], HOU Lichao[1], SHANG Honglei[2]
(1. Adult Intensive Care Unit, 2. Medical Imaging Department, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To investigate the correlation between the levels of galectin-1 (Gal-1), angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8), and natriuretic peptide-activating enzyme (corin) in peripheral blood and acute heart failure (AHF) during pregnancy. **Methods** A total of 100 pregnant women with AHF admitted to the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2021 to September 2024 were selected as the AHF group, while 100 healthy pregnant women who underwent prenatal examinations during the same period were chosen as the control group. The levels of Gal-1, ANGPTL8, and corin, baseline data, and cardiac function indicators were compared between the two groups. Spearman's correlation was used to analyze the relationship between Gal-1, ANGPTL8, corin, and AHF in pregnant patients. Multivariate analysis was conducted to identify influencing factors in AHF AHF patients during pregnancy. A receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to evaluate the diagnostic value of Gal-1, ANGPTL8, and corin for AHF during pregnancy. **Results** Gal-1 and corin in the AHF group were lower than those in the control group, while ANGPTL8 was higher than that in the control group, these differences were statistically significant (P<0.05). The left ventricular ejection fraction (LVEF) in the AHF group was lower than that in the control group, while the left ventricu-

基金项目:河南省科技发展计划(2221012310596)
作者单位:1.郑州大学第三附属医院成人重症监护室,河南,郑州 450000
2.郑州大学第三附属医院医学影像科,河南,郑州 450000
*通信作者:刘红杰, E-mail:doctorzzuliu@163.com

lar end-systolic volume (LVESV), left ventricular remodeling index (LVRI), and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were higher than those in the control group, and these differences were also statistically significant (P<0.05). Spearman correlation analysis showed that Gal-1 and corin were negatively correlated with heart rate, cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), LVESV, LVRI, and LVEDD, and positively correlated with LVEF. ANGPTL8 was positively correlated with heart rate, cTnI, CK-MB, LVESV, LVRI, and LVEDD, and negatively correlated with LVEF (P<0.05). The results of logistic regression analysis indicated that heart rate, cTnI, CK-MB, LVESV, LVRI, LVEDD, and ANGPTL8 were risk factors for AHF patients during pregnancy, while LVEF, Gal-1, and corin were protective factors for AHF patients during pregnancy (P<0.05). The area under the curve (95%CI), sensitivity, and specificity of combined detection of Gal-1, ANGPTL8, and corin in the diagnosis of AHF during pregnancy were 0.975 (0.957~0.992), 0.850 and 0.900, respectively. **Conclusion**　Gal-1, ANGPTL8, and corin can be used as assessment indicators of AHF during pregnancy, as changes in their levels are closely related to the occurrence of AHF.

[**KEY WORDS**]　Galectin-1; Angiopoietin-like protein 8; Natriuretic peptide-activating enzyme; Pregnancy; Acute heart failure

急性心力衰竭(Acute heart failure,AHF)是指急性发生或快速加重的心功能异常,造成心肌收缩力减弱,导致心排血量迅速下降,引发心源性休克的综合征,也是孕妇严重心脏并发症之一[1-2]。因此,寻找能早期识别妊娠期AHF的生物标志物对保障母婴生命安全具有重要意义。半乳糖凝集素-1(Galectin-1,Gal-1)是β-半乳糖特异性结合蛋白,能参与炎症反应,促进血管生成,调控细胞黏附等[3]。王军文等[4]研究显示,妊娠合并心脏病患者Gal-1低于健康孕妇,与心功能下降有关。血管生成素样蛋白8(Angiopoietin-like protein 8,ANGPTL8)在糖脂代谢和炎症反应中发挥重要作用,妊娠期间其水平升高,与妊娠期代谢紊乱相关[5]。利钠肽活化酶(Corin)是跨膜蛋白酶,可激活心纳素,调节心脏功能和血压,还能抑制肾素-血管紧张素系统,在防止妊娠高血压等中有重要意义[6]。尹清珂等[7]研究显示,慢性心力衰竭患者Corin高于健康体检志愿者,与心功能存在明显相关性。本研究旨在探讨外周血Gal-1、ANGPTL8及Corin水平与妊娠期AHF的相关性,为妊娠期AHF的早期诊断及疾病治疗提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2021年9月至2024年9月郑州大学第三附属医院收治的妊娠期AHF患者100例为AHF组,同期产检的健康孕妇100例为对照组。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》[8]中AHF的诊断标准;②临床资料完整,认知功能、交流能力正常;③患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并妊娠前心力衰竭、妊娠期甲状腺疾病;②合并严重自身免疫性疾病、内分泌系统疾病;③合并恶性肿瘤、肝肺等重要器官严重功能障碍。本研究经郑州大学第三附属医院伦理委员会审批通过。

1.2　方法

1.2.1　基线资料收集

查询电子病历系统收集患者年龄、血肌酐(Serum creatinine,Scr)、体质量指数(Body mass index,BMI)、总胆固醇(Total cholesterol,TC)、孕周、心率、心肌肌钙蛋白I(Cardiac troponin I,CTnI)、既往子宫手术史、甘油三酯(Triglyceride,TG)、肌酸激酶同工酶MB(Creatine kinase isoenzymes MB,CK-MB)等资料。

1.2.2　外周血Gal-1、ANGPTL8及Corin水平检测

入院24 h内采集患者4 mL空腹静脉血,以3 000 r/min的转速离心10 min(离心半径8 cm)分离上层血清液,置于−80℃冰箱中,6 h内采用酶联免疫吸附试验检测外周血Gal-1、ANGPTL8、Corin水平。所有操作均严格参考试剂盒说明书进行。

1.2.3　心脏功能指标检测

入院24 h内使用心血管彩色超声诊断仪(型号:GE Vivid E9)检测患者左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction,LVEF)、左心室收缩末期容积(Left ventricular end-systolic volume,LVESV)、左心室重构指数(Left ventricular remodeling index,LVRI)、左心室舒张末期内径(Left ventricular end-diastolic dimension,LVEDD)。

1.3　统计学方法

用SPSS 23.0进行数据分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,执行t检验,计数资料采用n(%)表示,行χ^2检验。相关性分析采用Spearman相关性系数。采用多因素Logistic回归分析影响妊娠期AHF患者的因素,先进行变量的多重共线性检验,再分别进行单因素及多因素回归。绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC)分析Gal-1、ANGPTL8及Corin对妊娠期AHF的诊断价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组Gal-1、ANGPTL8、Corin比较

AHF组Gal-1、Corin低于对照组,ANGPTL8高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2　两组基线资料比较

两组年龄、Scr、BMI、TC、孕周、既往子宫手术史、TG比较差异无统计学意义(P>0.05),AHF组CTnI、心率、CK-MB高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 两组Gal-1、ANGPTL8、Corin比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Gal-1（ng/mL）	ANGPTL8（ng/L）	Corin（ng/L）
AHF组	100	10.51±2.25	1128.14±243.28	443.93±92.57
对照组	100	13.67±2.34	654.76±157.32	638.21±104.29
t值		9.734	16.340	13.932
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组基线资料比较［（$\bar{x}\pm s$），n（%）］

项目		AHF组（n=100）	对照组（n=100）	t/χ^2值	P值
年龄（岁）		30.41±5.37	29.36±5.33	1.388	0.167
BMI（kg/m^2）		23.86±1.18	24.12±1.25	1.513	0.132
孕周（周）		37.79±1.31	38.11±1.36	1.695	0.092
既往子宫手术史（例）	有	22（22.00）	17（17.00）	0.796	0.372
	无	78（78.00）	83（83.00）		
心率（次/min）		93.25±5.08	85.12±4.63	11.828	<0.001
Scr（μmol /L）		69.33±8.54	70.16±8.58	0.686	0.494
TG（mmoL/L）		1.21±0.79	1.15±0.72	0.561	0.575
TC（mmoL/L）		3.47±0.61	3.53±0.64	0.679	0.498
CTnI（ng/mL）		0.28±0.10	0.09±0.04	17.641	<0.001
CK-MB（U/L）		68.35±24.61	13.29±5.17	21.895	<0.001

2.3 两组心脏功能指标比较

AHF组LVEF低于对照组，LVESV、LVRI、LVEDD高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3 两组心脏功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LVEF（%）	LVESV（mL）	LVRI（g/mL）	LVEDD（mm）
AHF组	100	43.38±5.42	54.62±5.31	1.56±0.15	57.53±5.94
对照组	100	59.73±6.24	36.84±4.40	1.22±0.14	44.39±4.12
t值		19.782	25.783	16.571	18.177
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 外周血Gal-1、ANGPTL8、Corin水平与AHF的相关性分析

Spearman相关性分析显示，Gal-1、Corin与CTnI、心率、CK-MB、LVESV、LVRI、LVEDD呈负相关，与LVEF呈正相关，ANGPTL8与CTnI、心率、CK-MB、LVESV、LVRI、LVEDD呈正相关，与LVEF呈负相关（P<0.05）。见表4。

表4 外周血Gal-1、ANGPTL8、Corin水平与AHF的相关性分析

项目	Gal-1		ANGPTL8		Corin	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
心率	−0.365	<0.001	0.476	<0.001	−0.439	<0.001
CTnI	−0.449	<0.001	0.644	<0.001	−0.605	<0.001
CK-MB	−0.493	<0.001	0.689	<0.001	−0.625	<0.001
LVEF	0.451	<0.001	−0.644	<0.001	0.588	<0.001
LVESV	−0.444	<0.001	0.675	<0.001	−0.628	<0.001
LVRI	−0.445	<0.001	0.569	<0.001	−0.541	<0.001
LVEDD	−0.457	<0.001	0.552	<0.001	−0.598	<0.001

2.5 影响妊娠期AHF患者的多因素分析

多重共线性检验显示各变量方差膨胀因子（Variance inflation factor，VIF）值<5，变量之间不存在多重共线性。以发生AHF为因变量（是=1，否=0），以CTnI、心率、CK-MB、LVEF、LVESV、LVRI、LVEDD、Gal-1、ANGPTL8、Corin为自变量进行Logistic回归分析，结果显示，CTnI、心率、CK-MB、LVESV、LVRI、LVEDD、ANGPTL8是妊娠期AHF患者的危险因素，LVEF、Gal-1、Corin是妊娠期AHF患者的保护因素（P<0.05）。见表5。

表5 影响妊娠期AHF患者的多因素分析

变量	赋值	β值	SE值	$Wald\ \chi^2$值	OR值	95% CI	P值
心率	连续变量	1.083	0.349	9.630	2.954	1.490~5.854	0.002
CTnI	连续变量	1.174	0.356	10.875	3.235	1.610~6.500	0.001
CK-MB	连续变量	1.221	0.363	11.314	3.391	1.664~6.907	0.001
LVEF	连续变量	−1.182	0.342	11.945	0.308	0.157~0.599	0.001
LVESV	连续变量	1.285	0.368	12.193	3.615	1.757~7.436	<0.001
LVRI	连续变量	1.217	0.360	11.428	3.377	1.668~6.839	0.001
LVEDD	连续变量	1.176	0.339	12.034	3.241	1.668~6.299	0.001
Gal-1	连续变量	−0.944	0.297	10.103	0.389	0.217~0.696	0.001
ANGPTL8	连续变量	1.195	0.354	11.395	3.304	1.651~6.612	0.001
Corin	连续变量	−1.162	0.361	10.361	0.313	0.154~0.635	0.001

2.6 Gal-1、ANGPTL8及Corin对妊娠期AHF的诊断价值

ROC曲线显示，Gal-1、ANGPTL8及Corin以及三者联合检测的曲线下面积（Area under curve，AUC）（95%CI）［分别为0.750（0.684~0.817）、0.906（0.864~0.949）、0.874（0.826~0.921）以及0.975（0.957~0.992）］，且三者联合检测较单一指标检测的特异度、敏感度更好（P<0.05）。见表6、图1。

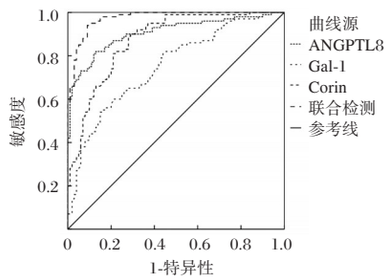


图1 Gal-1、ANGPTL8及Corin对妊娠期AHF的诊断价值

3 讨论

妊娠期AHF患者临床表现为心率加快、胸闷、不能平卧等症状。然而，部分健康孕妇在妊娠中晚期也可能会出现心功能下降，表现出相似症状，使得临床对妊娠期AHF患者的

表6 Gal-1、ANGPTL8及Corin对妊娠期AHF的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P值
Gal-1	11.136（ng/mL）	0.750	0.684~0.817	0.600	0.790	0.390	<0.001
ANGPTL8	845.265（ng/L）	0.906	0.864~0.949	0.820	0.870	0.690	<0.001
Corin	588.235（ng/L）	0.874	0.826~0.921	0.900	0.710	0.610	<0.001
联合检测		0.975	0.957~0.992	0.950	0.900	0.850	<0.001

早期识别效能下降[9]。因此，早期精准识别AHF对于改善患者及胎儿的妊娠结局具有重要意义。本研究通过检测妊娠期AHF患者外周血中Gal-1、ANGPTL8及Corin水平，探讨其与妊娠期AHF的相关性。

Gal-1能上调活化T淋巴细胞等的表达，减少促炎细胞介质生成，提高调节性T细胞增殖功能，减弱抗原递呈细胞活性，还可激活血管内皮生长因子受体2通路，促进血管生成[10-11]。Gal-1通过磷酸化修饰蛋白激酶B等，可抑制缺氧心肌细胞程序性死亡，还能调控L型钙离子通道CaV1.2选择性剪接异构体，抑制心肌组织重构[4]。本研究结果显示，AHF组Gal-1低于对照组，分析原因患者常伴随强烈的炎症反应，易抑制Gal-1表达，且由于血容量增加等血流动力学改变，导致患者心脏和全身组织的缺氧，降低Gal-1水平，进而减弱Gal-1抵抗炎症反应、保护心肌细胞的作用。ANGPTLs是与血管生成素结构相似的蛋白家族，可有效促进血管形成，在炎性反应、糖脂代谢等中具有重要作用[12]。ANGPTL8不仅可调节糖脂代谢，还能增强炎症细胞活性和促进炎性因子分泌，参与炎症反应调控[13]。本研究结果显示，AHF组ANGPTL8高于对照组，表明患者ANGPTL8呈高表达，其可能通过减弱脂蛋白脂酶活性，升高循环甘油三酯水平，不仅破坏脂代谢稳态，还促进脂质在心肌细胞沉积，易诱发脂毒性心肌损伤，此外可能阻碍外周组织胰岛素信号转导，及拮抗胰岛素受体底物1磷酸化，引发或加重胰岛素抵抗，导致糖脂代谢紊乱与心肌能量供应不足，加重血流再灌注损伤，通过激活核因子κB等信号通路，加剧炎症反应，导致血管内皮功能障碍，血流动力学改变，加重心脏的负担[14]。Logistic回归显示ANGPTL8的OR值高于传统心肌损伤标志物CK-MB，表明ANGPTL8与妊娠期AHF具有较高的关联性，有助于识别高风险患者，为早期诊断和干预提供依据。Corin可促进心钠素原、脑钠素原转化为心钠素、脑钠素，调节心脏功能，还能维持体液平衡和血压稳定，在改善心力衰竭等中具有积极作用[15-16]。本研究结果显示，AHF组Corin低于对照组，分析原因患者在AHF状态下，心脏功能受损，体液潴留增加，会减弱Corin活性，影响心钠素原、脑钠素原活化，导致心肌肥大和纤维化，对心肌细胞的保护减弱，还可能由于Corin降低，无法有效抑制机体炎症反应，加剧AHF[17]。本研究结果显示，Gal-1、ANGPTL8及Corin联合检测的AUC值高于单一指标检测的，表明Gal-1、ANGPTL8及Corin联合检测可相互取长补短，更有效地评估妊娠期AHF病理过程和生理情况，提高诊断的特异度、敏感度及准确性。

综上所述，妊娠期AHF患者Gal-1、Corin降低，ANGPTL8升高，三者可作为妊娠期AHF的预测指标，在指导妊娠期AHF的预防、治疗中具有良好的应用价值。本研究存在以下局限性：首先，本研究在单中心进行、样本量较少，可能存在选择偏倚，导致结果准确性不足；其次，本研究缺乏非妊娠女性或非妊娠AHF患者的对照，无法区分指标变化是妊娠相关还是AHF本身导致。后续研究将在多中心、扩大样本量进行，并增加非妊娠女性或非妊娠AHF患者作为对照，以提高结果的可靠性。

参考文献

[1] 刘淑琴，张柳，赵婉婷，等. 智能运动联合心脏康复对急性心力衰竭及Nrf2/NF-κB mRNA表达的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志，2025，17(3)：458-461.

[2] 罗锐，邱朝霞，林瑞慧. 阿托伐他汀联合左西孟旦对急性心肌梗死合并心力衰竭的疗效[J]. 西北药学杂志，2022，37(5)：121-125.

[3] Sotoudeheian MJ，Mirahmadi SM，Pirhayati M，et al. Understanding the Role of Galectin-1 in Heart Failure：A Comprehensive Narrative Review[J].Curr Cardiol Rev，2024，20(1)：E080124225321.

[4] 王军文，刘萨，陈卫. 妊娠合并心脏病患者血清Gal-1、Gal-3、Gal-9与心功能分级和妊娠结局的关系[J]. 生殖医学杂志，2024，33(6)：749-756.

[5] Jiao X，Yu H，Du Z，et al. Vascular smooth muscle cells specific deletion of angiopoietin-like protein 8 prevents angiotensin II-promoted hypertension and cardiovascular hypertrophy [J]. Cardiovasc Res，2023，119(9)：1856-1868.

[6] Dong N，Niu Y，Chen Y，et al. Function and regulation of corin in physiology and disease[J].Biochem Soc Trans，2020，48(5)：1905-1916.

[7] 尹清珂，刘杨. 慢性心力衰竭患者血清RBP4、Corin、NT-proBNP水平及与心功能的相关性分析[J]. 中国卫生工程学，2024，23(06)：783-785.

[8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46(10)：760-789.

[9] 张亚杰，郑云燕. 心电图ST-T改变对妊娠中晚期心力衰竭孕妇的预测价值分析[J]. 安徽医药，2020，24(12)：2516-2519.

[10] An Y，Xu S，Liu Y，et al. Role of Galectins in the Liver Diseases：A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Front Med (Lausanne)，2021，8：744518.

[11] 李艳晓，耿爱芝，吕艳茹. 联合检测Gal-1、LOXL2对宫颈癌根治术后复发转移的预测价值[J]. 中国现代医学杂志，2025，35(8)：18-23.

[12] Sylvers-Davie KL，Davies BSJ. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3，ANGPTL4，and ANGPTL8[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2021，321(4)：E493-E508.

[13] Hu L，Wei J，Zhang Y，et al. ANGPTL8 is a negative regulator in pathological cardiac hypertrophy [J]. Cell Death Dis，2022，13(7)：621.

[14] 杨彦杰，李聪，段丽军，等. 血浆ANGPTL3、ANGPTL8与ACS合并T2DM患者冠状动脉病变程度及PCI术后主要不良心血管事件的关系[J]. 疑难病杂志，2025，24(3)：257-262+273.

[15] Zhang X，Gu X，Zhang Y，et al. Corin：A Key Mediator in Sodium Homeostasis，Vascular Remodeling，and Heart Failure [J]. Biology(Basel)，2022，11(5)：717.

[16] 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.

[17] 李强，陆士娟，黄康，等. 慢性心力衰竭患者利钠肽活化酶、心钠素水平与病情严重程度及预后的关系[J]. 临床和实验医学杂志，2022，21(12)：1258-1262.

·论 著·

达格列净与诺欣妥联用对非糖尿病急性心梗冠脉介入后心功能及NT-proBNP、MMP-9的影响

解云博[1] 谷燕敏[1*] 张翠静[2] 刘学英[1]

［摘 要］ **目的** 探讨达格列净与诺欣妥联用对非糖尿病急性心梗（AMI）冠脉介入（PCI）后心功能及N末端脑钠肽前体（NT-proBNP）、基质金属蛋白酶9（MMP-9）的影响。**方法** 选取2022年1月至2024年11月于张家口市第一医院确诊的108例非糖尿病AMI患者，随机数字表法分为观察组和对照组，每组54例，均行冠脉介入（PCI）术。术后对照组予以诺欣妥治疗，观察组予以达格列净联合诺欣妥治疗，均持续干预3月。观察两组患者治疗前（PCI术前）、治疗后（用药周期结束后）心功能［左室收缩末期内径（LVESD）、左室舒张末期内径（LVEDD）、左室射血分数（LVEF）］、实验室指标［超敏C反应蛋白（hs-CRP）、NT-proBNP、MMP-9］水平。记录两组治疗期间药物不良反应及短期（PCI术后3个月）心血管不良事件（MACE）发生率。**结果** 治疗后，观察组LVESD、LVEDD均低于对照组，LVEF、6MWD高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），观察组hs-CRP、NT-proBNP、MMP-9水平均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。观察组短期MACE发生率低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 达格列净与诺欣妥联合应用可有效改善非糖尿病AMI冠脉介入术后患者心功能，下调hs-CRP、NT-proBNP、MMP-9水平，降低短期MACE发生率，且具安全性。

［关键词］ 达格列净；诺欣妥；非糖尿病急性心梗；冠脉介入术；心功能；N末端脑钠肽前体；基质金属蛋白酶9

Effects of dapagliflozin combined with entresto on cardiac function, NT-proBNP and MMP-9 in non-diabetic acute myocardial infarction after coronary intervention

XIE Yunbo[1], GU Yanmin[1*], ZHANG Cuijing[2], LIU Xueying[1]
(1. Department of Cardiology, 2. Department of Clinical Nutrition Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075041)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the effects of dapagliflozin combined with entresto on cardiac function, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in non-diabetic acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 108 patients with non-diabetic AMI undergoing PCI in Zhangjiakou First Hospital were enrolled between January 2022 and November 2024. According to random number table method, they were divided into observation group (dapagliflozin combined with entresto) and control group (entresto), 54 cases in each group. All were continuously intervened for 3 months. The cardiac function indexes [left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF)] and laboratory indexes [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), NT-proBNP, MMP-9] in the two groups were observed before treatment (before PCI) and after treatment (after the end of medication cycle). The incidence of adverse drug reactions during treatment and short-term (3 months after PCI) major adverse cardiovascular events (MACE) was recorded. **Results** After treatment, LVESD and LVEDD in observation group were lower than those in control group, while LVEF and 6MWD were higher than those in control group, the

基金项目：河北省医学科学研究课题（20241648）
作者单位：1. 张家口市第一医院心内三科，河北，张家口 075041
2. 张家口市第一医院临床营养科，河北，张家口 075041
*通信作者：谷燕敏，E-mail：15231386610@163.com

difference was statistically significant (P<0.05). The levels of hs-CRP, NT-proBNP and MMP-9 in observation group were lower than those in control group, the difference was statistically significant (P<0.05). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). The incidence of short-term MACE in observation group was lower than that in control group, the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion**　Dapagliflozin combined with entresto can effectively improve cardiac function, down-regulate levels of hs-CRP, NT-proBNP and MMP-9, and reduce the incidence of short-term MACE in patients with non-diabetic AMI after PCI, which has certain safety.

[**KEY WORDS**]　Dapagliflozin; Entresto; Non-diabetic acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Cardiac function; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Matrix metalloproteinase-9

近年来，因不良生活和工作习惯引发AMI的非糖尿病的中青年人群增多，需加强关注。冠脉介入（percutaneous coronary intervention，PCI）术是治疗AMI的首选治疗方案[1]。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI）是PCI术后常用药物，具有促进心脏恢复的作用。其中，诺欣妥是ARNI中逆转心脏重构、维持心肌灌注作用最优的药物，但单用疗效仍受限[2]。既往研究指出，非糖尿病AMI患者仍需关注血糖控制[3]。达格列净作为新型钠-葡萄糖共转运蛋白2（sodium-dependent glucose transporters 2，SGLT2）抑制剂，在降糖、调节心肌功能方面具有显著效果，成为心衰治疗新成员[4]。故本研究设计前瞻性研究，观察达格列与诺欣妥联用对非糖尿病AMI患者的疗效，报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

本研究病例选取时间为2022年1月至2024年11月，均来源于张家口市第一医院确诊的108例非糖尿病AMI患者。纳入标准：①年龄>18岁；②符合AMI诊断标准[5]；③满足PCI术适应症，行急诊PCI术且手术成功；④PCI术后左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）<50%；⑤PCI术后有心衰症状，Killip心功能分级Ⅱ~Ⅳ级。排除标准：①合并糖尿病；②合并肝肾功能严重异常；③本研究药物禁忌者；④合并先天性心脏疾病或本次AMI前存在心脏疾病；⑤血液系统障碍；⑥合并恶性肿瘤；⑦合并急性感染；⑧合并脑梗死或脑出血。剔除和脱落标准：①中途退出；②失访；③临床数据缺失；④未按医嘱坚持服药。108例患者采用随机数字表法分为两组，观察组（单纯诺欣妥治疗）和对照组（达格列净联合诺欣妥治疗）每组各54例，两组基线资料比较差异均无统计学意义（P>0.05），见表1。本研究经张家口市第一医院伦理部门审批（批号：2021-KY-011），并获得患者及家属知情同意。

表1　两组基线资料比较［($\bar{x}\pm s$)，n(%)］

临床特征	观察组（n=54）	对照组（n=54）	t/χ^2值	P值
年龄（岁）	56.98±8.14	57.15±9.23	0.102	0.919
性别				
男	34(62.96)	36(66.67)	0.162	0.687
女	20(37.04)	18(33.33)		
体质量指数（kg·m^{-2}）	21.57±0.31	21.54±0.43	0.416	0.678
Killip心功能分级				
Ⅱ级	15(27.78)	18(33.33)	0.428	0.807
Ⅲ级	23(42.59)	22(40.74)		
Ⅳ级	16(29.63)	14(25.93)		
合并症				
高血压	22(40.74)	16(29.63)	1.462	0.227
高血脂	21(38.89)	17(31.48)	0.650	0.420
吸烟史	29(53.70)	27(50.00)	0.148	0.700
发病至入院时间（h）	1.68±0.21	1.69±0.34	0.184	0.854
血管狭窄百分比（%）	74.96±2.47	75.12±3.19	0.291	0.771
狭窄最小直径（mm）	1.42±0.12	1.46±0.14	1.594	0.114
病变长度（mm）	15.28±1.15	15.39±1.18	0.491	0.625
病变部位				
左前降支	18(33.33)	21(38.89)	0.363	0.834
左回旋支	14(25.93)	13(24.07)		
右冠状动脉	22(40.74)	20(37.04)		
支架个数（个）	1.61±0.48	1.63±0.51	0.210	0.834
支架长度（mm）	20.93±2.69	20.51±2.71	0.808	0.421
支架直径（mm）	2.89±0.34	3.01±0.52	1.419	0.159

1.2　方法

两组患者均行急诊PCI术，均由同一急诊团队完成。术前均予以负荷剂量拜阿司匹林300 mg嚼服，术中均予以肝素钠注射液60 U/kg，术后常规呼吸支持，拜阿司匹林100 mg/d、氯吡格雷75 mg/d口服，低分子肝素抗凝。指导合理饮食，控制出入量。

对照组在以上基础上加用诺欣妥，用法为初始剂量50 mg/次，2次/d，每2周根据患者心功能耐受情况进行剂量调整，每次加50 mg，最高剂量为200 mg/次。诺欣妥为新加坡Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private Ltd生产，规格为100 mg/片，国药准字为HJ2017363。

观察组患者在对照组的基础上联用达格列净，用法为每次10 mg口服，每天1次。达格列净片为江苏豪森药业集团有限公司生产，规格为10 mg/片，国药准字H20233761。

两组均持续干预3月。

1.3　观察指标

1.3.1　心功能

于治疗前（PCI术前）、治疗后（用药周期结束后）分别利用心脏彩色超声对两组患者心功能进行评估，记录左室收缩末期内径（LVESD）、左室舒张末期内径（LVEDD）、LVEF。

1.3.2 实验室指标

于治疗前、治疗后分别抽取患者清晨空腹静脉血样本3 mL，在转速3 500 r/min、离心半径8 cm的条件下离心10 min后，分离血浆和血清，采用全自动生化分析仪检测血浆超敏C反应蛋白（high sensitive C-reactive protein，hs-CRP）、N末端脑钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP），采用酶联吸附法检测基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9），试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司，严格按照说明书进行检验操作。

1.3.3 不良反应发生率

记录两组患者治疗期间不良反应发生率，包括低血压、肾功能不全、血管性水肿、尿路感染等。

1.3.4 短期心血管不良事件（major adverse cardiovascular events，MACE）发生率

记录2组患者治疗期间，即PCI术后3月内心衰再入院、再次心肌梗死、心绞痛、卒中、死亡等MCAE发生率。

1.4 统计学处理

使用SPSS 28.00软件对数据进行统计学分析，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数资料以n（%）表示，采用χ^2检验或*Fisher*精确概率检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心功能比较

治疗后，两组LVEF均上升，LVEDD、LVESD均下降，且观察组LVEF高于对照组，LVEDD、LVESD低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.2 两组实验室指标比较

治疗后，两组hs-CRP、NT-proBNP、MMP-9水平均下降，且观察组以上指标水平均低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

2.3 两组不良反应发生率比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表4。

2.4 两组短期MACE发生率比较

观察组短期MACE发生率低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表5。

表2 两组心功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LVEF（%）		LVEDD（mm）		LVESD（mm）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	41.87±3.43	54.61±4.57[a]	61.92±4.62	51.34±2.79[a]	54.91±4.74	46.24±3.89[a]
对照组	54	41.92±3.27	51.32±3.43[a]	61.86±4.35	52.87±3.64[a]	54.89±5.81	49.87±5.09[a]
t值		0.078	4.231	0.069	2.451	0.020	4.164
P值		0.938	<0.001	0.945	0.016	0.984	<0.001

注：[a]与同组治疗前比较，P<0.05。

表3 两组实验室指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	hs-CRP（mg/L）		NT-proBNP（pg/mL）		MMP-9（ng/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	4.74±1.03	2.27±0.35[a]	1854.29±387.43	1318.37±253.49[a]	116.86±11.14	62.85±5.74[a]
对照组	54	4.95±0.94	2.89±0.24[a]	1847.95±426.17	1497.72±317.52[a]	117.14±10.27	68.24±4.25[a]
t值		1.107	10.736	0.081	3.244	0.136	5.546
P值		0.271	<0.001	0.936	0.002	0.892	<0.001

注：[a]与同组治疗前比较，P<0.05。

表4 两组不良反应发生率比较［n（%）］

组别	n	低血压	肾功能不全	血管性水肿	尿路感染	总不良反应发生
观察组	54	2	1	0	0	4（5.56）
对照组	54	2	3	0	0	5（7.41）
χ^2						–
P/Fisher P值						1.000

表5 两组短期MACE发生率比较［n（%）］

组别	n	心衰再入院	再次心肌梗死	心绞痛	卒中	死亡	总MACE发生率（%）
观察组	54	2	0	2	1	0	5（9.26）
对照组	54	6	1	5	1	0	13（24.07）
χ^2值							4.267
P值							0.039

3　讨论

AMI作为严重威胁人类生命健康的心血管急症，近年来在非糖尿病人群中的发病率呈显著上升趋势，且患者年龄趋于年轻化。PCI术虽能快速恢复心肌血流灌注，但术后心功能不全及心室重构仍是影响患者预后的关键问题。诺欣妥作为ARNI，在逆转心脏重构、改善心功能方面的疗效已获临床认可，但其单药治疗的效果仍存在一定局限性。达格列净作为SGLT2抑制剂，除降糖作用外，其在心脏功能保护的应用价值备受临床关注。本研究结果显示，两组LVEF上升，LVEDD、LVESD下降，提示非糖尿病AMI患者PCI术后经积极有效的干预，心脏结构均可有效得到重塑，促进心功能恢复。而结果发现，较对照组比较，观察组患者的LVEF更高，而LVEDD、LVESD更低，提示联用达格列净较单一诺欣妥治疗对改善患者心脏结构、抑制心室重构中更具优势。分析其原因可能是，诺欣妥可通过抑制脑啡肽酶升高利钠肽水平，发挥利钠、利尿、扩血管作用；同时；诺欣妥可阻断血管紧张素Ⅱ受体，抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活，从而减轻心脏负荷、抑制心肌纤维化[6]。而达格列净可有效通过抑制SGLT2蛋白减少肾脏葡萄糖重吸收，减少水钠潴留，降低心脏前后负荷，改善心肌代谢机制，抑制心室重构[7]，两者联用或具协同作用，进一步抑制心室重构，促进心脏结构重塑。既往苏鹏等[8]研究提示，达格列净联合诺欣妥联用更能提高非糖尿病AMI患者心功能。

既往研究指出，高hs-CRP预示着更高的MACE风险[9]。本研究结果显示，在治疗后，观察组hs-CRP的下调幅度更甚。分析其原因可能是，诺欣妥对RAAS的抑制作用可间接减少炎症因子的释放[10]，而达格列净通过改善内皮功能、抑制氧化应激，进一步减轻炎症损伤[11]。既往也有研究指出，达格列净联合ARNI可有效进一步降低炎症反应[12]。NT-proBNP是心衰检测的敏感性标志物；MMP-9则是反映心室重构的重要指标，两指标均与AMI预后相关。本研究结果显示，观察组治疗后NT-proBNP、MMP-9水平更低，可能与心脏负荷降低有关，提示达格列净与诺欣妥联用可有效进一步抑制心肌炎性损伤、减轻心脏负荷、延缓心室重构。既往也有研究指出，达格列净联合诺欣妥降低NT-proBNP水平的有效性[13]。本文结果显示，两组不良反应发生率无显著差异，说明达格列净的联用不会增加不良反应的风险。且从数据上看，观察组肾功能不全发生率稍低于对照组，可能与达格列净可通过降低炎症因子水平，减轻肾脏炎性损伤和纤维化，改善肾血流动力学，对肾脏起到保护作用有关。既往动物研究也指出，达格列净具有肾脏保护作用[14]。在短期MACE发生率中，结果显示联合治疗可有效降低心衰再入院、再次心肌梗死等不良事件的发生风险，进一步证实联合治疗方案在改善患者临床预后方面的优势，可能与其更全面地抑制心室重构、改善心功能及减轻炎症反应密切相关。

综上所述，达格列净与诺欣妥联合应用可有效改善非糖尿病AMI冠脉介入术后患者心功能，下调hs-CRP、NT-proBNP、MMP-9水平，降低短期MACE发生率，且具安全性。

参考文献

[1] Groenland FTW, Neleman T, Kakar H, et al. Intravascular ultrasound-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2022, 353:35-42.

[2] Luo P, Ao W, Ren Y, et al. Enhancing ventricular remodeling and cardiac function in post-acute myocardial infarction with sacubitril/valsartan[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(10): 5865-5879.

[3] Ritsinger V, Hagström E, Lagerqvist B, et al. Admission Glucose Levels and Associated Risk for Heart Failure After Myocardial Infarction in Patients Without Diabetes[J]. J Am Heart Assoc, 202, 10(22):e022667.

[4] Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(14):1295-1306.

[5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.

[6] Ye F, Li H, Chen X, et al. Efficacy and safety of sacubitril valsartan in treating heart failure with midrange ejection fraction after acute myocardial infarction in diabetic patients[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(5):e28729.

[7] 徐孟丹，向虹，高晓龙，等. 达格列净对射血分数轻度下降性心力衰竭患者心脏结构及功能的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2024,45(11):95-102.

[8] 苏鹏，杨秀丽. 达格列净联合诺欣妥对非糖尿病急性心肌梗死患者急诊PCI术后心力衰竭的疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023,15(8):970-973.

[9] Reddy KSS, Varadaraj P, Nallusamy G, et al. Correlation Between Hemoglobin A1c (HbA1c) and High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) in Myocardial Infarction Patients and Their Six-Month Mortality Follow-Up[J]. Cureus, 2024, 16(8):e67070.

[10] 陈乔，胡艳辉，黄俐，等. 诺欣妥治疗急性心梗合并心力衰竭患者的效果及康复情况分析[J]. 西部医学, 2022,34(3):386-390, 395.

[11] 刘侃玲，张瑶. 达格列净早期使用对老年急性心肌梗死后心力衰竭患者急性期心功能及炎症因子的影响[J]. 中国临床研究, 2023,36(10):1518-1523.

[12] 徐凤，梁有峰，冯俊，等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭的疗效及对血清sST2、Hcy和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024,44(10):2305-2308.

[13] 刘红岗，周大维. 达格列净联合诺欣妥对急性心肌梗死患者急诊介入治疗后心力衰竭的疗效观察[J]. 贵州医药, 2024, 48(2):233-234.

[14] 李雨婷，林钞，王克邪. 达格列净对慢性肾脏病大鼠的肾脏保护作用及对炎症细胞因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2024,33(17):2379-2383.

·论 著·

铁代谢及氧化应激指标在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值

马琴[1] 张菁菁[1] 王萍和[1] 祖二梅[1] 王顺[2*]

［摘 要］ **目的** 探究铁代谢及氧化应激指标在糖尿病早期肾损伤诊断中的价值。**方法** 将2022年1月至2025年1月于新疆医科大学第一附属医院就诊的110例糖尿病患者为研究对象，依据其是否伴早期肾损伤分为早期肾损伤组（*n*=47）和无早期肾损伤组（*n*=63）。测定所有研究对象的铁代谢相关指标［铁蛋白（SF）、转铁蛋白饱和度（TS）、转铁蛋白（TRF）］和氧化应激相关指标［超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、晚期蛋白氧化产物（AOPP）］水平。以Spearman相关分析SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP水平与糖尿病早期肾损伤的相关性，以受试者特征工作（ROC）曲线分析铁代谢相关指标联合氧化应激相关指标对糖尿病患者早期肾损伤的评估价值。**结果** 早期肾损伤组的SF、TS、SOD、MDA、AOPP水平高于无早期肾损伤组，TRF水平低于无早期肾损伤组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。相关性分析显示，SF、TS、SOD、MDA、AOPP水平与糖尿病早期肾损伤呈正相关，TRF水平与糖尿病早期肾损伤呈负相关（*P*<0.05）。ROC曲线显示，SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP联合评估糖尿病早期肾损伤的曲线下面积（AUC）为0.969，优于各指标单独评估（*P*<0.05）。**结论** 检测糖尿病患者的铁代谢相关指标和氧化应激相关指标对于评估其早期肾损伤具有一定的临床价值。

［关键词］ 糖尿病；早期肾损伤；铁代谢；氧化应激指标

Application value of iron metabolism and oxidative stress indicators in diagnosis of early diabetic renal damage

MA Qin[1], ZHANG Jingjing[1], WANG Pinghe[1], ZU Ermei[1], WANG Shun[2*]
(1. Department of Nephrology I, Renal Disease Center; 2. Renal Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054)

［**ABSTRACT**］ **Objective** To explore the value of iron metabolism and oxidative stress indicators in diagnosing early renal injury in patients with diabetes mellitus. **Methods** A total of 110 diabetic patients were enrolled at study subjects at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2022 to January 2025. They were classified into the early renal injury group (47 cases) and the non-early renal injury group (63 cases) based on the presence of early renal injury. The levels of iron metabolism-related indicators (serum ferritin SF, transferrin saturation TS, transferrin TRF) and oxidative stress-related indicators (malondialdehyde MDA, superoxide dismutase SOD, advanced oxidation protein product AOPP) were measured in all subjects. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between SF, TS, TRF, SOD, MDA, AOPP, and diabetes mellitus with early renal injury. The study also explored the predictive value of iron metabolism-related indicators combined with oxidative stress-related indicators on early renal injury in diabetic patients using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The levels of SF, TS, SOD, MDA, and AOPP in the early renal injury group were higher than those in the non-early renal injury group, while the TRF level was lower than that in the group without early renal injury, and the difference was statistically significant (*P*<0.05). Correlation analysis revealed that SF, TS, SOD, MDA, and AOPP were positively correlated with diabetes mellitus with early renal injury, and TRF level was negatively associated with early renal injury (*P*<0.05). The ROC curve analysis indicated that the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of the combination of SF, TS, TRF, SOD, MDA, and AOPP in evaluating early renal injury were 0.969, It is superior to the individual evalu-

基金项目：省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题项目（SKL-HIDCA-2024-5）；“青年科研起航”专项基金项目（2022YFY-QKHL-06）

作者单位：1. 新疆医科大学第一附属医院肾脏疾病中心肾病一科，新疆，乌鲁木齐 830054
2. 新疆医科大学第一附属医院肾脏疾病中心，新疆，乌鲁木齐830054
*通信作者：王顺，E-mail：wangshun128@126.com

ation of each indicator (P<0.05). **Conclusion**　The detection of iron metabolism-related indicators and oxidative stress-related indicators in diabetic patients has a certain clinical value in evaluating early renal injury.

［**KEY WORDS**］ Diabetes mellitus; Early renal injury; Iron metabolism; Oxidative stress indicators

近年来，糖尿病及其并发症已成为公共卫生领域的重要问题[1]。糖尿病肾病作为糖尿病的常见并发症，在早期损伤阶段进行及时准确的诊断，对于延缓病情，改善预后至关重要[2]。在肾功能受损的早期阶段，常规肾功能检查如血肌酐、尿素氮等指标难以准确反映肾脏的真实状态，故仍需要探究新的敏感指标。糖尿病肾病的发病主要涉及铁代谢紊乱、氧化应激等方面[3]。近年来，研究发现铁超载可能加速糖尿病肾病的进展，使铁代谢相关指标成为研究的热点[4]。在糖尿病状态下，高血糖导致氧化应激水平升高，会产生大量活性氧簇，进而引发肾脏细胞的损伤[5]。本研究聚焦于糖尿病早期肾损伤诊断中铁代谢联合氧化应激相关指标的检测价值，旨在通过综合分析这些指标的变化，为糖尿病肾病的早期诊断提供新思路和方法。

1　对象与方法

1.1　研究对象

以新疆医科大学第一附属医院2022年1月至2025年1月收治的糖尿病患者为研究对象。纳入标准：①符合2型糖尿病诊断标准[6]；②年龄18~75岁；③均获取完整的临床资料；④均测定铁代谢相关指标和氧化应激相关指标；⑤患者获研究知情权。排除标准：①合并原发性肾小球肾炎者；②存在高血压肾损伤、药物性肾损伤者；③妊娠或哺乳者；④合并高血压肾损伤、药物性肾损伤者；⑤近期使用过影响铁代谢或氧化应激的药物者，如铁剂、抗氧化剂、糖皮质激素等；⑥同时参与其他临床试验者。依据上述标准，共纳入110例患者，依据其是否存在早期肾损伤分为早期肾损伤组（n=47）和无早期肾损伤组（n=63）。

1.2　方法

首次入院采集患者的空腹静脉血5 mL，离心（离心速2500 r/min，半径6 cm）10 min取血清，采用化学免疫发光法测定血清铁蛋白（Serum ferritin，SF）、转铁蛋白（Transferrin，TRF）水平，采用比色法测定总铁结合力（Total iron binding capacity，TIBC）和铁（Ferrum，Fe），转铁蛋白饱和度（Transferrin saturation，TS）=Fe/TIBC×100%。晚期氧化蛋白产物（Adanced oxidation protein products，AOPP）以酶联免疫吸附法测得，超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）以羟胺法测得，丙二醛（Malondialdehyde，MDA）以硫代巴比妥酸比色法测得。以血糖仪测定患者的空腹血糖、餐后2 h血糖，糖化血红蛋白以全自动糖化血红蛋白仪测定。

1.3　早期肾损伤评估

以半年内2次测定尿白蛋白/肌酐比值水平均在30~300 mg/g判定为存在早期肾损伤[7]。

1.4　统计学方法

以SPSS 22.0软件分析数据，计量资料均符合正态分布，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Spearman相关分析SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP与早期肾损伤的相关性；以Logistic回归分析构建各指标联合评估的模型，以Medcalc制作ROC曲线，分析SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP联合评估早期肾损伤的价值，各指标单独与联合评估的AUC比较行Delong检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组基线资料比较

两组基线资料比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表1。

表1　两组基线资料比较［（$\bar{x}\pm s$），n（%）］

一般资料	早期肾损伤组（n=47）	无早期肾损伤组（n=63）	t/χ^2值	P值
年龄（岁）	55.69±7.24	54.58±8.08	0.745	0.458
性别			0.413	0.520
男	27（57.45）	40（63.49）		
女	20（42.55）	23（36.51）		
体质量指数（kg/m^2）	23.78±1.27	23.84±1.63	0.209	0.835
糖尿病病程（年）	9.24±2.35	8.76±2.38	1.052	0.295
受教育程度			0.762	0.383
高中以上	17（36.17）	28（44.44）		
高中及以下	30（63.83）	35（55.56）		
收缩压（mmHg）	125.63±8.45	123.45±9.39	1.256	0.212
舒张压（mmHg）	76.52±6.78	74.86±6.83	1.265	0.209
空腹血糖（mmol/L）	11.86±2.74	11.22±3.05	1.136	0.258
餐后2 h血糖（mmol/L）	12.78±2.54	12.04±3.21	1.304	0.195
糖化血红蛋白（%）	10.88±2.66	11.02±2.94	0.257	0.798

注：1 mmHg≈0.133 kPa。

2.2　两组铁代谢及氧化应激相关指标水平比较

早期肾损伤组的SF、TS、SOD、MDA、AOPP水平均高于无早期肾损伤组，TRF水平低于无早期肾损伤组（P<0.05）。见表2。

表2　两组铁代谢及氧化应激相关指标水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	SF（μg/L）	TS（%）	TRF（g/L）	SOD（U/mL）	MDA（μmol/L）	AOPP（μmol/L）
早期肾损伤组	47	419.18±98.32	50.31±12.36	2.06±0.56	125.30±22.46	7.21±1.78	89.67±11.55
无早期肾损伤组	63	316.54±85.29	39.72±9.33	2.63±0.58	109.79±16.45	6.13±1.25	78.79±12.46
t值		5.848	5.123	5.174	4.183	3.738	4.673
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 铁代谢及氧化应激相关指标影响早期肾损伤的单因素Logistic回归分析及多重共线性检验

以患者是否伴早期肾损伤为因变量(伴=1,不伴=0),以SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP为自变量进行单因素Logistic回归分析,结果显示,SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP为早期肾损伤的危险因素(P<0.05)。见表3。

表3 铁代谢及氧化应激相关指标影响早期肾损伤的单因素Logistic回归分析

指标	β值	*SE*值	*Walds* χ^2值	*OR*(95% *CI*)	*P*值
SF	0.010	0.003	3.626	1.010(1.005~1.016)	<0.001
TS	0.091	0.027	3.411	1.096 (1.040~1.155)	<0.001
TRF	−1.787	0.493	−3.628	0.167 (0.064~ 0.440)	<0.001
SOD	0.046	0.014	3.403	1.047 (1.020~1.076)	<0.001
MDA	0.494	0.166	2.980	1.6438(1.184~2.267)	0.003
AOPP	0.074	0.023	3.184	1.077(1.029~1.127)	0.001

2.4 铁代谢及氧化应激相关指标水平与早期肾损伤的相关性

相关性分析显示,SF、TS、SOD、MDA、AOPP水平与糖尿病早期肾损伤呈正相关,TRF水平与糖尿病早期肾损伤呈负相关(P<0.05)。见表4。

表4 铁代谢及氧化应激相关指标水平与早期肾损伤的相关性分析

指标	早期肾损伤	
	*r*值	*P*值
SF	0.494	<0.001
TS	0.425	<0.001
SOD	0.399	<0.001
MDA	0.334	<0.001
AOPP	0.405	<0.001
TRF	−0.457	<0.001

2.5 铁代谢及氧化应激相关指标评估糖尿病早期肾损伤的Logistic回归模型建立

以患者是否伴早期肾损伤为因变量(伴=1,不伴=0),以SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP为自变量进行二分类Logistic回归分析,根据分析结果建立评估模型logit(P)=−33.672+0.020×SF+0.103×TS-2.038×TRF+0.060×SOD+0.781×MDA+0.167×AOPP。见表5。

2.6 SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP联合评估糖尿病早期肾损伤的价值

ROC曲线结果显示,SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP联合评估的AUC为0.969,灵敏度为97.87%,特异度为85.71%,优于各指标单独评估(P<0.05)。见表6、图1。

表5 评估糖尿病早期肾损伤的Logistic回归模型建立

指标	β值	*SE*值	*Walds* χ^2值	*OR*值	(95% *CI*)	*P*值
SF	0.020	0.006	11.583	1.020	1.009~1.032	0.001
TS	0.103	0.041	6.354	1.109	1.023~1.201	0.012
TRF	−2.038	0.707	8.306	0.130	0.033~0.521	0.004
SOD	0.060	0.023	7.183	1.062	1.016~1.110	0.007
MDA	0.781	0.306	6.489	2.183	1.197~3.980	0.011
AOPP	0.167	0.054	9.711	1.182	1.064~1.313	0.002
常量	−33.672	9.941	11.537			0.001

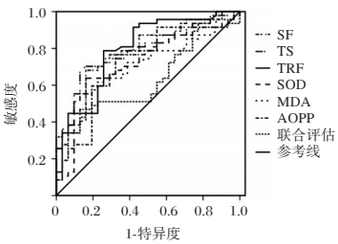


图1 SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP联合评估糖尿病早期肾损伤的ROC曲线图

3 讨论

糖尿病肾脏疾病是造成糖尿病患者死亡的主要原因之一[8]。因此,早期识别并干预糖尿病肾损伤尤为重要。有研究表明[9],铁代谢异常导致的铁过载可能导致肾脏组织铁含量增加,进而增强肾素活性,引起肾素-血管紧张素系统激活,加重肾脏纤维化。另有研究表明[10],氧化应激反应在糖尿病肾损伤中也发挥关键作用,反应过程中产生的活性氧簇可损伤肾小球基底膜,使其增厚,同时参与糖基化终末产物增多导致肾脏毛细血管细胞凋亡的过程。

本研究结果提示上述指标可能与糖尿病早期肾损伤存在关联性,与既往研究结果相似[11]。分析可能机制,铁过载、氧化应激增强、炎症反应加剧是糖尿病早期肾损伤的主要病理机制。在糖尿病早期肾损伤中,SF水平升高可能与氧化应激增强、炎症反应加剧以及肾小球滤过膜受损有关。高血糖状态下,SF可能通过促进自由基生成、加剧氧化应激反应,从而损伤肾脏细胞。TRF水平可反映机体血液循环中蛋白结合铁的总含量,在肾脏受损时,机体的促红细胞生成素合成下降,会导致TRF水平下降。TS是铁含量与总铁结合力的比值,其水平受铁代谢的影响。在糖尿病状态下,由于铁代谢异常导致的铁过载和炎症反应加剧,可能导致TS水平升高,从而间接影响肾脏的氧化应激状态和炎症反应程度,对糖尿病早期肾损伤产生影响。SF、TS水平升高,TRF

表6 SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP联合评估糖尿病早期肾损伤的价值

检验变量	AUC	SE值	95% *CI*	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	*P*值
SF	0.788	0.045	0.700~0.860	390.62 μg/L	0.681	0.857	0.538	<0.001
TS	0.748	0.048	0.656~0.826	45.30%	0.702	0.730	0.432	<0.001
TRF	0.766	0.045	0.676~0.842	2.72 g/L	0.936	0.540	0.456	<0.001
SOD	0.733	0.052	0.640~0.813	124.15 U/mL	0.638	0.857	0.495	<0.001
MDA	0.695	0.054	0.600~0.779	7.17 μmol/L	0.553	0.825	0.379	<0.001
AOPP	0.737	0.048	0.644~0.816	88.12 μmol/L	0.596	0.810	0.405	<0.001
联合评估	0.969	0.013	0.916~0.992		0.979	0.857	0.836	<0.001

(下转第1826页)

·综　述·

胰腺癌分子检测技术与相关产品

王丰*　周鑫

［摘　要］ 胰腺癌是一种预后不良、死亡率极高的恶性肿瘤。由于早期症状不明显，大部分胰腺癌患者确诊时已经错过最佳手术治疗时间。因此胰腺癌的早期临床诊断对改善其预后至关重要。影像学检查是胰腺癌临床诊断的常规方法，但存在局限性。本文从基因组检测、转录组检测、蛋白组检测和液体活检技术四个方面综述了目前胰腺癌的分子检测技术及其产品的最新发展现况，为产品的研发注册以及技术审评提供参考。

［关键词］ 胰腺癌；分子检测；液体活检

Advances in pancreatic cancer molecular detection technology and related products

WANG Feng*, ZHOU Xin
(Greater Bay Area Center for Medical Device Evaluation and Inspection. NMPA, Shenzhen, Guangdong, China, 518048)

［**ABSTRACT**］ Pancreatic cancer is a highly malignant tumor characterized by poor prognosis and high mortality. Owing to the absence of specific symptoms in its early stages, most patients are diagnosed at an advanced stage, missing the optimal window for surgical intervention. Consequently, early clinical diagnosis is essential for improving patient outcomes. Although imaging remains a routine diagnostic modality, its sensitivity and specificity are limited, particularly for early lesions. Recent advances in molecular detection technologies offer promising avenues for earlier and more accurate diagnosis. This review summarizes the latest progress in pancreatic cancer detection, with a focus on genomic, transcriptomic, and proteomic analyses, as well as liquid biopsy approaches. The information provided serves as a reference for research and development, product registration, and technical evaluation in this rapidly evolving field. Despite significant progress, challenges remain in translating these technologies into cost-effective, standardized, and widely accessible clinical tools, highlighting the need for further validation and large-scale clinical studies.

［**KEY WORDS**］ Pancreatic cancer; Molecular detection; Liquid biopsy

胰腺癌(Pancreatic cancer，PC)是一种高度恶性的消化系统肿瘤，其特征为高度侵袭性和预后不良[1]，患者的总体5年生存率约为10%[2]。而胰腺导管癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC)是胰腺癌最常见的组织病理学亚型，约占比90%。对于直径小于等于10 mm的PDAC，5年生存率可达80%以上[3]，因此，胰腺癌的早期诊断对改善治疗结果具有重要意义。本文就近年来胰腺癌临床分子检测技术研究进展及其产品上市情况进行综述，给产品的研发注册以及技术审评工作提供一定的参考。

1　胰腺癌分子检测技术现况

胰腺癌分子检测技术通过对患者体内不同分子层面的异常变化进行检测，为疾病的诊断、分子分型和治疗提供了强有力的支持。根据检测对象和技术特点，这些方法可分为基因组检测、转录组检测、蛋白组检测和液体活检技术。胰腺癌各种检测技术的比较见表1。

1.1　基于基因组学的检测技术

基于基因组的检测技术通过解析胰腺癌患者样本中的基因突变、拷贝数变异和其他基因组学特征，已成为胰腺癌分子诊断和精准医学的重要手段。这些技术包括聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction，PCR)、二代测序(Next generation sequencing，NGS)以及单细胞测序技术(Single-cell sequencing technology，SNS)，各自具有独特的技术优势和临床适用性。

1.1.1　PCR技术

实时荧光定量PCR(Real-time PCR，RT-PCR)，适用于检测已知的基因突变，操作简便、灵敏度较高。如*KRAS2*基因的突变在胰腺癌患者中具有高度特异性，但在慢性胰腺炎中检出率较低，可区分胰腺癌和慢性胰腺炎。数字PCR(Digital PCR，dPCR)可通过将样本分割为数万微反应单元，实现基因突变的绝对定量，具有更高灵敏度和特异性。MR Lee[4]使用伯乐QX200 dPCR仪，检测循环肿瘤DNA

作者单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评检查大湾区分中心，广东，深圳 518048
*通信作者：王丰，E-mail：zjwf1984@163.com

表1 胰腺癌各种检测技术的比较

检测技术分类	具体方法	检测对象/靶标	临床应用	主要优势	局限性/挑战
基于基因组学	qPCR/dPCR	KRAS等已知基因突变	疾病鉴别诊断(如区分胰腺癌与慢性胰腺炎)、预后评估	高灵敏度(尤其dPCR)、操作简便、低成本	仅能检测已知突变、通量低
	二代测序(NGS)	多基因组合(KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4等)	驱动基因鉴定、靶向治疗指导、分子分型	高通量、多靶点覆盖、提供全面基因组信息	成本较高、数据分析复杂,临床解读需专业知识
	单细胞测序	单细胞基因组/转录组特征	肿瘤异质性研究、耐药机制解析、CSC亚群识别	揭示单细胞水平异质性,助力个性化治疗	技术难度高、成本高昂,临床应用尚未普及
基于转录组学	RNA测序	全转录组表达谱	分子分型、预后标志物发现、治疗耐药性研究	发现新型RNA分子特征(如剪接变体)	需高质量RNA样本,数据分析复杂
	miRNA检测	血清/组织特异性miRNA谱	辅助诊断(如4-miRNA模型)、与其他癌症鉴别	高稳定性(miRNA耐RNase降解)、高特异性	需大样本验证,临床标准化待完善
	lncRNA检测	差异表达lncRNA	肿瘤进展监测、转移标志物研究	调控机制丰富,可能作为治疗新靶点	功能研究不足,临床转化需进一步验证
基于蛋白组学	免疫检测(ELISA/IHC)	CA19-9、CEA、CA125等蛋白标志物	辅助诊断、多标志物联用	简便快速、临床应用成熟	特异性不足(如CA19-9在炎症中可能升高)
基于液体活检	CTC检测	循环肿瘤细胞(CTC)数量及分子特征	辅助诊断(如NanoVelcro平台)、分期判断(检出率随分期升高)	反映肿瘤实时状态,动态监测	灵敏度低(尤其早期,Ⅰ期检出率0%)、富集技术难度大
	ctDNA检测	KRAS突变、表观遗传标记(如5hmC信号)	辅助诊断、疗效监测(突变负荷动态跟踪)	优于CA19-9(灵敏度、特异性)、无创易重复	ctDNA丰度低(尤其在低肿瘤负荷时)
	外泌体分析	外泌体蛋白/RNA特征	诊断标志物筛选、微环境相互作用机制研究	携带多组学信息(蛋白、RNA等),高稳定性	分离纯化技术复杂、标准化检测流程尚未建立

(circulating tumor DNA, ctDNA)中的*KRAS*突变(包括G12D、G12V和G12C),研究了*KRAS*突变与治疗反应的相关性,发现携带*KRAS*突变的患者在接受化疗或靶向治疗后,突变负荷显著下降的患者总体生存期会较长。

1.1.2 NGS

NGS具有高通量、多靶点检测的特点,适用于全面分析胰腺癌的基因组特征。靶向基因测序(Targeted Sequencing)是目前最常用的NGS策略之一,能够同时检测*KRAS*、*TP53*、*CDKN2A*、*SMAD4*等多个胰腺癌相关基因。Illumina的TruSight Oncology 500 Panel是常用的商业化试剂盒,覆盖多种胰腺癌驱动基因。使用Illumina TruSight Oncology 500 Panel对胰腺癌患者进行基因组分析,可明确个性化治疗的靶点,为后续治疗方案提供依据[5]。

1.1.3 SNS

SNS可通过分析胰腺癌样本中单个细胞的基因组、转录组和表观遗传特征,揭示肿瘤的异质性及其与微环境的相互作用,故而在胰腺癌的早期诊断、耐药机制研究以及免疫治疗靶点发现中展现出巨大潜力。

1.2 基于转录组学的检测技术

基于转录组的检测技术可通过分析胰腺癌样本中RNA的表达水平和修饰状态,揭示与胰腺癌发生发展密切相关的分子特征。这些技术包括RNA测序、microRNA(miRNA)检测和长链非编码RNA(Long non-coding RNA,lncRNA)分析等,广泛应用于胰腺癌的早期诊断、分子分型和预后评估。

1.2.1 RNA测序

RNA测序是一种高通量分析技术,可全面检测胰腺癌组织或液体样本中mRNA的表达水平和剪接状态,除了能够同时发现已知和新型基因表达特征,为胰腺癌分子分型提供依据,还能发现肿瘤异质性和发育轨迹以及细胞间通讯。Chen[6]等用RNA-seq分析,揭示了胰腺癌T细胞与肿瘤细胞之间CCL5/SDC1受体-配体的相互作用。

1.2.2 miRNA检测

微小核糖核酸(MicroRNA,miRNA)是具有18~22个核苷酸的小非编码RNA,可调节转录后基因表达,在肿瘤发生发展发挥重要作用。Huang等[7]利用微阵列方法从300例石蜡包埋的组织样本中鉴定出候选miRNA,然后血清中进行验证,最终构建了一个由4个miRNA组成的诊断模型,该模型区分胰腺肿瘤和消化系统肿瘤的特异性较高[7]。随着技术的进步和更多临床研究的开展,miRNA相关的检测方法可能会逐渐被纳入临床实践,成为早期胰腺癌临床诊断的标准流程之一。

1.2.3 长链非编码RNA的检测

长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸、无法编码蛋白质的RNA分子,在基因表达调控、染色质重塑和信号传导等生物学过程中发挥重要作用。研究表明,lncRNA的异常表达与胰腺癌的发生、发展和转移密切相关,成为胰腺癌分子检测领域的新热点[8]。

1.3 基于蛋白组学的检测技术

基于蛋白质组的检测可通过分析胰腺癌组织、体液(如血浆、尿液)或细胞样本中的蛋白质表达水平和修饰状态。免疫检测技术是临床上最常用的蛋白质检测方法,成本较低,操作简便,常用于胰腺癌相关标志物的定量检测。血清肿瘤标志物糖类抗原199(Carbohydrate antigen 19-9,CA 19-9)被临床证实可用于胰腺癌的辅助诊断。血清癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule1,CEACAM-1)[9]等标志物也用于诊断胰腺癌,

多标志物联合检测是提高胰腺癌临床诊断效果的重要策略。与单独使用CA19-9相比,联合使用包括蛋白质和甲基化cfDNA在内的循环标志物可提高对早期PDAC的辨别能力[10]。

1.4　基于液体活检的检测技术

液体活检(Liquid biopsy)是早期胰腺癌发现的主要技术手段之一,通过检测肿瘤释放到血液中的标志物来反映肿瘤的特定信息[10]。

1.4.1　循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells,CTCs)是指源自实体肿瘤(包括原发灶或转移灶)上脱落并进入血液循环系统的肿瘤细胞[11]。CTC检测主要涉及从大量外周血细胞中分离、富集和鉴定极其稀少的CTC,用于癌症的诊断、监测和预后评估。胰腺癌根据肿瘤淋巴结转移(Tumor Nodes Metastasis,TNM)可将胰腺癌分为早期阶段(Ⅰ期),局部晚期阶段(Ⅱ期和Ⅲ期),晚期阶段(Ⅳ期)[12]。在胰腺癌不同分期的研究中,CTC的差异很大。在Ankeny[13]等的临床实验中Ⅰ~Ⅳ期胰腺癌的循环肿瘤细胞的检出率为0.0%~ 96.3%,不仅能够区分癌症患者和非癌症患者,还能确定哪些患者的TNM期。

1.4.2　循环DNA

游离DNA(Cell free DNA,cfDNA)是指在血液中的非细胞成分发现的DNA片段,长度约为150~200个碱基对。ctDNA则是从凋亡或者坏死的肿瘤细胞中释放的cfDNA。在胰腺癌中,ctDNA可以用于辅助诊断,作为预后生物标志物,并用于跟踪治疗效果。David等[14]采用cfDNA衍生的5-羟甲基胞嘧啶信号和基因组特征构建了胰腺癌检测器,证实胰腺癌检测器具有较稳定的性能。

1.4.3　细胞外囊泡

细胞外囊泡(Extracellular Vesicles,EVs)是由细胞分泌的具有磷脂双分子层结构的囊泡状小体,它们在细胞间的通信和物质的转运过程中起着至关重要的作用。根据大小和生物发生,EV分为外泌体、微囊泡和凋亡体。外泌体是直径为30~150 nm的细胞外囊泡,外泌体可被细胞在各种生理及病理条件下分泌至细胞外微环境中[15]。通过纳米级液相色谱-串联质谱技术分析,患者的外泌体蛋白表达与健康对照者存在显著差异,这些差异可能用于胰腺癌的诊断[16]。

2　胰腺癌相关分子检测产品

目前国内外已经出现多款胰腺癌的分子检测产品,但实际取得上市许可的并不多。2002年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准了第一款CA 19-9试剂盒,截止到目前,FDA已批准了11款CA 19-9试剂盒上市。目前CA 19-9是唯一被FDA批准用于胰腺癌的预后监测[17]。而国内已有82款CA19-9试剂盒获得医疗器械注册证上市。在2015年开发并获批的单靶点产品胰安™用于胰腺癌辅助检测(国械注准20153402055),是国内首款且唯一获批基于microRNA技术的体外诊断产品,该产品用于体外定性检测人血清中微小核糖核酸microRNA-25(miR-25)。由于其灵敏度不高,在实际临床应用的检测效果没能显示明显的胰腺癌检出优势,而未能有效地在临床得到应用。

FDA于2019年12月27日批准一款治疗胰腺癌药物Lynparza(olaparib)(NDA 208558)[16]的伴随诊断试剂BRACAnalysis CDx(Myriad Genetic Laboratories,Inc.),该试剂盒通过检测胰腺癌患者是否携带种系*BRCA1/2*基因突变,筛选出适合接受Lynparza(PARP抑制剂)治疗的人群[17];若患者存在*BRCA*突变(导致同源重组修复缺陷),Lynparza可通过抑制PARP酶阻断单链DNA损伤修复,与*BRCA*缺陷形成"合成致死"效应,使肿瘤细胞因双链修复和单链修复通路同时失活而死亡;而伴随诊断试剂的作用正是通过精准识别这一特定分子特征,确保药物仅用于潜在响应者,从而最大化疗效并减少无效治疗风险[18]。

3　总结与展望

在症状显现之前或早期阶段诊断出胰腺癌,患者的治疗效果和生存率将显著提高。然而,在小肿瘤的组织学诊断中,通过取肿瘤组织和病理诊断来明确诊断仍存在局限性。胰腺癌的早期诊断较复杂,面临很大挑战,选择有效、可靠的生物标志物尤为重要[18]。单一组学标志物诊断潜力很有限,基于不同组学(基因组、转录组、蛋白组等)的联合液体活检技术可应用于胰腺癌早诊[19]。为了建立更先进的PDAC早期诊断技术,液体活检研究的进展将是必不可少的,以弥补成像技术的局限性。除了成像和液体活检外,还必须开发有效检测方法学(如数字PCR及其他分子生物学分析技术),作为成像和液体活检以外的辅助检测手段。同时,基于大数据的人工智能深度学习技术优化高危人群的识别和监测策略,也是未来早期胰腺癌的检测方法研究的一个重要发展方向。

参考文献

[1] Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, et al. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies [J]. J Invest Surg, 2023, 36(1): 2129884.

[2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.

[3] Nakaoka K, Ohno E, Kawabe N, et al. Current Status of the Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Diagnostics (Basel), 2023,13(2):215.

[4] Lee MR, Woo SM, Kim MK, et al. Application of plasma circulating *KRAS* mutations as a predictive biomarker for targeted treatment of pancreatic cancer[J]. Cancer Science, 2024,115(4).

[5] Interpret T S O Q C I, Doe M, Jones R, et al. Panel Analysis: TruSight™ Oncology 500[J]. 2020.

[6] Chen K, Wang Y, Hou Y, et al. Single cell RNA-seq reveals the CCL5/SDC1 receptor-ligand interaction between T cells and tumor cells in pancreatic cancer. Cancer Lett, 2022, 545: 215834.

[7] Huang J, Gao G, Ge Y, et al. Development of a Serum-Based MicroRNA Signature for Early Detection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Cohort Study[J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(4): 1263-1273.

[8] Xu J, Xu J, Liu X, et al. The role of lncRNA-mediated ceRNA regulatory networks in pancreatic cancer. [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1):287.

[9] 张金令,王青青,魏艳蕾,等.血清CEACAM-1、CA199、MIC-1联合检测在胰腺癌诊断中的临床价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):108-111.
[10] Ben-Ami R, Wang QL, Zhang J, et al. Protein biomarkers and alternatively methylated cell-free DNA detect early stage pancreatic cancer[J]. Gut, 2024,73(4):639-648.
[11] Pang TCY, Po JW, Becker TM, et al. Circulating tumour cells in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinicopathological implications [J]. Pancreatology, 2021, 21(1): 103-114.
[12] 肖英琪,李波,王雨晴,等.BCAT1作为胰腺导管腺癌潜在诊断标志物的临床应用价值研究[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):904-908.
[13] Ankeny JS, Court CM, Hou S, et al. Circulating tumour cells as a biomarker for diagnosis and staging in pancreatic cancer. Br J Cancer, 2016, 114(12):1367-75.
[14] 李冬阳,刘云鹏,车晓芳.外泌体在肿瘤精准诊疗中的应用前景与挑战[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(1):35-42.
[15] 肖桂山,郭俊超,郭晓钟.早期胰腺癌分子诊断专家共识(2023年版)[J].临床肝胆病杂志,2024,40(3):473-477.
[16] Food and Drug Administration. Office of Medical Products and Tobacco, Center for Devices and Radiological Health.Submission of Tumor Associated Antigen Premarket Notifications, [510(k)], to Food and Drug Administration - Guidance Document for Industry.[EB/OL](1996-09-19)[2024-12-26].https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/submission-tumor-associated-antigen-premarket-notifications-510k-food-and-drug-administration.
[17] Food and Drug Administration.Office of Medical Products and Tobacco, Companion Diagnostics.[DB/OL](2024-12-26)[2024-12-26]. https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools.
[18] Stanford University School of Medicine. Olaparib in gBRCA Mutated Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum-Based Chemotherapy.[DB/OL](2024-12-26)[2024-12-26].https://clinicaltrials.stanford.edu/trials/o/NCT02184195.html
[19] Xiao M, Yang J, Dong M, et al. NLRP4 renders pancreatic cancer resistant to olaparib through promotion of the DNA damage response and ROS-induced autophagy[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(8):620.

(上接第1822页)

水平水平降低提示铁过载和和铁利用障碍[12-13]。铁过载会产生羟基自由基,加剧氧化应激;同时,铁沉积于肾脏可激活炎症通路(如NF-κB),促进肾小管间质纤维化。SOD是重要的抗氧化酶,MDA是脂质过氧化产物,AOPP是氧化应激过程中形成的蛋白质产物,三者水平升高可反映氧化应激增强,直接损伤肾小球基底膜和足细胞,并通过激活转化生长因子-β通路促进肾纤维化[14]。因此,SOD、MDA、AOPP水平与糖尿病早期肾损伤程度呈正相关。本研究单因素Logistic回归分析显示,SF、TS、TRF、SOD、MDA、AOPP是糖尿病患者早期肾损伤的危险因素。本研究说明联合评估效能优于各指标单独评估。

综上所述,SF、TS、TRF铁代谢指标和SOD、MDA、AOPP氧化应激指标与糖尿病早期肾损伤具有一定的相关性,通过早期联合测定上述治疗可为糖尿病早期肾损伤的诊断提供辅助参考价值。但本研究并未阐明铁代谢指标与氧化应激指标在早期肾损伤中的具体机制,且缺乏各指标的动态监测数据,未来可进一步深入分析铁代谢指标和氧化应激指标在肾损伤中的具体机制,增加各指标的监测点,获取动态数据,以期为个性化风险分层提供依据。

参考文献

[1] Sheu A, Greenfield JR, White CP, et al. Assessment and treatment of osteoporosis and fractures in type 2 diabetes[J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(5):333-344.
[2] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4):689-705.
[3] Li X, Lu L, Hou W, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(2):163-172.
[4] Wu Y, Xiao M, Chen J, et al. Association of dietary iron intake with diabetic kidney disease among individuals with diabetes[J]. Endocrine, 2024, 85(3):1154-1161.
[5] Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, et al. Diabetic Nephropathy: Significance of Determining Oxidative Stress and Opportunities for Antioxidant Therapies[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15):12378-12399.
[6] 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会分级诊疗与基层管理糖尿病学组.2型糖尿病分级诊疗与质量管理专家共识[J].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(5):38-53.
[7] 中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
[8] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(2):248-260.
[9] Chu J, Wang K, Lu L, et al. Advances of Iron and Ferroptosis in Diabetic Kidney Disease[J]. Kidney Int Rep, 2024, 9(7):1972-1985.
[10] 吴浩,符丽珍,赵勇,等.桔梗皂苷D通过介导PI3K/Akt/mTOR信号通路调节氧化应激改善糖尿病肾病模型大鼠肾损伤[J].中国药理学与毒理学杂志,2022,36(3):170-176.
[11] 张娟,张根生,赵晓宏.2型糖尿病患者铁和脂质代谢性疾病与早期糖尿病肾脏疾病的相关性[J].国际泌尿系统杂志,2023,43(2):333-337.
[12] 杨超,何萍.血清胱抑素C、尿β2-微球蛋白和尿转铁蛋白对糖尿病肾病的预测价值[J].中国医科大学学报,2022,51(11):1026-1030.
[13] Rong G, Cai Y, Weng W, et al. Artemether attenuates renal tubular injury by regulating iron metabolism in mice with streptozotocin-induced diabetes[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(9):6095-6106.
[14] 刘阳,黄秀丽,吴艳.糖尿病肾病患者氧化应激状态与UACR和Uβ2-MG的相关性[J].公共卫生与预防医学,2023,34(4):85-88.

分享成长价值

To share is to enjoy

达安基因 DAAN GENE

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。



地　　址：广州市科学城荔枝山路 6 号
稿 件 查 询：020-32290789 转 206
其它业务查询：020-32290789 转 201
投稿网址：http://yxyq.cbpt.cnki.net
业务查询邮箱：jmdt@vip.163.com