



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

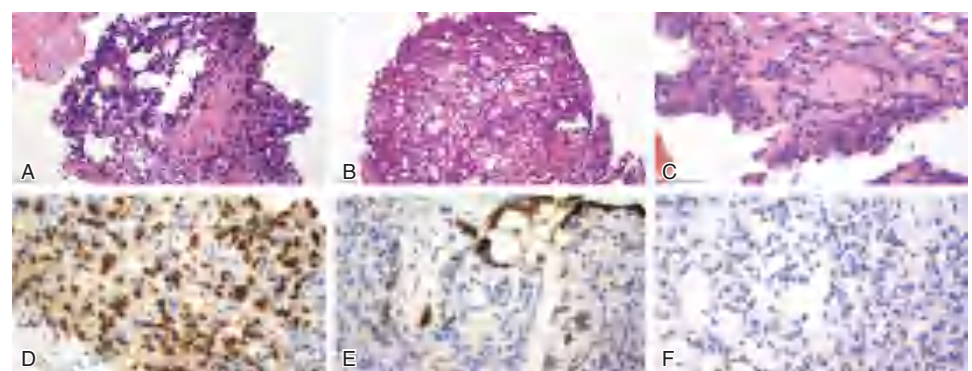
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025年11月 第17卷 第11期 总第135期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 11 November 2025



注: A. 肺组织内见肿瘤浸润性生长,可见大小不等腔隙形成,分化好的管腔样结构不明显; B. 肿瘤细胞呈上皮样; C. 肿瘤细胞核呈圆形或卵圆形,可见病理性核分裂像(HE染色, A-B, ×200; C, ×400)。D. 肿瘤细胞核显示ERG阳性; E. 肿瘤细胞CK7阴性,表面残存的肺泡上皮细胞阳性; F. 肿瘤细胞TTF1阴性(免疫组织化学染色, D-F, ×400)。

图(2055) 血管肉瘤肺转移的病理组织学及免疫表型特征

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





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 11 月 第 17 卷 第 11 期 总第 135 期 Monthly Volume 17 Number 11 November 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 11 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao LING Qianwen MAI Wei</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2025.11.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2025年11月 第17卷 第11期

目次

述评

外周血环状 RNA 作为非小细胞肺癌生物标志物的研究进展 曾小变 吴晗 曾涛 等(2049)

论著

3例血管肉瘤肺转移的临床病理及免疫表型特征报道 袁兴娥 贾琪琪 高姗 等(2053)

冰冻人血清 α -淀粉酶标准物质在量值传递中的应用 孙江漫 李敏 孟祥兆 等(2056)

血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平与腹腔镜术后患者腹腔粘连的关系
..... 赵朋伟 李干 李徐奇(2060)

参术健脾方加减治疗脾虚湿阻型胃痞病的疗效及对血清 PG I、PG II 和 G-17 水平的影响
..... 蒋桂平 曹会波 王正银(2064)

HBeAg 阳性乙肝感染孕妇停药后转氨酶水平升高的影响因素 朱博 张雅楠 孙丽娟(2067)

血清 *miR-181b* 联合原田危险评分对川崎病冠状动脉病变的预测价值 胡晨 樊节敏 吴玉秀 等(2071)

妊娠期糖尿病患者血清 AFP、 β -HCG 及 uE3 水平与胰岛素抵抗的关系 朱晓艳 徐艳梅 黄艳(2074)

脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者血清 TG、HC-gp39 和 CGRP 水平变化及其对脑血管痉挛的预测价值
..... 胡佩 王孟阳 黄从刚 等(2078)

运动康复干预对慢性心力衰竭患者外周血 AMPK、PPAR α 表达及血清线粒体标志物的影响 周萍 邢娟(2081)

高通量测序分析人乳头瘤病毒感染患者阴道微生物菌群及变化特征 张丽科 肖国辉 张国良(2085)

miR-455-5p、 α -SMA、THBS1 对盆腔子宫内膜异位症患者宫腔粘连的预测价值 于乐云 都海娟 任江虹(2088)

香砂六君子汤对 UF 术后胃肠功能和炎症-应激指标的影响 彭慧 杨婷 徐慧(2092)

第二代人细小病毒 B19 核酸检测试剂国家参考品的建立 麻婷婷 任珊珊 赵兰青 等(2095)

miR-133a-3p、SIRT1 在脓毒症合并 ARDS 患者血清中的表达及临床意义 张奕颖 杨峰 毛峥嵘(2099)

冠心病患者血清 RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO 相关性分析 冯念 陈涛 潘少华 等(2103)

支气管肺泡灌洗液细胞学分类在耶氏肺孢子菌肺炎诊断中的价值 朱寒寒 高雨 曲梅花 等(2107)

三维滚轮前庭训练对单侧前庭功能减退患者血浆 ACTH、A II、ADM 水平和直立位耐力的影响
..... 许丽芬 祁霞 马晓莹 等(2110)

AAPR 在预测胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎中的临床价值 李艳艳 徐静 冯章东 等(2114)

ILC2、*miR-15b*、KL-6 在早产儿支气管肺发育不良中的变化及意义 马欢欢 李伟娜 何仙 等(2117)

特应性皮炎患者血清 IL-34、IL-35 水平及其临床意义 陈祥 李胜 胡冰清 等(2121)

两种剂型亮丙瑞林对中枢性早熟女童血清 LH、FSH 及 FT4 的影响 王云 半晓艳 王昭军 等(2125)

TLR7、IL-17 和肺部超声评分与肺部感染患者病情程度的关系 周晔明 郝义伟 高静文 等(2129)

膝关节骨性关节炎患者 AMPK、Sirt1 及 ROS、MDA 水平的临床意义 邵芳 马勇 杨峻 等(2132)

外周血 PLR 联合 MNC/LEU 比值、LDH/ADA 比值检测对结核性胸腔积液的诊断价值
..... 佳莉娟 王慧娟 朱 等(2136)

肛肠术后切口感染的病原菌分布、耐药性及 LRG1、sTREM-1、VEGF 对其预测价值分析
..... 杨彩云 刘海龙 张辰宇(2139)

长期卧床老年患者继发肺部感染的病原学特点、易感因素及对 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 指标的影响
..... 唐明静 金丹 陈兴芳(2143)

基于 <i>ABCB1</i> 基因多态性乳腺癌化疗后骨髓抑制预测模型的构建	蔡瑞琦 黄胜超(2147)
环状RNA <i>circASH2L</i> 、 <i>circCRIM1</i> 对晚期卵巢癌患者紫杉醇联合卡铂化疗疗效的预测价值	姚漫漫 李丽 刘美等(2151)
2022年-2023年新疆某三甲医院儿童哮喘流行病学特征和易感基因多态性分布特征分析	岳雪艳 田倩楠 马锐(2154)
经肛吻合器直肠切除术对出口梗阻型便秘直肠组织TMEM16A、Piezo1/2的影响	赵丙晖 江泽 姜国胜(2158)
肺癌患者基于PD-L1表达与免疫治疗反应状态的肺部微生物组差异分析	王倩 吕天璞 许允琪等(2162)
超声断层显像技术联合血清β-HCG、Netrin-1、VEGF在异位妊娠诊断中的价值	王茜 袁晓亮 何兴(2166)
加味小柴胡汤对原发性肝癌TACE术后疗效及 <i>miR-145/miR-204</i> 表达的影响	许立国 林亚超 黄文浩等(2169)
血液透析患者导管相关性血流感染病原菌、耐药性及 <i>Keap1</i> 、 <i>Nrf2</i> 、 <i>TLR4</i> 、 <i>NF-κB</i> 水平变化情况分析	姜凌燕 杨红生 翁丽娜(2173)
甲状腺相关性眼病患者NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平与其疾病活动度的相关性	杨婷 章鸿雁 陈露萍等(2177)
有氧抗阻康复训练在急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后康复中的应用	夏小丽 刘莹 袁莹等(2181)
早期胃癌患者血清CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3表达与ESD术后转归的相关性	吴小飞 张圣来 潘刘翊等(2185)
IL-6、TLR2、CD40L对儿童细菌性肺炎病情严重程度的联合评估价值	张美玲 邹玉环 魏晓梅等(2189)
PLR在预测神经源性膀胱伴发下肢深静脉血栓中的临床价值	王霄云 李鹏 任雪伟等(2192)
跌打七厘片对膝关节骨折术后疼痛情况及血清IL-1β、TNF-α的影响	庞玉洁 张蕊 孙自允(2196)
MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy检测在脑梗死诊断中的应用价值	熊文焰 江曹 孙登群等(2199)
氧化三甲胺及相关代谢物与妊娠期糖尿病的相关性研究	周子晴 姚瑶 王丽君等(2203)
X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检在良/恶性胆管狭窄鉴别诊断中的应用	宫石磊 熊英 刘铜(2207)
Sema3A、sCD14-ST及 <i>miR-345-3p</i> 与感染性骨不连的相关性研究	刘青青 张辰浩(2210)
血清cTnI、CK联合冠状动脉CTA评估AMI患者PCI术后支架再狭窄的价值	袁莹 夏小丽 刘莹等(2214)
髓母细胞瘤患儿组织中 <i>miR-383-5p</i> 、 <i>miR-375</i> 表达及临床意义	吕强 冯书彬 董留建等(2218)
2023-2024年某二甲医院康复医学科患者发生院内感染的影响因素及干预对策	许达玲 陈玉立 高娴(2221)
2019年-2024年某医院肝胆外科碳青霉烯类耐药细菌感染分布及耐药性分析	张竹青 陈凯 杜云玲等(2225)
盐酸戊乙奎醚对腹腔镜胆囊切除术患者CRP、Cor、GLU水平的影响	吴永兵 邓昌辉 王承军等(2229)
血液透析患者中心静脉置管后发生导管相关性血栓的现状调查及影响因素分析	陈怡莹 杨佳 李革(2233)
人工气胸辅助胸腔镜食管癌根治术在食管癌患者术后的应用价值	李玉坤 苏婉如 李暉等(2237)
1例中间链球菌和嗜蚀艾肯菌致儿童脑脓肿的临床分析	章国平 张翀 李永欢 赵盼(2241)
龋病患儿血清PTH、CGRP水平与病情程度的相关性	王燕 梁婧媛 刘光等(2244)
血清肿瘤标志物联合检测在非小细胞肺癌诊断和预后评估中的价值	卢莹莹 钱冬萌(2248)
乌蛇荣皮汤治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床效果及对PTH、β2-MG、Cys-C的影响	孙杰 张以来 李一北等(2252)
血浆 <i>ctDNA Septin9</i> 、 <i>SDC2</i> 基因甲基化在结直肠癌无创筛查中的应用	刘泳心 尹卫国 王攀等(2256)
通过地区8166例呼吸道病原体感染情况分析	刘国利 段旭东 霍文艳(2260)
合并HPV感染宫颈癌患者血清 <i>miR-92a-5p</i> 、 <i>miR-106a</i> 、 <i>miR-3653</i> 表达及临床意义	黄晓敏 高月月 孙杨等(2264)

综 述

体外诊断类细胞培养基的分类规则、风险分析及市场前景	潘晓芳 严诗云 郭世富等(2267)
---------------------------------	--------------------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 11 November 2025

CONTENTS

COMMENTS

- Research progress on peripheral blood circular RNAs as biomarkers for non-small cell lung cancer
ZENG Xiaobian, WU Han, ZENG Tao, LIN Xiaocong (2049)

ORIGINAL ARTICLES

- Clinicopathological and immunophenotypic characteristics analysis of three cases of angiosarcoma with pulmonary metastases
YUAN Xinge, JIA Qiqi, GAO Shan, YANG Zhe, ZHANG Guanjun, LIU Xi (2053)
- Application of frozen human serum α -amylase reference material in quantity transfer conventional systems
SUN Jiangman, LI Min, MENG Xiangzhao, SHAO Yan, YU Hongyuan (2056)
- Relationship between serum ENA-78, bFGF, and tissue TGF- β 1 and COX-2 expression levels and postoperative abdominal adhesions in patients undergoing laparoscopy
ZHAO Pengwei, LI Gan, LI Xuqi (2060)
- Effect of modified Shenzhu Jianpi Decoction on gastric distension of spleen deficiency and dampness obstruction type and its influence on serum PG I, PG II and G-17 levels
JIANG Guiping, CAO Huibo, WANG Zhengyin (2064)
- Factors influencing the increase of aminotransferase level in pregnant women with HBeAg-positive hepatitis B infection after drug withdrawal
ZHU Bo, ZHANG Yanan, SUN Lijuan, YANG Cili, LI Jiangxia, SUN Na, LIU Jie, DAI Erhei, ZHAO Yuchan (2067)
- Predictive value of serum *miR-181b* combined with the Arashima risk score for coronary artery lesions in Kawasaki disease
HU Chen, FAN Jiemin, WU Yuxiu, WEI Tingting, DONG Qian (2071)
- Relationship between serum AFP, β -HCG and uE3 levels and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus
ZHU Xiaoyan, XU Yanmei, HUANG Yan (2074)
- Changes in serum TG, HC-gp39, and CGRP levels in patients with cerebral vasospasm after cerebral aneurysm embolization and their predictive value for cerebral vasospasm
HU Pei, WANG Mengyang, HUANG Conggang, LI Qianfeng, CHEN Luqi (2078)
- Effect of exercise rehabilitation intervention on *AMPK*, *PPAR α* and mitochondrial markers for chronic heart failure
ZHOU Ping, XING Juan (2081)
- High-throughput sequencing analysis of the vaginal microbiota and its dynamic alterations in individuals infected with human papillomavirus
ZHANG Like, XIAO Guohui, ZHANG Guoliang (2085)
- Predictive value of *miR-455-5p*, α -SMA and THBS1 for intrauterine adhesions in patients with pelvic endometriosis
YU Leyun, DU Haijuan, REN Jianghong (2088)
- Effect of Xiangsha Liu junzi Decoction on gastrointestinal function and inflammation-stress index after UF operation
PENG Hui, YANG Ting, XU Hui (2092)
- Establishment of a national reference material for the second generation human parvovirus B19 nucleic acid detection reagent
Ma Tingting, REN Shanshan, ZHAO Lanqing, XU Sihong (2095)
- Expression and clinical significance of *miR-133a-3p* and SIRT1 in the serum of patients with ARDS caused by sepsis
ZHANG Yiyang, YANG Feng, MAO Zhengrong (2099)
- Correlation of serum RLP-C, blood lipid, ApoA, Lp-PLA2 and MPO in patients with coronary atherosclerotic heart disease
FENG Nian, CHEN Tao, PAN Shaohua, HU Yanlei (2103)

The value of cytological classification of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	
ZHU Hanhan, GAO Yu, QU Meihua, HAN Shouhua, CHEN Lei, TANG Yuanyuan	(2107)
Effects of three-dimensional roller vestibular training on plasma ACTH, A II, ADM levels and upright position endurance in patients with unilateral vestibular hypofunction	
XU Lifan, QI Xia, MA Xiaoying, ZHAO Yun	(2110)
Clinical value of AAPR in predicting postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones	
LI Yanyan, XU Jing, FENG Zhangdong, NIU Xu, ZHOU Xiaofang, HAN Jing, WANG Di	(2114)
Alteration and significance of ILC2, <i>miR-15b</i> and KL-6 in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants	
MA Huanhuan, LI Weina, HE Xian, GUO Xiuya, QIE Xuemin	(2117)
Serum levels of IL-34 and IL-35 in patients with atopic dermatitis and its clinical significance	
CHEN Xiang, LI Sheng, HU Bingqing, JIANG Zuiming, LUO Wenhui ⁴ , LIN Hui, TANG Manling	(2121)
Effects of two formulations of leuprolide on serum LH, FSH and FT4 in girls with central precocious puberty	
WANG Yun, MI Xiaoyan, WANG Zhaojun, ZHANG Gong, WANG Ya, MIN Zhenli	(2125)
Correlation between <i>TLR7</i> , IL-17, and lungu score with disease severity in patients with pulmonary infection	
ZHOU Yeming, HAO Yiwei, GAO Jingwen, SHEN Huifang	(2129)
Clinical significance of AMPK, Sirt1, ROS and MDA levels in patients with osteoarthritis of knee joint	
SHAO Fang, MA Yong, YANG Jun, WU Zhenhua, YUE Maoming, QIAO Leigang	(2132)
Diagnostic value of peripheral blood PLR combined with MNC/LEU and LDH/ADA in tuberculous pleural effusion	
JIA Lijuan, WANG Huijuan, ZHU Na, FANG Yaqiong, ZHANG Huanhuan	(2136)
Pathogenic bacteria distribution, drug resistance and predictive value of LRG1, sTREM-1 and VEGF in postoperative incision infection of anal fistula	
YANG Caiyun, LIU Hailong, ZHANG Chenyu	(2139)
Etiological characteristics, susceptibility factors and effects on <i>p38 MAPK</i> , <i>ERK</i> and <i>JNK</i> in elderly patients with long-term bedridden secondary pulmonary infection	
TANG Mingjing, JIN Dan, CHEN Xingfang	(2143)
Construction of a prediction model for bone marrow suppression after chemotherapy in breast cancer based on <i>ABCB1</i> gene polymorphism	
CAI Ruiqi, HUANG Shengchao	(2147)
Predictive value of <i>circASH2L</i> and <i>circCRIM1</i> on the efficacy of paclitaxel combined with carboplatin in advanced ovarian cancer patients	
YAO Manman, LI Li, LIU Mei, ZHANG Lixin, DAI Honghong	(2151)
Analysis of epidemiological characteristics and distribution characteristics of susceptibility gene polymorphisms of childhood asthma in a tertiary hospital in Xinjiang from 2022 to 2023	
YUE Xueyan, TIAN Qiannan, MA Rui	(2154)
Effects of transanal circular stapler rectal resection on TMEM16A and Piezo1/2 in rectal tissues of constipation with outlet obstruction	
ZHAO Binghui, JIANG Ze, JIANG Guosheng	(2158)
Differential analysis of lung microbiome in lung cancer patients based on PD-L1 expression and immunotherapy response status	
WANG Qian, LV Tianpu, XU Youqi, ZUO Wuqi	(2162)
The value of ultrasound tomography technology combined with serum β -HCG, Netrin-1 and VEGF in the diagnosis of ectopic pregnancy	
WANG Qian, YUAN Xiaoliang, HE Xing	(2166)
The influence of modified Xiaochaihu Decoction on the therapeutic effect and the expression of <i>miR-145/miR-204</i> after TACE for primary liver cancer	
XU Liguo, LIN Yachao, HUANG Wenhao, FENG Guangsen	(2169)
Analysis of pathogenic bacteria, drug resistance, and changes in <i>Keap1</i> , <i>Nrf2</i> , <i>TLR4</i> , and <i>NF-κB</i> levels in catheter-associated bloodstream infection in hemodialysis patients	
JIANG Lingyan, YANG Hongsheng, WENG Lina	(2173)
Association between levels of peripheral blood NLR, PLR, serum sICAM-1, sVCAM-1, and disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy	
YANG Ting, ZHANG Hongyan, CHEN Luping, ZHU Bei, CHEN Huamao	(2177)
Application of aerobic resistance rehabilitation training in post PCI rehabilitation of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction	
XIA Xiaoli, LIU Ying, YUAN Ying, QIAO Xiangling, WANG Ying, HAO Junhua, ZHANG Peijuan	(2181)
Correlation between serum CEACAM-1, TRAP1, IGFBP-3 and outcomes in patients with early gastric cancer after ESD	
WU Xiaofei, ZHANG Shenglai, PAN Liuchong, ZHANG Yan, SHEN Xiaoran, KANG Haifeng	(2185)

Combined assessment value of IL-6, TLR2, and CD40L for the severity of bacterial pneumonia in children <i>ZHANG Meiling, ZOU Yuhuan, WEI Xiaomei, GUO Hongsheng</i>	(2189)
Clinical value of PLR in predicting neurogenic bladder associated with lower extremity deep vein thrombosis <i>WANG Xiaoyun, LI Peng, REN Xuwei, NAN Liangkang, LIU Jingjing</i>	(2192)
Effects of Dieda Qili tablets on pain and serum IL-1 β and TNF- α after knee fracture surgery <i>PANG Yujie, ZHANG Rui, SUN Ziyun</i>	(2196)
Application value of MRI DTI parameters combined with serum D-D and Hcy detection in the diagnosis of cerebral infarction <i>XIONG Wenyan, JIANG Cao, SUN Dengqun, ZHU Caifeng</i>	(2199)
The association study between trimethylamine N-oxide and related metabolites and gestational diabetes mellitus <i>ZHOU Ziqing, YAO Yao, WANG Lijun, SUN Yanan, WEI Fengxiang</i>	(2203)
Application of X-ray fluoroscopy biopsy, cytology brushing inspection, and insight endoscopic direct-vision biopsy in the differential diagnosis of benign biliary strictures/malignant biliary strictures <i>GONG Shilei, XIONG Ying, LIU Tong</i>	(2207)
Study on the correlation of Sema3A, sCD14-ST and <i>miR-345-3p</i> with infectious nonunion of bones <i>LIU Qingqing, ZHANG Chenhao</i>	(2210)
The value of serum troponin I, CK combined with coronary CTA in evaluating stent restenosis in patients with AMI after PCI <i>YUAN Ying, XIA Xiaoli, LIU Ying, LI Yanxin, YANG Yuanyan</i>	(2214)
Expression and clinical significance of <i>miR-383-5p</i> and <i>miR-375</i> in tissues of children with medulloblastoma <i>LV Qiang, FENG Shubin, DONG Liujuan, LI Tao, WANG Chaolin, PEI Hang, FENG Qiang</i>	(2218)
Influencing factors and intervention strategies for nosocomial infection in patients in the rehabilitation medicine department of a second-grade class-A hospital from 2023 to 2024 <i>XU Daling, CHEN Yuli, GAO Xian</i>	(2221)
Analysis of the distribution and drug resistance of carbapenem-resistant bacterial infections in the Department of Hepatobiliary Surgery of a Hospital from 2019 to 2024 <i>ZHANG Zhuqing, CHEN Kai, DU Yunling, ZONG Chunguang, YAN Meishu, ZHANG Weiwen</i>	(2225)
Effect of penehyclidine hydrochloride on CRP, Cor and GLU levels in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy <i>WU Yongbing, DENG Changhui, WANG Chengjun, LI Qiang</i>	(2229)
Investigation on the current status and influencing factors of catheter-related thrombosis in hemodialysis patients after central venous catheterization <i>CHEN Yiyi, YANG Jia, LI Ping</i>	(2233)
The Application value of artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic radical esophagectomy in postoperative patients with esophageal cancer <i>LI Yukun, SU Wanru, LI Wei, LIU Shiwei</i>	(2237)
Clinical analysis of a pediatric brain abscess caused by <i>Streptococcus intermedius</i> and <i>Eikenella corrodens</i> <i>ZHANG Guoping, ZHANG Chong, LI Yonghuan, XING Lekang</i>	(2241)
The correlation between the levels of serum PTH and CGRP in children with dental caries and the severity of the disease <i>WANG Zheng, LIANG Jingyuan, LIU Guang, WANG Sumei</i>	(2244)
The value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis and prognostic assessment of non-small cell lung cancer <i>LU Yingying, QIAN Dongmeng</i>	(2248)
Clinical effect of Wushe Rongpi decoction on uremic pruritus and its impact on PTH, β 2-MG and Cys-C <i>SUN Jie, ZHANG Yilai, LI Yibei, GE Zhiqiang, WU Jianxin</i>	(2252)
Application of <i>ctDNA septin9</i> , <i>SDC2</i> gene methylation in noninvasive diagnosis of colorectal cancer <i>LIU Yongxin, YIN Weiguo, WANG Pan, XUAN Shuxia, PAN Xiufeng, LLIN Jinduan</i>	(2256)
Analysis of 8 166 cases of respiratory pathogen infection in Tongliao area <i>LIU Guoli, DUAN Xudong, HUO Wenyan</i>	(2260)
Changes and clinical significance of serum <i>miR-92a-5p</i> , <i>miR-106a</i> , <i>miR-3653</i> expression in cervical cancer patients with combined HPV infection <i>HUANG Xiaomin, GAO Yueyue, SUN Yang, SHI Jianlin</i>	(2264)

REVIEWS

Classification rules, risk analysis, and market prospects of in vitro diagnostic cell culture media <i>PAN Xiaofang, YAN Shiyun, GUO Shifu, ZHU Jiemin, CHEN Ling, ZHANG Danwei, Huang Yanhong, XIN Lisen, TANG Zhi, WU Jingbiao</i>	(2267)
---	--------

外周血环状 RNA 作为非小细胞肺癌生物标志物的研究进展

曾小变^{1,2} 吴晗² 曾涛³ 林小聪^{1*}

[摘要] 环状 RNA(CircRNA)是一类具有共价闭合环状结构的 RNA 分子,广泛参与细胞增殖、分化、衰老、凋亡等生物学过程。在非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血中,某些 CircRNA 的表达失调与 NSCLC 的病程进展密切相关并在其发病机制中起重要作用。本文重点阐述了外周血中 CircRNA 在 NSCLC 诊断和疗效评价中的最新研究进展,强调其作为潜在生物标志物与 NSCLC 发生、发展和转归之间的密切关联。

[关键词] 环状 RNA; 非小细胞肺癌; 外周血

Research progress on peripheral blood circular RNAs as biomarkers for non-small cell lung cancer

ZENG Xiaobian^{1,2}, WU Han², ZENG Tao³, LIN Xiaocong^{1*}

(1. Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524023; 2. Medical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524003; 3. Medical Laboratory, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524000)

[ABSTRACT] Circular RNA (circRNA) is a class of RNAs that widely participate in various biological processes including cell proliferation, differentiation, senescence, and apoptosis. Some circRNAs have been discovered to be clearly correlated with the progression of non-small cell lung cancer (NSCLC). They are aberrantly expressed in the peripheral blood of NSCLC patients and play important roles in its pathogenesis. In this review, we summarize the recent advances in peripheral blood circRNA for the diagnosis and treatment evaluations of NSCLC. We emphasize its close association with the occurrence, development, and prognosis of NSCLC as a potential biomarker.

[KEY WORDS] Circular RNA; Non-small cell lung cancer; Peripheral blood

肺癌是一种源于肺细支气管和肺泡上皮细胞生长失控所导致的恶性呼吸系统肿瘤。其发病率约占全球癌症总病例数的 11.6%,死亡率约占癌症总死亡人数的 18.4%,在全球范围内占据首位^[1]。按照组织病理学分类,肺癌主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)两大类,其中 NSCLC 占比超过 85%^[2]。NSCLC 的早期症状隐匿且缺乏特异性,导致多数患者在确诊时已进展至 III~IV 期,5 年生存率低于 36%;因此,早期筛查和诊断对于改善患者预后至关重要^[3]。目前临床上用于 NSCLC 诊断的标志物包括鳞状细胞癌相关抗原(Squamous Cell Carcinoma Antigen, SCCA)、癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原(Cytokeratin-19 Fragment

Antigen 21-1, CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(Gastrin Releasing Peptide precursor, pro-GRP)和神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE),但它们的敏感性和特异性都比较有限^[4,5]。因此,急需寻找新型高效的诊断标志物,以提高 NSCLC 筛查和诊断的准确性。研究发现^[4,6-8],环状 RNA(circRNA)在 NSCLC 中存在广泛的表达失调,并参与 NSCLC 细胞增殖、自噬、凋亡、侵袭、转移和耐药等关键过程,对 NSCLC 的发展和转归具有重要作用。与线性 RNA 相比,CircRNA 由于其独特的共价闭环结构,其具有更长的半衰期和更强的抗 RNA 酶活性;因此有望成为 NSCLC 的潜在诊断标志物和治疗靶点^[4,9]。本文就近年来外周血 CircRNA 作为生物标志物在 NSCLC 诊断和疗效评价中的应用进展进

基金项目:广东省自然科学基金(2020A1515011449);湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(2021A05043)

作者单位:1. 广东医科大学生物化学与分子生物学研究所,广东,湛江 524023

2. 广东医科大学附属第二医院检验科,广东,湛江 524003

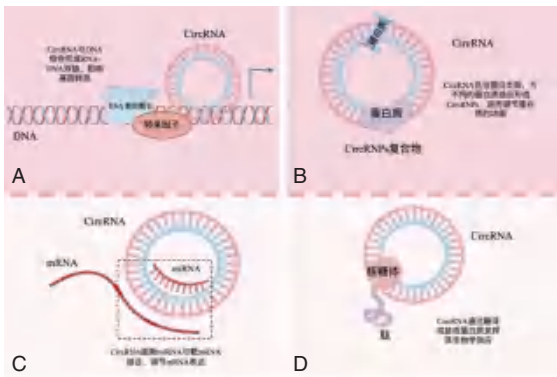
3. 广东医科大学附属第三医院检验科,广东,湛江 524000

*通信作者:林小聪, E-mail: linxiaocong@gdmu.edu.cn

行简要阐述。

1 CircRNA 概述

在人类基因组中,有约 98% 的基因不涉及蛋白质编码,它们的转录产物被称为非编码 RNA。根据转录本的长度和生物学特性,非编码 RNA 包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)等多种类型^[6,10]。研究表明^[11],circRNA 广泛分布于哺乳动物各种组织细胞中,其主要通过外显子或内含子的转录后反向剪接,形成共价的 3'端和 5'端环状结构。CircRNA 具有特殊的共价闭环状结构,参与包括细胞增殖、衰老、脂肪生成、免疫应答和激素分泌等多种生物学过程^[6]。CircRNA 的作用机制包括:①CircRNA 与 DNA 结合形成 RNA-DNA 双链,影响基因转录(图 1A)^[6];②CircRNA 可充当蛋白支架,与不同的蛋白质结合形成 CircRNA-蛋白质复合物(CircRNPs),调节蛋白质功能、亚细胞定位或靶基因表达(图 1B)^[4,6,11];③CircRNA 含有 miRNA 结合位点,可以阻断 miRNA 与靶 mRNA 的 3'-UTR 区域结合,调节 mRNA 表达(图 1C)^[4,6];④CircRNA 还可通过翻译成肽或蛋白质来发挥生物学效应(图 1D)^[4,6,12]。根据其来源,CircRNA 可分为外显子 CircRNA、内含子 CircRNA、外显子-内含子 CircRNA 以及基因间 CircRNA 四种不同类型^[4]。不同于 miRNA、lncRNA 等常见的线性非编码 RNA,CircRNA 具有更高的组织细胞特异性、稳定性、序列保守性以及表达丰度^[12]。大量研究表明^[4,12],CircRNA 在阿尔茨海默病、神经功能障碍、骨关节炎、糖尿病、心脏病和癌症等多种疾病的发病机制中扮演着关键角色。这种发现使其有望成为这些疾病的潜在诊断标志、预后标志和治疗靶点。



注:A. CircRNA 与 DNA 结合形成 RNA-DNA 双链,影响基因转录; B. CircRNA 充当蛋白支架,与蛋白质结合形成 circRNA-蛋白质复合物(CircRNPs); C. CircRNA 含有 miRNA 结合位点,阻断 miRNA 与靶 mRNA 的 3'-UTR 区域结合,调节 mRNA 表达; D. CircRNA 通过翻译成肽或蛋白质来发挥生物学效应。

图 1 CircRNA 的作用机制

2 外周血 CircRNA 与 NSCLC

CircRNA 可通过分泌囊泡、分泌颗粒或者微囊泡等多种形式从细胞释放至血液循环,能够在血液循环中长期稳定存

在,并可耐受高温、反复冻融以及极端酸碱度的影响,为其成为可靠的循环肿瘤生物标志物奠定了基础^[6,13]。最近研究显示,外周血 CircRNA 可作为一种非侵入性生物标志物用于 NSCLC 的诊断和疗效评价,具有一定的临床应用价值。

2.1 CircERBB2

CircERBB2 由 *ERBB2* 基因转录本 3-7 号外显子反向剪接形成,长度为 676 bp;其在多种肿瘤中表达上调,包括胆囊癌、胃癌、乳腺癌等;可促进癌细胞增殖、侵袭、迁移、移植瘤生长,同时抑制细胞凋亡^[14-16]。Zou 等^[17]的研究指出,与健康对照者以及患有良性肺疾病者相比,NSCLC 患者的血清样本中 CircERBB2 表达上调;其表达水平与淋巴结转移、肿瘤直径和 TNM 分期呈正相关。此外,CircERBB2 能够促进 NSCLC 细胞克隆形成^[18],并减弱异丙酚对 NSCLC 细胞增殖、克隆形成和侵袭的抑制作用^[19]。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析表明,血清中 CircERBB2 水平诊断 NSCLC 的曲线下面积(Area under the curve, AUC)为 0.871,灵敏度为 80.5%,特异度为 87.1%;当 CircERBB2 和 CEA 两者联合应用时,其 AUC 可提高至 0.938,灵敏度为 94.3%,特异度为 85.9%^[17]。这提示 CircERBB2 和 CEA 的联合应用能够有效提高 NSCLC 的诊断效能和灵敏度。

2.2 CircRNA_001846

CircRNA 芯片分析显示,在 NSCLC 组织中,CircRNA_001846 表达显著上调;而在患者血清中同样呈现明显上调,其表达水平与淋巴结转移、TNM 分期和肿瘤分化呈正相关。ROC 曲线分析显示,CircRNA_001846 在血清样本中对 NSCLC 诊断具有较好的效能,AUC 为 0.872,灵敏度为 78.2%,特异度为 81.1%。联合检测 CircRNA_001846 和 CEA 能进一步提高 AUC 至 0.925^[20]。这提示 CircRNA_001846 可能成为一种新型的 NSCLC 诊断标志物。

2.3 CircRNA_0109320

CircRNA_0109320 是由 *ZNF91* 基因的转录本反向剪接形成的 circRNA。在 NSCLC 组织中,CircRNA_0109320 表达上调,与 TNM 分期和淋巴结转移呈正相关;CircRNA_0109320 可通过结合 miR-595 调控 E2F7 表达,促进 NSCLC 细胞增殖和侵袭,同时抑制细胞凋亡^[21]。Liu 等^[22]研究发现,在吉非替尼治疗有效和无效的 NSCLC 患者中,1377 个 circRNA 表达差异明显;进一步的 qPCR 验证表明,吉非替尼治疗有效的患者较无效的患者,其血浆 CircRNA_0109320 水平明显上调,与无进展生存期呈正相关。ROC 曲线分析显示,CircRNA_0109320 评价吉非替尼治疗效果的 AUC 为 0.81,灵敏度为 80%,特异度为 78.6%。因此,CircRNA_0109320 可能成为 NSCLC 患者吉非替尼疗效监测的潜在生物标志物。

2.4 CircFARSA

CircFARSA 是一种来源于 *FARSA* 基因 5-7 号外显子的 CircRNA,在结直肠癌、膀胱癌和胰腺癌等多种肿瘤中高表

达;它可通过吸附 miR-330-5p 促进结直肠癌和膀胱癌细胞增殖和转移,也可通过上调 BCL-2 表达抑制胰腺癌细胞凋亡^[23-25]。Hang 等^[26]应用 circRNA 测序技术在 NSCLC 组织中筛选出 185 个差异表达的 circRNA,其中 CircFARSA 在 NSCLC 组织、细胞和血浆样本中表达上调,与患者的 TNM 分期、肿瘤大小以及淋巴结转移呈正相关^[26-28]。此外,Chen 等^[27]报道,CircFARSA 可通过介导 PTEN 泛素化降低 PTEN 表达,激活 PI3K/AKT 信号通路,诱导巨噬细胞极化并促进 NSCLC 细胞侵袭、迁移以及上皮间质转化(EMT)。另一方面,Nie 等^[26]研究显示,CircFARSA 可作为 miRNA 分子海绵通过吸附 miR-15a-5p 上调 B7H3 表达,从而促进 NSCLC 移植瘤生长和癌细胞转移;此外,血浆 CircFARSA 水平对于 NSCLC 诊断具有一定的应用价值,其 AUC 为 0.71。因此,CircFARSA 可能是一种潜在的 NSCLC 诊断标志物。

2.5 CircRNA_0006423

CircRNA_0006423 是一种源自 *BCAR3* 基因的外显子 CircRNA,位于染色体 1p22.1。在 NSCLC 患者的血浆、组织和细胞系中,CircRNA_0006423 表达水平相对较低;其血浆表达水平与肿瘤分化程度呈负相关,在肺癌切除术后,患者的血浆 CircRNA_0006423 水平明显上升。CircRNA_0006423 可作为分子海绵,通过吸附 miR-492 抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡。ROC 曲线分析显示,血浆 CircRNA_0006423 水平在 NSCLC 诊断中的 AUC 为 0.865,灵敏度为 81.7%,特异度为 79.3%,显著优于传统的 NSCLC 标志物 NSE(AUC=0.619、灵敏度为 73.3%、特异度为 56.7%)、CYFRA21-1(AUC=0.586、灵敏度为 63.3%、特异度为 63.3%)和 CA72-4(AUC=0.521、灵敏度为 86.7%、特异度为 36.7%)。此外,血浆 CircRNA_0006423 水平还可用于评估 NSCLC 手术治疗效果,其 AUC 为 0.725,灵敏度为 86.0%,特异度为 59.8%^[29]。综上所述,CircRNA_0006423 可能成为 NSCLC 诊断和治疗效果评价的潜在生物标志物。

2.6 CircFOXPI

CircFOXPI 是一种来自 *FOXPI* 基因外显子的 CircRNA,对细胞增殖、凋亡、炎症反应等过程具有调控作用,在多种疾病如急性缺血性脑卒中、创伤瘢痕形成、复发性流产、动脉粥样硬化、骨质疏松等中发挥着重要作用^[28,30]。此外,在肺腺癌组织和 NSCLC 细胞系中,CircFOXPI 表达上调;它可作为 miRNA 海绵,通过吸附 miR-185-5p 上调 Wnt1 表达,促进 NSCLC 细胞增殖并抑制细胞凋亡^[31]。与健康对照组相比,CircFOXPI 在 NSCLC 患者血清中也显著高表达,其表达水平与 TNM 分期及淋巴结转移呈正相关;进一步的机制研究显示 CircFOXPI 可能通过靶向结合 miR-370-3p 和 miR-18a-5p,激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路进而促进 NSCLC 细胞增殖和转移;ROC 曲线分析表明,血清 CircFOXPI 诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.88,其诊断效能优于传统的 NSCLC 标志物 CEA

(AUC=0.79)和 CYFRA21-1(AUC=0.77)。提示 CircFOXPI 具有成为 NSCLC 新型诊断标志物的潜能^[32]。

2.7 CircRNA_0070354

CircRNA_0070354 是源自 *PTPN13* 基因的外显子 CircRNA,片段长度为 431 bp,在 NSCLC 中高表达。血清中其表达水平与肿瘤分化程度和 TNM 分期正相关,而与患者预后负相关。ROC 曲线分析显示,血清 CircRNA_0070354 诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.660,高于 CEA(AUC=0.631)、SCC(AUC=0.638)和 CYFRA21-1(AUC=0.568)。CircRNA_0070354 与 SCC 联合检测的 AUC 为 0.711,优于 CircRNA_0070354 联合 CEA(AUC=0.691)和 CircRNA_0070354 联合 CYFRA21-1(AUC=0.669),而四者联合诊断 AUC 可进一步提高至 0.730^[5]。CircRNA_0070354 与 CEA、SCC 和 CYFRA21-1 联合检测可有效提高 NSCLC 诊断的准确性^[5]。

2.8 CircRNA_0023179

CircRNA_0023179 是由 *LRP5* 基因的 2 号外显子通过转录后反向剪接形成的一种长度为 397 bp 的 CircRNA 分子,在 NSCLC 中表达上调;其在血清中的表达水平与组织学类型、TNM 分期、淋巴结转移和远处转移呈正相关,而与患者预后呈负相关。ROC 曲线分析显示,与传统的 NSCLC 血清标志物 CEA(AUC=0.784)、SCC(AUC=0.431)和 CYFRA21-1(AUC=0.539)相比,血清 CircRNA_0023179 具有更高的诊断效能(AUC=0.831)。四者联合检测其诊断效能可进一步提高(AUC=0.914),表明 CircRNA_0023179、CEA、SCC 和 CYFRA21-1 联合检测能有效提高对 NSCLC 的诊断价值。术后,CircRNA_0023179 明显下降,提示其对 NSCLC 手术疗效的监测也具有一定的参考价值^[33]。

2.9 CircRNA_0046264

CircRNA_0046264 是由 *P4HB* 基因转录本的 2-4 号外显子通过反向剪接形成的一种长度为 479 bp 的 CircRNA 分子。其在骨肉瘤组织和细胞系中表达下调,表达水平与肿瘤大小 Ki67 表达呈负相关;通过吸附 miR-940 上调 SFRP1 表达,CircRNA_0046264 可抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,在骨肉瘤中表现出潜在的抑癌基因功能^[34]。Liu 等^[35]报道 CircRNA_0046264 在 NSCLC 组织样本中表达上调,其表达水平与患者的年龄、肿瘤大小、TNM 分期和淋巴结转移呈显著正相关,与患者预后呈负相关;CircRNA_0046264 过表达可促进 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭,并减弱顺铂对 NSCLC 细胞增殖的抑制效果,表现出潜在的癌基因活性以及诱导 NSCLC 细胞对顺铂耐药的功能。ROC 曲线分析结果显示,肿瘤组织和血清样本的 CircRNA_0046264 对诊断 NSCLC 的 AUC 分别为 0.971 和 0.915,特异性分别为 0.973 和 0.957,灵敏度分别为 0.951 和 0.927,表明 CircRNA_0046264 可能是 NSCLC 的一种潜在诊断标志物和治疗靶点。

3 总结与展望

大量的研究已经证实,外周血中的 CircRNA 携带了关

于宿主细胞生理和病理状态的重要遗传信息,可反映 NSCLC 在血液循环中的分子特征,对 NSCLC 的诊断、疗效监测和预后评估均具有重要意义。然而,目前关于外周血 CircRNA 作为 NSCLC 诊断和疗效评价标志物的研究仍处于起步阶段,尚未实现外周血 CircRNA 在样品制备、RNA 提取和检测以及原始数据分析方面的标准化。目前市场上还没有获批准用于临床应用的相关 CircRNA 标志物产品。此外,联合多种外周血 CircRNA 标志物以及与传统的肿瘤标志物联合检测,相较于单一标志物具有更高的诊断效能。因此,未来的研究方向可能包括外周血 CircRNA 检测方法的标准化,以及更多地探索多种标志物联合检测的潜在优势,这将有助于推动外周血 CircRNA 在 NSCLC 诊断和治疗评估中的应用。

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] 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.
- [3] 朱晓莉, 许露. 肺癌早期诊断相关标志物研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(9): 875-879.
- [4] Jiang X, Liu B, Nie Z, et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 74.
- [5] Huang Y, Qin S, Gu X, et al. Comprehensive Assessment of Serum hsa_circ_0070354 as a Novel Diagnostic and Predictive Biomarker in Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 796776.
- [6] Ren W, Yuan Y, Peng J, et al. The function and clinical implication of circular RNAs in lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 862602.
- [7] Li S, Liu Y, Qiu G, et al. Emerging roles of circular RNAs in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 17.
- [8] Liu Y, Ding W, Wang J, et al. Non-coding RNAs in lung cancer: molecular mechanisms and clinical applications [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1256537.
- [9] Abou Haidar MG, Venkataraman S, Golshani A, et al. Novel coding, translation, and gene expression of a replicating covalently closed circular RNA of 220 nt [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(40): 14542-14547.
- [10] Wang Q, Fan X, Sheng Q, et al. N6-methyladenosine methylation in kidney injury [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1): 170.
- [11] Li Q, Ren X, Wang Y, et al. CircRNA: a rising star in leukemia [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15577.
- [12] Tang X, Ren H, Guo M, et al. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 910-928.
- [13] 杨立羊, 张新军, 王庆领, 等. 循环血液中的环状 RNA 在消化系统肿瘤中的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(20): 2555-2562.
- [14] Huang X, He M, Huang S, et al. Circular RNA circERBB2 promotes gallbladder cancer progression by regulating PA2G4-dependent rDNA transcription [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 166.
- [15] Li X, He M, Guo J, et al. Upregulation of circular RNA circ-ERBB2 predicts unfavorable prognosis and facilitates the progression of gastric cancer via miR-503/CACUL1 and miR-637/MMP-19 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(4): 926-930.
- [16] Zhong JX, Kong YY, Luo RG, et al. Circular RNA circ-ERBB2 promotes HER2-positive breast cancer progression and metastasis via sponging miR-136-5p and miR-198 [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 455.
- [17] Zou G, Lu W, Dai X. Diagnostic and prognostic value of serum CircERBB2 level in NSCLC and its correlation with clinicopathological features in NSCLC patients [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 1215-1222.
- [18] Van Der Steen N, Lyu Y, Hitzler AK, et al. The Circular RNA Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer Cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1091.
- [19] Gao J, Ding C, Zhou J, et al. Propofol suppresses lung cancer tumorigenesis by modulating the circ-ERBB2/miR-7-5p/FOXO1 axis [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(6): 824-834.
- [20] Yang F, Ma C, Qiu J, et al. Identification of circRNA_001846 as putative non-small cell lung cancer biomarker [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8690-8697.
- [21] Bai Q, Li L, Chen F, et al. Suppression of Circular RNA Hsa_circ_0109320 Attenuates Non-Small Cell Lung Cancer Progression via MiR-595/E2F7 Axis [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921200.
- [22] Liu YT, Han XH, Xing PY, et al. Circular RNA profiling identified as a biomarker for predicting the efficacy of Gefitinib therapy for non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5): 1779-1787.
- [23] Lu C, Fu L, Qian X, et al. Knockdown of circular RNA circ-FARSA restricts colorectal cancer cell growth through regulation of miR-330-5p/LASP1 axis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 689: 108434.
- [24] Fang C, Huang X, Dai J, et al. The circular RNA circFARSA sponges microRNA-330-5p in tumor cells with bladder cancer phenotype [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 373.
- [25] Yuan H, Huang X, Li Q, et al. SiRNA-circFARSA-loaded porous silicon nanomaterials for pancreatic cancer treatment via inhibition of CircFARSA expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112672.
- [26] Hang D, Zhou J, Qin N, et al. A novel plasma circular RNA circFARSA is a potential biomarker for non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6): 2783-2791.
- [27] Chen T, Liu Y, Li C, et al. Tumor-derived exosomal circFARSA mediates M2 macrophage polarization via the PTEN/PI3K/AKT pathway to promote non-small cell lung cancer metastasis [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28: 100412.
- [28] Nie J, Yang R, Zhou R, et al. Circular RNA circFARSA promotes the tumorigenesis of non-small cell lung cancer by elevating B7H3 via sponging miR-15a-5p [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(24): 2575-2589.

3例血管肉瘤肺转移的临床病理及免疫表型特征报道

袁兴娥^{1,2} 贾琪琪¹ 高姗¹ 杨喆¹ 张冠军¹ 刘希^{1*}

[摘要] **目的** 探讨血管肉瘤(AS)肺转移的临床病理及免疫表型特征,结合文献探讨其鉴别诊断及治疗方案。**方法** 收集2018年1月至2023年12月在西安交通大学第一附属医院病理科确诊的AS肺转移3例病例的临床及影像资料,EnVision两步法行免疫组织化学染色,荧光原位杂交检测SS18基因易位情况,并复习文献探讨新兴治疗方法。**结果** 3例均为男性,年龄45~73岁。临床表现为阵发性胸闷、气短、间断咯血、咳嗽、咳痰、右髋部疼痛不适等。影像学上肺部均出现多发大小不等、边界较清的高密度结节或条索灶。行活检病理组织形态表现为:肺组织内见肿瘤成片状浸润性生长,其间可见大小不等腔隙;细胞呈短梭形或上皮样,胞质嗜酸性或双色性,界限不清;细胞核呈泡状,部分可见核仁;肿瘤坏死明显,易见核分裂像及病理性核分裂像。免疫表型:3例样本肿瘤细胞Vim、CD34、CD31、ERG、FLI-1、INI1、CD99阳性;P40、SMA、Desmin、ALK、CD68、E-cadherin、S100、HMB45、MelanA、WT-1、D2-40、BRG-1、HHV8、LCA、CK、CK7、TTF1、CK5/6、EMA阴性;Ki67阳性率55%~65%。2例荧光原位杂交未检测到SS18基因易位。确诊后2例行姑息治疗,1例行化疗联合靶向治疗。随访1例带瘤生存3个月,2例分别于9、4个月后因病死亡。**结论** 病理组织形态及一组包括内皮细胞标记的免疫组化检测,有助于明确AS肺转移诊断。靶向和免疫治疗是有前景的治疗方法,但需进一步验证。

[关键词] 血管肉瘤肺转移;病理诊断;免疫组织化学检测

Clinicopathological and immunophenotypic characteristics analysis of three cases of angiosarcoma with pulmonary metastases

YUAN Xinge^{1,2}, JIA Qiqi¹, GAO Shan¹, YANG Zhe¹, ZHANG Guanjun¹, LIU Xi^{1*}

(1. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710061; 2. Department of Pathology, Ankang People's Hospital, Ankang, Shaanxi, China, 725000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical, pathological, and immunophenotypic characteristics of angiosarcoma (AS) with pulmonary metastases, and explore its differential diagnosis and treatment strategies in combination with literature. **Methods** Clinical and imaging data from 3 cases of AS with pulmonary metastases were collected and confirmed by the Department of Pathology at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2018 to December 2023. EnVision two-step immunohistochemical staining, and fluorescence in situ hybridization (FISH) studies were conducted to detect SS18 gene translocations. Additionally, relevant literature was reviewed. **Results** All three cases were males, aged 45 to 73 years. The clinical symptoms included paroxysmal chest tightness, shortness of breath, intermittent hemoptysis, cough, sputum, and pain and discomfort in the right hip. Imaging scans displayed multiple high-density nodules or linear lesions of varying sizes with clear boundaries in the lungs. The pathological morphology of the biopsy tissue showed patchy infiltrative growth of tumors in the lung tissue, with varying sizes of cavities visible between them. The cells were short spindle shaped or epithelioid, with eosinophilic or bichromatic cytoplasm and unclear boundaries. The nucleus was vesicular, with some visible nucleoli. The tumor necrosis was obvious, mitotic images and pathological mitotic images were easily visible. Immunophenotype: Three samples showed that tumor cells were positive for Vim, CD34, CD31, ERG, FLI-1, INI1, and CD99; negative for P40, SMA, Desmin, ALK, CD68, E-cadherin, S100, HMB45, MelanA, WT-1, D2-40, BRG-1, HHV8, LCA, CK, CK7, TTF1, CK5/6, EMA. The positive rate of Ki67 was 55%~65%. SS18 gene translocation was not detected in two cases by FISH. After diagnosis, 2 cases were treated with palliative care, one case was treated with chemo-

基金项目:国家自然科学基金项目(81902414);陕西省重点产业创新链(群)-社会发展领域项目(2020ZDLSF03-04)

作者单位:1. 西安交通大学第一附属医院病理科,陕西,西安710061

2. 陕西省安康市人民医院病理科,陕西,安康725000

*通信作者:刘希, E-mail: 12815343@qq.com

therapy and targeted therapy. One case with the tumor survived for 3 months, while two cases died of illness after 9 and 4 months, respectively. **Conclusion** Pathological morphology and a panel of immunohistochemical markers, including endothelial cell markers, are helpful for diagnosing AS with pulmonary metastases. Targeted and immunotherapy are promising treatment strategies, but further validation is needed.

[KEY WORDS] Angiosarcoma with pulmonary metastases; Pathologic diagnosis; Immunohistochemical testing

血管肉瘤(Angiosarcoma, AS)是一种在不同程度上再现内皮细胞形态和免疫表型特点的恶性血管性肿瘤^[1]。AS是罕见的软组织肿瘤,病理形态变化较广,可以从类似良性血管瘤的高分化形态,变化到与低分化癌、黑色素瘤或多形性肉瘤难以区别的间变形态^[2]。AS侵袭性强,局部复发和远处转移率高,超过半数的患者在1年内死于该病^[1]。AS远处转移常见的部位是肺、淋巴结和软组织等处^[1]。由于其临床及影像学表现无明显特异性,穿刺活检组织样本量较少,转移灶的病理形态更不典型等因素,因此,准确诊断转移性AS一直具有挑战性。本文对本院3例经穿刺活检诊断的AS肺转移的临床病理特征进行回顾性分析,并结合文献,探讨其治疗方案等,以增强临床及病理医师对该病的认识。

1 材料与方法

1.1 一般材料

收集2018年1月至2023年12月在西安交通大学第一附属医院经穿刺活检,在病理科确诊的AS肺转移病例3例。纳入标准为由两位高级职称病理医师复阅HE及免疫组织化学染色切片确认病理诊断为AS肺转移。排除标准:①临床资料不完整;②组织标本过小无法进行免疫组化检测。研究通过医院伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。收集患者的临床、实验室检查、影像学、病理学及治疗等资料,并进行电话随访。

1.2 方法

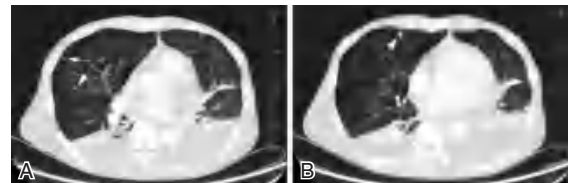
穿刺活检标本经3.7%中性甲醛固定、脱水、石蜡包埋、切片、分别进行HE染色及免疫组织化学染色。免疫组织化学染色按照说明书,采用EnVision两步法,使用BenchMark Ultra Ventana(Roche公司,瑞士)全自动免疫组织化学染色仪。一抗抗体为:Vim、CD34、CD31、ERG、FLI-1、CD99、SMA、Desmin、ALK、CK、CK7、TTF1、P40、CK5/6、EMA、CD68、E-cadherin、S100、HMB45、MelanA、WT-1、D2-40、BRG-1、INI1、HHV8、LCA、Ki67。抗体购自福州迈新和北京中杉生物技术开发有限公司。免疫组织化学染色均设置阴阳性对照。荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)染色操作步骤按照试剂盒说明书进行,使用SS18双色分离探针(CytoTest Inc公司,美国)。利用DM4000荧光显微镜成像系统(LEICA公司,德国)和FISH图像分析软件进行荧光图像的观察、采集和分析。

2 结果

2.1 临床及随访资料

病例1:患者男性,73岁,主诉阵发性胸闷、气短、间断

咯血1月。胸部CT显示:双肺肺气肿、多发肺大疱;双肺间质性改变,双肺多发结节及条索灶,增强强化;双侧胸腔积液并心包积液。见图1。院外抗感染治疗无效,以“多浆膜腔积液、肺炎、肺结节”收治入院,近期体重下降约5 kg。行心包积液、右侧胸腔积液穿刺引流及CT引导下经皮肺穿刺活检术。穿刺术后患者咯血加重。心包积液、右侧胸腔积液细胞病理学均未见恶性细胞。左肺上叶穿刺病理诊断为AS肺转移后,临床再行腹部及盆腔增强CT,显示:肝右叶S5段占位,体积约3.5 cm×2.3 cm×2 cm;右侧竖脊肌结节,考虑血管源性肿瘤可能;腹腔积液,皮下积液。心动超声示:右心室腔内可见一不规则低回声占位,体积约3 cm×2 cm×2 cm。颅脑MRI增强示:左侧小脑半球斑点状高强化灶,考虑转移。复查B超示:腰背部及左侧臀部皮下可见数个低回声结节,较大约1.6 cm×0.7 cm×0.5 cm,边界清,CDFI:可见丰富血流信号。行腰背部皮下结节穿刺活检,病理诊断为AS。临床综合诊断为AS全身多发转移,原发部位为心脏。



注:图A和图B为病例1患者CT表现,箭头所示为肺内多发转移灶。

图1 血管肉瘤肺转移的CT表现

病例2:患者男性,45岁,主诉左前臂软组织肿瘤术后化疗后7月,咳嗽、咳痰伴间断咯血5月余。患者1年半前无诱因出现左前臂下段包块,体积约3.5 cm×2.5 cm×2 cm,于外院切除后病理诊断为纤维肉瘤,术后行5周期EI方案化疗。5月余前无明显诱因出现咳嗽、咳痰伴咯血,对症治疗缓解不明显。外院PET/CT示:左前臂未见明显占位病变;右肺下叶基底段、左肺上叶前段、右肺下叶背段数个高密度结节,不排除转移性;枢椎、左侧肱骨颈部骨质病变,多考虑为转移性。行超声引导下气管镜病理活检。

病例3:患者男性,56岁,因右髋部疼痛不适、气短2月余入院。胸部CT示:左肺舌叶、右肺下叶后基底段、右肺中叶外侧段、右肺下叶后基底段散在微小结节及纤维条索灶;纵隔未见肿大淋巴结;胸椎多发骨质密度异常影,可符合骨转移瘤改变。右髋关节及腰椎平扫示:胸、腰、骶椎体、骶骨、双侧髋骨及股骨多发异常信号影,考虑转移瘤。超声示:左侧小腿肌间可见一约3.7 cm×2.0 cm×1.8 cm的混合回声。行右股骨及右肺下叶病灶穿刺活检。

2.2 病理检查

2.2.1 大体检查

3例送检样本均为穿刺组织,小条状,长0.5~1.5 cm,直径0.1 cm,灰白色,质软。

2.2.2 光镜特点

3例样本均于肺组织内见肿瘤细胞浸润性生长,排列成片状,其间可见大小不等腔隙形成,分化好的管腔样结构不明显。3例样本肿瘤细胞呈肥胖的短梭形,病例3部分肿瘤细胞还呈上皮样形态;胞质嗜酸性或嗜双色性,细胞界限不清;细胞核呈泡状,圆形或卵圆形,部分肿瘤细胞可见嗜酸性核仁;肿瘤坏死明显,核分裂像易见,大于20个/5 mm²,并可见病理性核分裂像;周围肺组织散在淋巴细胞、浆细胞等炎细胞浸润,可见碳末沉积。见图2。病例1再行腰背部皮下结节穿刺活检,肿瘤组织在骨骼肌间不规则浸润性生长,并显示具有低级别和高级别形态区域,两种区域有移行过渡。低级别区可见分化良好的相互吻合的管腔样结构,或大小不一的、中央为胶原的乳头状结构,被覆轻度异型的梭形细胞。高级别区与肺转移灶形态类似。见图3。



注:A.肺组织内见肿瘤浸润性生长,可见大小不等腔隙形成,分化好的管腔样结构不明显;B.肿瘤细胞呈上皮样;C.肿瘤细胞核呈圆形或卵圆形,可见病理性核分裂像(HE染色,A-B,×200;C,×400)。D.肿瘤细胞核显示ERG阳性;E.肿瘤细胞CK7阴性,表面残存的肺泡上皮细胞阳性;F.肿瘤细胞TTF1阴性(免疫组织化学染色,D-F,×400)。

图2 血管肉瘤肺转移的病理组织学及免疫表型特征

2.2.3 免疫表型

3例样本肿瘤细胞均显示Vim胞质弥漫阳性,CD34、CD31胞膜和胞质阳性,ERG、FLI-1、INI1胞核阳性,CD99胞膜阳性。P40、SMA、Desmin、ALK、CD68、E-cadherin、S100、HMB45、MelanA、WT-1、D2-40、BRG-1、HHV8肿瘤细胞均阴性。LCA仅淋巴细胞阳性。CK、CK7、TTF1、CK5/6、EMA肿瘤细胞阴性,残留的肺上皮细胞阳性。Ki67肿瘤细胞阳性率约55%~65%。见图2~3。



注:A.肿瘤细胞在骨骼肌间浸润,形成大小不一的乳头状结构,类似乳头状内皮增生;B.肿瘤细胞核呈梭形或卵圆形,可见病理性核分裂像(HE染色,A,×200;B,×400);C.肿瘤细胞CD31胞膜和胞质阳性(免疫组织化学染色,×400)。

图3 病例1腰背部皮下血管肉瘤的病理组织学及免疫表型特征

2.2.4 FISH检测结果

病例1和病例2行SS18 FISH检测,SS18分离探针均未见超过阈值的肿瘤细胞红绿信号分离。因此,未检测到SS18基因易位。

2.3 治疗及随访

病例1因患者自入院后双肺炎、贫血、电解质紊乱、低蛋白血症、肝功能异常及肾功能不全,无法耐全身抗肿瘤治疗,遂对症姑息治疗后出院,随访3个月带瘤生存。病例2确诊AS肺转移后予对症处理,颈部IMRT姑息止痛放疗,随访9个月后因病死亡。病例3行表柔比星化疗联合贝伐珠单抗靶向治疗,效果不佳,患者于确诊后4月因病死亡。

3 讨论

AS在所有肉瘤中占比约3%,局部复发率约20%,远处转移率约50%,远处转移最常见的部位是肺,其次是淋巴结、软组织、骨骼等,超过半数在1年内死亡^[1,3]。AS肺转移常通过肺穿刺活检,病理首先确诊的。临床常表现为胸痛、低氧血症和咯血,部分患者还可出现弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH),抗生素和类固醇治疗有时能改善症状,这种缓解可能导致误诊为肺炎或感染^[4,6]。AS原发部位常为心脏(右心为主)、深部软组织等^[6,8]。本研究1例发生于右心室,2例发生于软组织。

影像学上,AS肺转移时胸部CT表现具有一定的特异性:肺内多发大小不等、边界较清的高密度结节,部分结节被磨玻璃影环绕,提示结节周围存在肺泡出血^[4,6,9-11]。本研究中3例胸部CT均显示肺多发性结节,但因肺泡出血不显著,因此结节周围的磨玻璃影不明显。多发性肺结节和DAH患者需注意进行心脏检查。

病理学上,脱落细胞学的阳性率极低,组织学活检是确诊的金标准^[7,12-13]。组织学上,大多数病例为高级别,即上皮样或梭形肿瘤细胞排列成无明显血管形成的实性片状、裂隙样腔隙;细胞有较丰富的嗜酸性或嗜双色性细胞质,大的泡状细胞核和明显的核仁;核分裂计数增多,可见病理性核分裂像和凝固性坏死。少数病例可见异型性较小的肿瘤细胞形成乳头状,或形成分化较好的、相互吻合的管腔,管腔内可有红细胞。分化较好的区域对诊断具有提示意义^[1-2,7]。免疫表型上,肿瘤表达血管内皮细胞标记,细胞膜CD31和细胞核ERG、FLI-1阳性,不同程度表达CD34和D2-40;CK和EMA可以有表达,特别是在上皮样亚型中;SMA、desmin、HHV8阴性,INI1保留表达^[1,3]。

AS肺转移常需鉴别的有肺腺癌、肺肉瘤样癌、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤、滑膜肉瘤、平滑肌肉瘤等。肺腺癌TTF和NapsinA阳性;肺肉瘤样癌CK、TTF1或P40/P63阳性;恶性间皮瘤calretinin、WT1、D2-40、CK5/6和GATA3通常阳性;恶性黑色素瘤S100、HMB45、MelanA通常阳性;滑膜肉瘤SS18阳性,且存在SS18-SSX基因融合;平滑肌肉瘤SMA、desmin和/或caldesmon阳性^[2-3]。

(下转第2059页)

冰冻人血清 α -淀粉酶标准物质在量值传递中的应用

孙江漫 李敏 孟祥兆 邵燕 于洪远*

[摘要] **目的** 探讨具有溯源性和互换性的冰冻人血清 α -淀粉酶标准物质在常规系统中的应用。**方法** 采用迈克A和西门子B系统同时测量GBW(E)090595、GBW(E)090286、41份单人份血清样本,每个样品重复测量2次,将标准物质理论值和实测值进行线性拟合,单人份血清测量值代入拟合方程得出标准物质校准后的结果,参考CLSI EP9-A3,将校准前后的结果进行比对。**结果** A系统标准物质理论值和实测值线性拟合方程 $y=1.030x+0.120$,B系统 $y=1.144x+0.851$ 。A、B系统实测值和校准值之间目测无离群值。Bland-Altman图中A、B系统实测值的平均偏倚为-12.72%,偏倚的95%CI为-20.17%~-5.26%,均为负偏倚,两种方法有较大差异;经冰冻人血清 α -淀粉酶标准物质校准后A、B系统的平均偏倚为-1.5%,偏倚的95%CI为-9.83%~6.83%,两种方法有较好的一致性。A、B系统实测值Deming回归方程 $y=0.890x-3.131$, Passing-Bablok回归方程 $y=0.877x+0.005$ 。A、B系统校准值Deming回归方程 $y=0.989x-2.858$, Passing-Bablok回归方程 $y=0.975x+0.815$ 。常规系统实测值的4种回归分析中各医学决定水平处的预期偏倚范围-18.9%~-11.9%,均大于临床可接受范围,经冰冻人血清 α -淀粉酶标准物质校准后的预期偏倚均有明显改善,4个医学决定水平处的预期偏倚范围-7.0%~0.2%,均在临床可接受范围内。**结论** 将具有溯源性和互换性的冰冻人血清 α -淀粉酶标准物质作为常规系统的校准品可以保证检测结果的准确性和可比性。

[关键词] α -淀粉酶;标准物质;校准品;量值溯源;方法学比对

Application of frozen human serum α -amylase reference material in quantity transfer conventional systems

SUN Jiangman, LI Min, MENG Xiangzhao, SHAO Yan, YU Hongyuan*

(Beijing Aerospace General Hospital Clinical Laboratory, Beijing, China, 100076)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of α -amylase in frozen human serum with traceability and commutability in conventional systems. **Methods** The Maccura(A) and Siemens(B) systems were used to measure GBW(E) 090595, GBW(E) 090286, and 41 single serum samples simultaneously. Each sample was measured twice, and the theoretical and measured values of the standard substance were linearly fitted. The measured values of the individual serum samples were then substituted into the fitting equation to obtain the calibrated results of the reference materials. Following CLSI EP9-A3 guidelines, the results before and after calibration were compared with the measurement results of the reference method. **Results** The linear equations for the theoretical and measured values of standard substances in system A were $y=1.030x+0.120$, and in system B, it was $y=1.144x+0.851$. No outliers were observed between the measured and calibrated values of system A and B. In the bland Altman plot, the average bias of the measured values of systems A and B was -12.72%, with a 95% confidence interval of -20.17% to -5.26%, both indicating negative biases. A significant difference was noted between the two methods. After calibration with α -amylase in frozen human serum, the average bias of systems A and B was -1.5%, with a 95%CI of -9.83% to 6.83%. The two methods showed good consistency. The Deming regression equation for the measured values of systems A and B was $y=0.890x-3.131$, and the Passing Bablock regression equation was $y=0.877x+0.005$. For the calibration values, the Deming regression equation was $y=0.989x-2.858$, and the Passing Bablock regression equation was $y=0.975x+0.815$. In the four regression analyses of conventional system measured values, the expected bias range at each medical decision level was -18.9% to -11.9%, exceeding the clinically acceptable range. However, after calibration with α -amylase in frozen human serum, the expected bias range was -7.0% to 0.2%, all falling within the clinically acceptable range. **Conclusion** Using α -amylase in frozen human serum with traceability and commutability as calibration standards for conventional systems can ensure the accuracy and comparability of detection results.

基金项目:北京航天总医院创新基金项目(2023-720)

作者单位:北京航天总医院检验科,北京 100076

*通信作者:于洪远, E-mail:13051839088@163.com

[KEY WORDS] α-AMY; Reference materials; Calibration standards; Tranceability; Methodological comparison

血清α-淀粉酶(α-amylase, AMY)是临床生化常规检验项目,是急性胰腺炎的重要检测指标^[1]。随着检验技术的快速发展,检验仪器、试剂、校准品、质控品种类越来越多,导致检测系统组合的随机性和多样性,加大了临床检验结果的差异。为保证检验结果的准确、可比、溯源,国际临床化学和检验医学联合会(International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine, IFCC)建立了多个检测项目的参考方法和参考物质,临床检验量值溯源即用参考方法和参考物质检验检测结果的准确性。本研究拟使用具有溯源性和互换性的冰冻人血清α-淀粉酶标准物质为校准品,将校准前后的测量结果进行比对,观察检测结果的一致性。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

全自动生化分析仪(雅培, c16000; 西门子, Dimension EXL 200), 迈克 AMY(试剂: 1121042、校准品: 1220101)、西门子 AMY(试剂: EC2250、校准品: 0GJ061)。

1.2 样本

国家二级标准物质: GBW(E)090595(278.5±4.7 U/L)、GBW(E)090286(68.3±1.0 U/L), 冰冻人血清基质; 随机选取41份无溶血、黄疸、乳糜的临床剩余单人份血清。

1.3 方法

采用迈克 A 和西门子 B 系统同时测量 GBW(E)090595、GBW(E)090286、41 份单人份血清样本, 每个样品重复测量 2 次, 参考 CLSI EP9-A3 文件^[2], 将两种常规方法校准前后的结果进行比对, 观察其在医学决定水平处的偏倚是否大于临床可接受范围^[3]。

1.4 统计学方法

使用 MedCalc 20 软件进行 Deming、passing-bablok 回归分析, SPSS 26 软件进行加权最小二乘回归, Excel 2019 进行 Bland-Altman 图型和普通线性回归分析。

2 结果

2.1 冰冻人血清α-淀粉酶标准物质理论值和实测值线性拟合

A 系统标准物质理论值和实测值线性回归方程 $y=1.030x+0.120$, 相关系数 1.000; B 系统回归方程 $y=1.144x+0.851$, 相关系数 1.000。见表 1、图 1。

表 1 A、B 系统标准物测量结果 (U/L)

标准物质	靶值	A 系统	B 系统
GBW(E)090286	68.3	66.05	57.97
GBW(E)090595	278.5	270.35	242.88

2.2 离群值检测

A、B 系统实测值和校准值之间目测无离群值。见图 2。

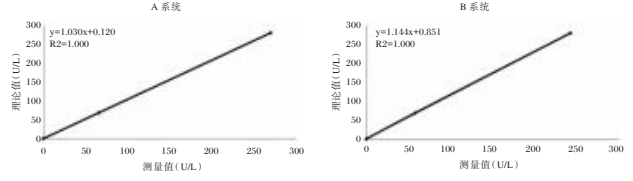


图 1 A、B 系统标准物质理论值与实测值线性拟合

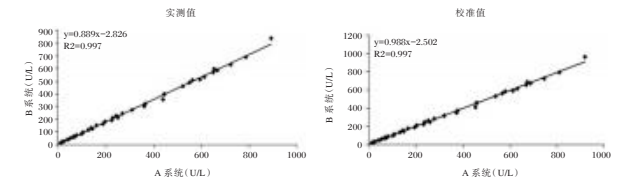


图 2 A、B 系统实测值与校准值散点图

2.3 Bland-Altman 图

A、B 系统实测值的平均偏倚为 -12.72%, 偏倚的 95% 置信区间(CI)为 -20.17%~-5.26%, 所有数据均匀分布在均值附近且大部分(39/41)在 95%CI 内, 但均为负偏倚, 说明两种方法有较大差异; 经冰冻人血清α-淀粉酶标准物质校准后 A、B 系统的平均偏倚为 -1.5%, 偏倚的 95%CI 为 -9.83%~6.83%, 所有数据均匀分布在均值和零点附近且大部分(39/41)在 95%CI 内, 说明两种方法有较好的一致性。见图 3。

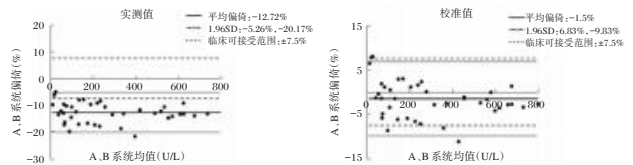


图 3 A、B 系统实测值与校准值 Bland-Altman 图

2.4 A、B 系统实测值和校准值回归分析

A、B 系统实测值 Deming 回归方程 $y=0.890x-3.131$, 斜率 95%CI: 0.861~0.920, 截距 95%CI: -9.528~3.266; Passing-Bablok 回归方程 $y=0.877x+0.005$, 斜率 95%CI: 0.869~0.891, 截距 95%CI: -2.204~2.048。A、B 系统校准值 Deming 回归方程 $y=0.989x-2.858$, 斜率 95%CI: 0.956~1.022, 截距 95%CI: -10.180~4.4639; Passing-Bablok 回归方程 $y=0.975x+0.815$, 斜率 95%CI: 0.966~0.990, 截距 95%CI: -1.869~3.103。见图 4~7。

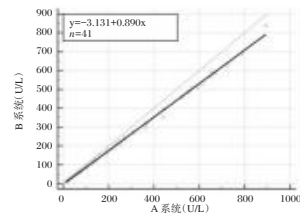


图 4 A、B 系统实测值 Deming 回归

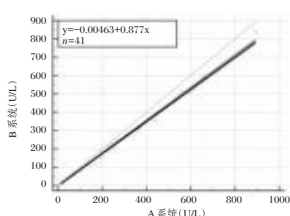


图5 A、B系统实测值 Passing-Bablok 回归

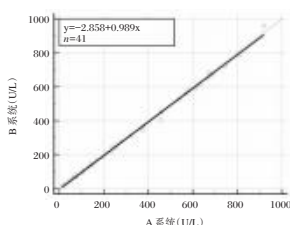


图6 A、B系统校准值 Deming 回归

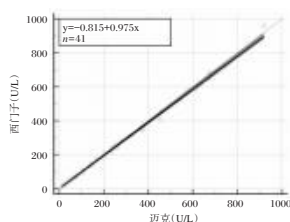


图7 A、B系统校准值 Passing-Bablok 回归

2.5 医学决定水平处的偏倚评估

A、B系统实测值4种回归分析中各医学决定水平处的预期偏倚范围-18.9~-11.9%，均为负偏倚。经冰冻人血清α-淀粉酶标准物质校准后的预期偏倚范围-7.0%~0.2%，小于临床可接受范围。见表2~3。

表2 A、B系统实测值比对结果 (U/L)

回归模型	医学决定水平 Xc	预估 Yc	(Xc+Yc)/2	预期偏倚 (%)	可接受范围 (%)	是否接受
普通线性回归	50	41.6	45.8	-18.3	±7.5	否
	120	103.9	111.9	-14.4	±7.5	否
	200	175.0	187.5	-13.3	±7.5	否
	500	441.8	470.9	-12.4	±7.5	否
加权最小二乘回归	50	44.4	47.2	-11.9	±7.5	否
	120	105.5	112.8	-12.8	±7.5	否
	200	175.5	187.7	-13.1	±7.5	否
Deming 回归	50	41.4	45.7	-18.9	±7.5	否
	120	103.7	111.8	-14.6	±7.5	否
	200	174.9	187.5	-13.4	±7.5	否
Passing-Bablok 回归	50	43.9	46.9	-13.1	±7.5	否
	120	105.3	112.6	-13.1	±7.5	否
	200	175.5	187.7	-13.1	±7.5	否
	500	438.7	469.3	-13.1	±7.5	否

单位:U/L。

3 讨论

临床检验为疾病的诊断、治疗、预防及人体健康的检查提供准确可靠的检测结果,准确的检测结果也是临床检验的

表3 A、B系统校准值比对结果

回归模型	医学决定水平 Xc (U/L)	预估 Yc (U/L)	(Xc+Yc)/2 (U/L)	预期偏倚 (%)	可接受范围 (%)	是否接受
普通线性回归	50	46.9	48.4	-6.4	±7.5	是
	120	116.1	118.0	-3.3	±7.5	是
	200	195.1	197.5	-2.5	±7.5	是
	500	491.5	495.7	-1.7	±7.5	是
加权最小二乘回归	50	50.1	50.0	0.2	±7.5	是
	120	118.1	119.1	-1.6	±7.5	是
	200	195.9	197.9	-2.1	±7.5	是
Deming 回归	50	46.6	48.3	-7.0	±7.5	是
	120	115.8	117.9	-3.5	±7.5	是
	200	195.0	197.5	-2.6	±7.5	是
Passing-Bablok 回归	50	49.6	49.8	-0.9	±7.5	是
	120	117.8	118.9	-1.9	±7.5	是
	200	195.8	197.9	-2.1	±7.5	是
	500	488.2	494.1	-2.4	±7.5	是

工作目标。建立检验结果的溯源性是实现检验结果准确、可比的重要方法之一。国际组织一般通过建立参考方法、制备参考物质和一致性方案来解决检测项目溯源性问题^[4-5]。血清α-淀粉酶是临床应用较广且有重要意义的检测项目,其测量原理因底物不同而不同,但校准品的溯源对于测量结果的准确性更为重要,由于溯源方式和途径不同,测量结果的差异较大,难以实现检验结果的可比性。因此研制可溯源至SI单位又有互换性的标准物质可规范临床多样化的检测项目以及提高其准确性和可比性^[6-7]。

本研究采用2个浓度的冰冻人血清α-淀粉酶标准物质,低值为正常水平,高值为病理水平,可溯源至国际标准物质ERM-AD456/IFCC和IFCC在37℃酶催化活性浓度测量的参考测量程序,基质是与临床样本相同的天然血清。将其作为两种常规系统的校准品,对校准前后的测量结果进行对比,Bland-Altman图结果中经冰冻人血清α-淀粉酶标准物质校准后A、B系统的平均偏倚明显降低,两种方法校准后有更好的一致性。EP9-A3是美国CLSI最新推出的用于临床实验室进行方法学比对和偏倚评估的重要指南文件,提供了普通线性回归、加权最小二乘回归、Deming回归、Passing-Bablok回归等多种线性拟合模型,每种模型均有其适用性和局限性^[8-11],本文将各种模型均进行了分析,结果显示经冰冻人血清α-淀粉酶标准物质校准后4种回归分析中各医学决定水平处的预期偏倚范围均有明显改善,且均在临床可接受范围内。由此可见,校准品量值传递的有效性、可靠性是厂商保证其检测结果准确、可追溯的重要工具^[12]。2种检测系统虽然原理不同,A系统是以4,6-亚乙基-对硝基苯-α-D-麦芽七糖苷为酶底物,B系统是以2-氯-4-硝基苯-α-D-麦芽三糖苷为底物,但关键的是其校准品溯源不同,A系统校准品声称可溯源至ERM-DA456/IFCC,而B系统未溯源,故两者检测结果一致性较差,但经同一标准物质溯源后一致性明显改善。故使用具有溯源性和互换性的标准物质作为常规系

统校准品,可以提高检测结果的准确性,有利于不同实验室检测系统测量结果的一致性^[13-15]。

综上所述,为实现检验结果互认,合理利用卫生资源,减少患者费用,临床实验室应尽可能选用相同检测原理以及具有溯源性和互换性校准品,以提高各实验室及各检测系统间结果的标准化和一致性。若不同检测系统间结果有差异,应建立该系统参考区间,且尽量选用同一系统对患者进行检测,以保证检测结果的可比性。

参考文献

[1] 张丽娇,黎晓琴,刘红,等.血清淀粉酶及肝损伤相关指标在急性胰腺炎病情评估中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):141-144.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline-Third edition: CLSI EP9-A3[S]. Wayne, PA: CLSI, 2013.

[3] 中华人民共和国卫生部.临床生物化学检验常规项目分析质量指标:WS/T 403-2012[S].北京:中华人民共和国卫生部,2012:4.

[4] 欧元祝,陈宝荣,居漪.临床化学检测的标准化现状[J].检验医学,2021,36(3):240-244.

[5] 付岳,高旭年,黄杰.体外诊断试剂质量评价与标准物质溯源[J].分子诊断与治疗杂志,2017,9(2):73-77.

[6] 张咪,张文新,于婷,等.以肌酐冰冻人血清国家标准物质为例探索生化免疫类体外诊断试剂标准物质的研制[J].中国药事,2024,38(1):45-52.

[7] 贾铮,曲守方,高瑛瑛,等.胱抑素C冰冻人血清国家标准品的建立及溯源性研究[J].中国药事,2024,38(1):38-44.

[8] 连丽丽,王莹,张天骄,等.2种检测系统检测尿轻链κ-Ig、λ-Ig的方法学比对及偏移评估[J].临床检验杂志,2023,41(11):50-55.

[9] 刘建华,刘铭义,贾兴旺.依据CLSI EP9-A3评价两种方法学检测糖类抗原242的可比性[J].中华检验医学杂志,2021,44(1):61-65.

[10] 时磊,刘晨,欧红玲,等.依据CLSI EP9-A3文件评价两种方法学检测降钙素原的可比性[J].标记免疫分析与临床,2023,29(7):1184-1188.

[11] 孙江漫,李敏,孟祥兆,等.血清α-淀粉酶常规方法与参考方法一致性评价[J].标记免疫分析与临床,2023,30(11):1945-1948.

[12] 林斐然,欧元祝,刘文彬,等.不同品牌校准品对血清碱性磷酸酶检测结果可比性的影响[J].检验医学,2022,37(2):183-187.

[13] 洪生静,谢小娟,周伶俐,等.血浆纤维蛋白原不同检测系统间检测结果的一致性分析及质控品的互通性探讨[J].现代检验医学杂志,2021,36(2):105-110.

[14] 谢静,张莹.体外诊断试剂产品校准品量值传递方法[J].上海医药,2019,40(13):43-44.

[15] 罗继全,彭琳,李宗祥,等.白介素6量值溯源体系的建立与评价[J].标记免疫分析与临床,2023,30(4):690-694.

(上接第2055页)

靶向治疗、抗血管生成药物和免疫治疗是AS肺转移有前景的治疗方法^[14]。Zeng等^[15]报道卡度尼单抗联合安罗替尼有效治疗一例左心房血管肉瘤多发转移患者。Koo等^[16]对一例心脏AS伴肺转移的患儿,使用手术切除、常规化疗、放疗和靶向治疗(包括贝伐珠单抗和帕唑帕尼)等后存活5年。

综上,本研究分析了3例AS肺转移患者的临床及病理特征,因其罕见性、疾病表现的非特异性导致误诊率高、较强的侵袭性及致死性,需从影像学及病理组织学、免疫表型特征上加强临床及病理医师对该病的认识。

参考文献

[1] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Soft tissue and bone tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020.

[2] Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors[M]. 7th ed, 2020.

[3] Lindberg MR. Diagnostic Pathology Soft Tissue Tumors[M]. 4th ed, 2024.

[4] Wang H, Shi J, Liu H, et al. Clinical and diagnostic features of angiosarcoma with pulmonary metastases: a retrospective observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(36):e8033.

[5] 王汉萍,施举红,王文泽,等.以弥漫性肺泡出血为首发表现的肺转移性血管肉瘤九例分析[J].中华内科杂志,2018,57(8):582-587.

[6] Zhao E, Peng M, Xu M, et al. Cardiac angiosarcoma with multiple pulmonary metastases: A case report and literature review[J]. Radiol Case Rep, 2023, 18(4):1446-1451.

[7] T Bocklage, K Leslie, S Yousem, et al. Extracutaneous angiosarcomas metastatic to the lungs: clinical and pathologic features of twenty-one cases[J]. Mod Pathol, 2001, 14(12):1216-1225.

[8] 甘建萍,崔越宏.原发性心脏血管肉瘤合并肺部转移1例报告[J].中国临床医学,2022,29(5):889-892.

[9] 朱园园,郭立琳,田庄,等.发性心脏血管肉瘤临床及影像学特征分析[J].中华心血管病杂志,2021,49(4):374-379.

[10] Yamashita H, Higashida T, Huchioka A, et al. Cardiac angiosarcoma with metastatic to lung, brain, and bone[J]. Radiol Case Rep, 2024, 19(1):473-478.

[11] Gerhard van Wyk, Hellmuth Weich, Zirkia Joubert, et al. Extensive pulmonary metastases in young boy with primary cardiac angiosarcoma: a case report[J]. Eur Heart J Case Rep, 2021, 5(1):ytta473.

[12] 刘秋雨,胡庆,缙向楠,等.原发性心脏血管肉瘤临床病理及遗传学特征[J].中华病理学杂志,2022,51(1):47-49.

[13] C Adem, MC Aubry, HD Tazelaar, et al. Metastatic angiosarcoma masquerading as diffuse pulmonary hemorrhage: clinicopathologic analysis of 7 new patients[J]. Arch Pathol Lab Med, 2001, 125(12):1562-1565.

[14] Vaia Florou, Breelyn A Wilky. Current management of angiosarcoma: recent advances and lessons from the past[J]. Curr Treat Options Oncol, 2021, 22(7):61-65.

[15] Zeng Z, Mei Z, Chen M, et al. Cadonilimab plus anlotinib effectively relieve rare cardiac angiosarcoma with multiple metastases: a case report and literature review[J]. Clin Res Cardiol, 2024, 113(2):358-365.

[16] Koo J, Jessica Knight-Perry, Csaba Galambos, et al. Pediatric Metastatic Cardiac Angiosarcoma Successfully Treated With Multimodal Therapy: Case Report and Review of Literature[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(2):e203-e206.

血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平与腹腔镜术后患者腹腔粘连的关系

赵朋伟 李干 李徐奇*

[摘要] **目的** 探讨血清中性粒细胞活化肽-78(ENA-78)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和组织转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、环氧酶-2(COX-2)表达水平与腹腔镜术后患者腹腔粘连的关系。**方法** 按照 1:2 比例分别纳入 2023 年 1 月至 2024 年 12 月西安交通大学第一附属医院收治的 104 例腹腔镜术后腹腔粘连患者和 208 例腹腔镜术后无腹腔粘连患者作为研究对象,并分别作为研究组和对照组。比较两组临床资料、血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平,比较不同病理特征腹腔镜术后腹腔粘连患者血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平,采用 Spearman 相关性分析腹腔镜术后腹腔粘连患者粘连程度与血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平的相关性。**结果** 较对照组,研究组的血清 ENA-78、bFGF 水平及组织 TGF- β 1、COX-2 高表达的占比均更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。较 I 级/II 级,III 级/IV 级的腹腔镜术后腹腔粘连患者血清 ENA-78、bFGF 水平及组织 TGF- β 1、COX-2 高表达的占比均更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。腹腔镜术后腹腔粘连患者血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平与粘连程度呈正相关($r=0.748, 0.659, 0.862, 0.844, P<0.05$)。**结论** 血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 或可作为反映腹腔镜术后腹腔粘连患者粘连程度的潜在生物标志物。

[关键词] 腹腔镜手术;腹腔粘连;中性粒细胞活化肽-78;碱性成纤维细胞生长因子;组织转化生长因子- β 1;环氧酶-2

Relationship between serum ENA-78, bFGF, and tissue TGF- β 1 and COX-2 expression levels and postoperative abdominal adhesions in patients undergoing laparoscopy

ZHAO Pengwei, LI Gan, LI Xuqi*

(General Surgery Department, the First Affiliated of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710061)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the expression levels of serum epithelial neutrophil activating peptide - 78(ENA-78), basic fibroblast growth factor (bFGF), tissue transforming growth factor - β 1 (TGF- β 1) and cyclooxygenase - 2 (COX-2) and abdominal adhesion after laparoscopic surgery. **Methods** According to a ratio of 1:2, 104 patients with abdominal adhesions after laparoscopic surgery and 208 patients without abdominal adhesions after laparoscopic surgery were admitted to our hospital from January 2023 to December 2024. They were included as the research subjects, with 104 in the research group and 208 in the control group respectively. The clinical data, levels of serum ENA-78, bFGF, and tissue TGF- β 1, COX-2 expression between the two groups, were compared to investigate the correlation between these factors in patients with abdominal adhesions after laparoscopic surgery with different pathological features. Spearman correlation analysis was used to examine the relationship between the degree of adhesion and the levels of serum ENA-78, bFGF, and tissue TGF- β 1, COX-2 expression in patients with abdominal adhesions after laparoscopic surgery. **Results** Compared to the control group, the research group showed higher levels of serum ENA-78, bFGF, and high expression of TGF- β 1 and COX-2 ($P<0.05$). The levels of serum ENA-78, bFGF and the high expression of TGF- β 1 and COX-2 in tissues of patients with abdominal adhesion after laparoscopic surgery were higher than those of grade I/II, and grade III/IV ($P<0.05$). The expression levels of serum ENA-78, bFGF, tis-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82470537)

作者单位:西安交通大学第一附属医院普通外科,陕西,西安 710061

*通信作者:李徐奇, E-mail:lixuqi@163.com

sue TGF- β 1 and COX-2 were positively correlated with the degree of abdominal adhesion ($r=0.748, 0.659, 0.862, 0.844, P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of ENA-78, bFGF, tissue TGF- β 1 and COX-2 were potential biomarkers for reflecting the degree of adhesion in patients with abdominal adhesions after laparoscopic surgery.

[KEY WORDS] Laparoscopic surgery; Abdominal adhesion; Neutrophil activating peptide-78; Basic fibroblast growth factor; Tissue transforming growth factor- β 1; Cyclooxygenase-2

腹腔粘连是腹腔镜术后患者腹部腹膜表面因损伤导致缺损后在瘢痕修复过程中于腹膜间形成的病理性纤维连接,该病理过程的形成机制涉及多因素相互作用,目前尚未完全阐明^[1-3]。相关研究^[4-5]提示,中性粒细胞活化肽-78 (Epithelial Neutrophil-activating Peptide-78, ENA-78)通过激活趋化中性粒细胞及促进新生血管生成参与粘连形成。血管生成过程与腹腔粘连的密切关联近年受到广泛关注,其中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)被证实是调控血管生成的关键效应分子,而组织转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)则显示出在腹腔镜术后腹腔粘连诊断中的潜在价值^[6]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)为血管形成相关细胞因子,与基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)共同构成腹腔粘连治疗的潜在靶点^[7]。本研究将探讨血清 ENA-78、bFGF 和 TGF- β 1、COX-2 表达水平与腹腔镜术后患者腹腔粘连的关系,以期临床有效预防腹腔镜术后腹腔粘连奠定一定理论基础,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照 1:2 比例分别纳入 2023 年 1 月至 2024 年 12 月西安交通大学第一附属医院收治的 104 例腹腔镜术后腹腔粘连患者和 208 例腹腔镜术后无腹腔粘连患者作为研究对象,并分别作为研究组和对照组。本研究经本院医学研究伦理委员会审核并批准。

1.2 所有研究对象纳入、排除、脱落及剔除标准

1.2.1 纳入标准

①完成腹腔镜手术治疗疾病者;②腹腔粘连诊断符合《预防腹部外科手术术后腹腔粘连的中国专家共识》^[8]中相关诊断标准者;③年龄在 20 岁及以上者;④术前没有经过其他方式治疗疾病者;⑤对本研究知情同意者等。

1.2.2 排除标准

①心肝肾等重要器官存在功能障碍者;②合并恶性肿瘤疾病者;③合并自身免疫系统相关疾病者;④合并自身血液系统相关疾病者;⑤合并感染性疾病者;⑥无法正常进行沟通交流者;⑦妊娠或哺乳期妇女等。

1.2.3 脱落及剔除标准

同时参与其他试验研究。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料收集

收集两组患者临床资料,包括年龄、性别、防粘连剂、粘连程度^[9]。

1.3.2 血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平检测

腹腔镜术后 24 h 采集患者空腹 3 mL 静脉血,3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 8 cm 制备血清,应用酶联免疫吸附试验法(96 人份/盒,北京协和洛克生物技术有限责任公司,京械注准 20182400098)检测血清 ENA-78、bFGF 水平。分别取研究组二次腹腔镜手术粘连腹膜标本、对照组初次腹腔镜手术腹膜标本,制备成厚度为 4 μ m 的连续切片,在烤片机帮助下烘烤 60 min,于烘烤结束后通过二甲苯进行脱蜡处理操作,采用梯度酒精进行脱苯过程。滴加 3% 的双氧水,将其于室温条件下放置 10 min 以完成孵育,从而完成内源性过氧化物酶的阻断,在高温高压的条件下修复 10 min。分别滴加一抗于 4 $^{\circ}$ C 的环境下过夜放置孵育,在磷酸盐的缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)的帮助下重复冲洗 3 次之后加二抗,于室温条件下孵育 15~20 min。滴加 P 物质(substance P, SP)工作液,于室温条件下孵育 15~20 min,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色。组织 TGF- β 1、COX-2 表达通过在低倍($\times 40$)下扫描整个组织标本进行评估,在高倍($\times 200$ 和 $\times 400$)下进行确认,在显微镜下观察多个有代表性的视野,估算出所有同类细胞中,显示特异性阳性染色的细胞所占的比例。染色强度分别用“0 分”(没有染色)表示,“1 分”(弱染色),“2 分”(中度染色),“3 分”(强染色),阳性细胞的百分比被记为“0 分”($<5\%$ 为阴性),“1 分”(5%~25% 为弱阳性),“2 分”(25%~50% 为中阳性),“3 分”($>50\%$ 为强阳性);染色强度评分 \times 阳性细胞的百分比分为染色指数,染色指数 ≥ 2 分视作高表达^[10]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较予以 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较予以独立样本 t 检验。采用 Spearman 相关性分析腹腔镜术后腹腔粘连患者粘连程度与血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、性别、防粘连剂使用情况比较,差异没有统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平比较

较对照组,研究组血清 ENA-78、bFGF 水平及组织 TGF- β 1、COX-2 高表达的占比均更高,差异有统计学意义

表1 两组临床资料比较 [n(%)]

项目	n	年龄		性别		防粘连剂		粘连程度	
		≥65岁	<65岁	男	女	未使用过	使用过	I级/II级	III级/IV级
研究组	104	21(20.19)	83(79.81)	27(25.96)	77(74.04)	33(31.73)	71(68.27)	20(19.23)	84(80.77)
对照组	208	36(17.31)	172(82.69)	48(23.08)	160(76.92)	51(24.52)	157(75.48)		
χ^2 值		0.386		0.386		0.386			
P值		0.534		0.534		0.534			

($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同病理特征腹腔镜术后腹腔粘连患者血清ENA-78、bFGF和组织TGF- β 1、COX-2表达水平比较

较I级/II级, III级/IV级的腹腔镜术后腹腔粘连患者血清ENA-78、bFGF水平及组织TGF- β 1、COX-2高表达的占比均更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 腹腔镜术后腹腔粘连患者粘连程度与血清ENA-78、bFGF和组织TGF- β 1、COX-2表达水平的相关性

腹腔镜术后腹腔粘连患者血清ENA-78、bFGF和组织

表2 两组血清ENA-78、bFGF和组织TGF- β 1、COX-2表达水平比较 [(\bar{x}±s), n(%)]

项目	n	ENA-78 (ng/mL)	bFGF (pg/mL)	TGF- β 1 高表达	COX-2 高表达
研究组	104	2.41±0.65	11.11±1.37	72(69.23)	77(74.04)
对照组	208	0.55±0.11	7.29±1.15	18(8.65)	21(10.10)
t/χ^2 值		40.196	25.913	123.957	131.579
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

TGF- β 1、COX-2表达水平与粘连程度呈正相关($r=0.748$ 、 0.659 、 0.862 、 0.844 , $P<0.05$)。

表3 不同病理特征腹腔镜术后腹腔粘连患者血清ENA-78、bFGF和组织TGF- β 1、COX-2表达水平比较 [(\bar{x}±s), n(%)]

项目	n	ENA-78(ng/mL)	t值	P值	bFGF(pg/mL)	t值	P值
年龄	≥65岁	21	2.48±0.62	0.610	11.16±1.54	0.186	0.853
	<65岁	83	2.39±0.60		11.10±1.26		
性别	男	27	2.51±0.65	0.986	11.22±1.48	0.487	0.627
	女	77	2.37±0.63		11.07±1.34		
防粘连剂	未使用过	33	2.53±0.58	1.406	11.23±1.21	0.690	0.492
	使用过	71	2.35±0.62		11.05±1.25		
粘连程度	I级/II级	20	1.32±0.24	9.113	7.29±1.31	14.787	<0.001
	III级/IV级	84	2.67±0.65		12.02±1.28		

项目	n	TGF- β 1		χ^2 值	P值	COX-2		χ^2 值	P值
		高表达(n=72)	低表达(n=32)			高表达(n=77)	低表达(n=27)		
年龄	≥65岁	15(71.43)	6(28.57)	0.060	0.807	17(80.95)	4(19.05)	0.654	0.419
	<65岁	57(68.67)	26(31.33)			60(72.29)	23(27.71)		
性别	男	19(70.37)	8(29.63)	0.022	0.881	21(77.78)	6(22.22)	0.265	0.607
	女	53(68.83)	24(31.17)			56(72.73)	21(27.27)		
防粘连剂	未使用过	23(69.70)	10(30.30)	0.005	0.944	27(81.82)	6(18.18)	1.522	0.217
	使用过	49(69.01)	22(30.99)			50(70.42)	21(29.58)		
粘连程度	I级/II级	8(40.00)	12(60.00)	9.932	0.002	11(55.00)	9(45.00)	4.669	0.031
	III级/IV级	64(76.19)	20(23.81)			66(78.57)	18(21.43)		

3 讨论

腹腔粘连作为外科领域备受关注的研究热点, 近年来在国内外学术界引发了广泛探讨, 尽管相关研究不断深入, 但由于其形成过程涉及多因素、多环节的复杂病理生理机制, 目前尚未完全阐明其确切发病机理^[11]。因此, 深入探索其精确的分子机制并据此开发针对性预防策略, 已成为当前临床与基础研究的重要方向。

本研究结果显示, 较对照组, 研究组的血清ENA-78、bFGF水平及组织TGF- β 1、COX-2高表达的占比均更高; 较I级/II级, III级/IV级的腹腔镜术后腹腔粘连患者血清ENA-78、bFGF水平及组织TGF- β 1、COX-2高表达的占比均更高。结果提示血清ENA-78、bFGF和组织TGF- β 1、COX-2水平在腹腔镜术后腹腔粘连患者中均呈现异常高表达, 腹腔

镜术后腹腔粘连患者粘连程度与血清ENA-78、bFGF和组织TGF- β 1、COX-2表达水平具有一定联系。ENA-78是一种新型趋化因子, 由腹腔内膜细胞分泌产生, 具有促进炎症反应、增强血管增生活性及诱导新生血管形成的生物学功能^[12]。bFGF是一种多效性细胞生长因子, 在促进毛细血管增生、上皮细胞增殖及肉芽组织形成等方面发挥重要作用。该因子在体内外均能有效促进血管生成, 并通过趋化血管内膜细胞、诱导其表达胶原酶等蛋白水解酶来调控血管形成过程^[13]。TGF- β 1作为另一种促血管生长因子, 在炎症反应和肿瘤血管形成中呈现高表达状态, 其与bFGF协同参与新生血管的形成调控^[14]。COX-2介导的血管形成机制可能涉及以下途径: 在COX-2的刺激下产生前列腺素E2(PGE2)等代谢产物, 这些代谢物质通过与特异性受体结合激活下游信号通路, 进而促进多种促血管生成因子的释放, 最终驱动新生

血管的形成过程^[15]。本研究进一步发现,腹腔镜术后腹腔粘连患者血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 表达水平与粘连程度呈正相关,分析原因,手术损伤后,TGF- β 1 被大量释放,会强力驱动成纤维细胞增殖并转化为肌成纤维细胞,后者的特点是能大量分泌胶原蛋白和细胞外基质,这正是粘连组织的主要成分。因此,TGF- β 1 的表达水平直接决定了纤维化的严重程度。ENA-78 水平升高,意味着过度的、持续的炎症反应。大量炎症细胞的浸润会释放更多促进纤维化的细胞因子,形成一个恶性循环,加剧粘连的形成。bFGF 是粘连组织建造血管的关键因子,血管越多,粘连组织得到的营养和氧气就越充足,其生长和维持的能力就越强。COX-2 及其产物可以促进血管扩张、水肿和疼痛,同时也能与 TGF- β 1 等因子协同作用,加剧炎症和纤维化过程,进而加重粘连程度。

综上,血清 ENA-78、bFGF 和组织 TGF- β 1、COX-2 或可作为反映腹腔镜术后腹腔粘连患者粘连程度的潜在生物标志物。

参考文献

- [1] Zhang M, Kou J, Song Z, et al. A Janus Amyloid-like Nanofilm Inhibits Colorectal Cancer Postoperative Recurrence and Abdominal Adhesion via Synergistic Enzyme Cascade [J]. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 2025, 15(9): 670-670.
- [2] Hausburg AM, Banton LK, Cassidy DC, et al. Mesothelial cell responses to acute appendicitis or small bowel obstruction reactive ascites: Insights into immunoregulation of abdominal adhesion[J]. *PloS One*, 2025, 20(1): e0317056-e0317056.
- [3] Li J, Lin H, Li J, et al. Engineered Lubricative Lecithin-Based Electrospun Nanofibers for the Prevention of Postoperative Abdominal Adhesion[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(12): 1562-1562.
- [4] 马翠, 自辉, 薛潇. 宫腹腔镜-来曲唑对子宫内膜异位症患者血清炎症因子及 ENA-78、MCP-1 的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(5): 747-749.
- [5] 黄莉莉, 张智勤, 杜瑜, 等. 醋酸戈舍瑞林联合安宫黄体酮对子宫内膜异位症患者可溶性人类白细胞抗原-G、E-钙黏附蛋白影响[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(3): 315-317+320.
- [6] Seven M, Rağbetli ÇM, Erten R. Investigation of renal COX-2 distribution of prenatally administered diclofenac sodium in postnatal rats using stereological and immunohistochemical methods[J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(4): 202-202.
- [7] 张磊, 程维, 李克勤, 等. 四肢骨折内固定术后切口感染血清 TGF- β 1、bFGF 表达与创面愈合的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(5): 743-746.
- [8] 《预防腹部外科手术术后腹腔粘连的中国专家共识》专家组. 预防腹部外科手术术后腹腔粘连的中国专家共识[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(11): 984-988.
- [9] 朱慧, 赵纯, 曹曦霞, 等. 外周血 NLR Gal-9 表达与子宫内膜异位症患者盆腔疼痛及粘连的相关性分析[J]. *河北医学*, 2022, 28(6): 914-918.
- [10] 喻朝霞, 潘陶强, 张云荣, 等. 上皮性卵巢巢组织中 TGF- β 1 和 MDR1 表达与患者临床病理特征的关系[J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(1): 120-124.
- [11] Gökçe NO, Aykora D, Danişman M, et al. Development of melatonin-embedded PLGA-PEG6000 nanofiber biomaterial, and investigation of the effects on abdominal adhesion formation[J]. *J Bioact Compat Polym*, 2024, 39(1): 63-75.
- [12] 王宏锋, 段雪娇, 马曙铮, 等. 血清 ENA-78、HE4、MCP-1、IL-6 联合检测在子宫内膜异位症中的表达水平及临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(5): 513-514.
- [13] Dworakowska ĆM, Gacuta MK, Kamińska J, et al. Preliminary results suggest the potential of evaluating combined bFGF and TNF- β concentrations for differentiating papillary thyroid cancer from benign nodular goiter[J]. *Sci Repo*, 2025, 15(1): 15316-15316.
- [14] 韩晓梅, 胡彩霞, 江绍乾, 等. miR-21、TGF- β 1、CD26 在瘢痕疙瘩组织中的表达及相关性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(12): 2215-2218, 2223.
- [15] 刘英香, 王丽辉, 李晓惠, 等. 鼻咽癌组织 COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征及预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(10): 1921-1925.

(上接第 2052 页)

- [29] Zhu L, Sun L, Xu G, et al. The diagnostic value of has_circ_0006423 in non-small cell lung cancer and its role as a tumor suppressor gene that sponges miR-492 [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13722.
- [30] Zhang J, Bao Q, Song N, et al. The upregulation of circFoxp1 influences keloid by promoting cell proliferation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(22): 12998-13009.
- [31] Li O, Kang J, Zhang JJ, et al. Circle RNA FOXP1 promotes cell proliferation in lung cancer by regulating miR-185-5p/Wnt1 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 6767-6778.
- [32] Luo Y, Zhang Q, Lv B, et al. CircFOXPI: A novel serum diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2022, 37(1): 58-65.
- [33] Liang Y, Chen S, Xie J, et al. Establishment of a prognostic model based on m(6)A regulatory factors and stemness of hepatocellular carcinoma using RNA-seq data and scRNA-seq data [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(14): 12881-12896.
- [34] Du R, Fu B, Sun G, et al. Circular RNA circ_0046264 Suppresses Osteosarcoma Progression via microRNA-940/Secreted Frizzled Related Protein 1 Axis [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2021, 254(3): 189-197.
- [35] Liu ZH, Yang SZ, Chen XT, et al. Correlations of hsa_circ_0046264 expression with onset, pathological stage and chemotherapy resistance of lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9511-9521.

参术健脾方加减治疗脾虚湿阻型胃痞病的疗效及对血清PG I、PG II和G-17水平的影响

蒋桂平¹ 曹会波^{2*} 王正银¹

[摘要] **目的** 探讨参术健脾方加减治疗脾虚湿阻型胃痞病的疗效及对血清PG I、PG II和G-17水平的影响。**方法** 选取安徽省滁州市来安家宁医院2022年1月至2025年1月收治的63例脾虚湿阻型胃痞病患者为研究对象,按照治疗方法的不同将其分为对照组(30例,行常规西医治疗)和观察组(33例,行参术健脾方加减治疗)。治疗1个月后,观察两组临床疗效,中医证候积分,胃功能[胃蛋白酶原I(PG I)、胃蛋白酶原II(PG II)、胃泌素17(G-17)],记录两组不良反应发生情况。**结果** 治疗1个月后,观察组治疗有效率93.94%,高于对照组的73.33%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组脘部作胀不适、纳食欠香等各项症状中医证候积分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组PG I、PG II、G-17水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 参术健脾方加减治疗可有效改善脾虚湿阻型胃痞病患者的胃功能,促进临床症状恢复,疗效显著。

[关键词] 胃痞病;脾虚湿阻型;参术健脾方;中医证候积分;胃蛋白酶

Effect of modified Shenzhu Jianpi Decoction on gastric distension of spleen deficiency and dampness obstruction type and its influence on serum PG I, PG II and G-17 levels

JIANG Guiping¹, CAO Huibo^{2*}, WANG Zhengyin¹

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Lai'an Jianing Hospital, Chuzhou, Anhui, China, 239200; 2. Department of Endocrinology, Chuzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Anhui University of Chinese Medicine, Chuzhou, Anhui, China, 239000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the therapeutic efficacy of modified Shenzhu Jianpi Decoction and its regulatory effects on levels of serum pepsinogen I (PG-I), pepsinogen II (PG-II) and G-17 in patients with functional dyspepsia of spleen-deficiency dampness obstruction type. **Methods** A total of 63 patients with functional dyspepsia of spleen-deficiency dampness obstruction type were enrolled from Lai'an Jia Ning Hospital of Chuzhou between January 2022 and January 2025. Based on the treatment modality, patients were assigned to either the control group ($n=30$), receiving conventional Western medicine, or the observation group ($n=33$), treated with modified Shenzhu Jianpi Decoction. Following a one-month treatment period, clinical therapeutic efficacy, Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome scores, and gastric function indices, including PG-I, PG-II, and gastrin-17 (G-17) were evaluated in both groups. In addition, the incidence of adverse reactions was documented. **Results** After 1 month of treatment, the response rate was higher in the observation group than in the control group (93.94% vs 73.33%, $P<0.05$). Compared to the control group, the post-treatment scores of TCM syndromes, such as abdominal distension and loss of appetite were lower in the observation group ($P<0.05$). Moreover, the serum levels of PG-I, PG-II, and G-17 were higher in the observation group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The modified Shenzhu Jianpi Decoction has been shown to effectively enhance gastric function and alleviate clinical symptoms in patients with functional dyspepsia of spleen-deficiency dampness obstruction type, demonstrating significant therapeutic efficacy.

[KEY WORDS] Functional dyspepsia; Spleen-deficiency dampness obstruction type; Shenzhu Jianpi Decoction; Score of TCM syndrome; Pepsin

基金项目:安徽中医药大学科研基金项目(2023LCCZ04)

作者单位:1.安徽省滁州市来安家宁医院中医科,安徽,滁州 239200

2.安徽中医药大学附属滁州中西医结合医院内分泌科,安徽,滁州 239000

*通信作者:曹会波, E-mail:caohuibo_ccx@126.com

胃痞主要临床表现为患者自觉上腹部胀满堵塞、闷室不适,触诊无压痛、无包块且质地柔软,常见于功能性消化不良、慢性胃炎、胃下垂及胆囊炎等现代医学疾病^[1]。该病多见于50岁以上人群,男性患病率较女性低^[2]。现代医学治疗多采用H₂受体拮抗剂抑制胃酸或促胃动力药物改善胃肠蠕动,但存在药物不良反应较多、病情易反复等问题^[3]。中医学理论体系中将该病源流追溯至《黄帝内经》,认为其发生与脾胃肝胆功能失调密切相关,多由饮食失节、药毒损胃、过度劳倦、情志失调或先天体质虚弱等因素诱发,病机为虚实夹杂、本虚标实。根据指南显示^[4],胃痞病的临床证候分型有肝胃不和证、脾胃虚弱证等7个类型,虽未将脾虚湿阻证纳入标准分型,但该证型在临床实践中并不少见,充分体现了中医治疗脾胃病注重个体化辨证的特色。本研究自拟针对脾虚湿阻型胃痞病的参术健脾方,观察其对脾虚湿阻型胃痞病的临床效果,旨在为中医证治提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为安徽省滁州市来安家宁医院2022年1月至2025年1月收治的63例脾虚湿阻型胃痞病患者,按照治疗方法的不同将其分为对照组(30例,行常规西药治疗)和观察组(33例,行参术健脾方加减治疗)。本研究两组患者基本资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。研究已经患者或患者家属知晓并同意,且已经安徽省滁州市来安家宁医院伦理审批委员会通过。

表1 两组患者基本资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

组别	n	年龄 (岁)	病程 (月)	BMI (kg/m ²)	性别	
					男	女
观察组	33	59.64±4.18	8.59±1.23	23.15±2.11	14(42.42)	19(57.58)
对照组	30	60.11±4.07	8.41±1.37	23.31±2.05	11(36.67)	19(63.33)
t/χ^2 值		0.451	0.550	0.305	0.218	
P值		0.653	0.585	0.762	0.641	

纳入标准:①符合西医诊断治疗指南标准^[4]者,即属功能性消化不良、胃下垂、慢性胃炎等疾病者;②符合中医辨证分型为脾虚湿阻型胃痞病^[5-6]者,即主症:脘部作胀不适、纳食欠香,时有暖气;次症:口腔异味,身倦乏力,大便粘不成型;舌脉:舌淡,苔薄白或腻,脉细沉滑。符合上述2项及以上则认定为脾虚湿阻型胃痞病。辨证由一名工作年限≥8年的主治或副主任医师独立完成;③年龄≥18岁者。排除标准:①对本研究使用的治疗药物具有禁忌症者;②合并免疫系统疾病者;③合并消化系统恶性肿瘤者;④合并心、脑、肝等重要脏器器质性病变者;⑤不接受本研究治疗方案者;⑥入组前1个月参与了其他类似研究者;⑦存在精神障碍者。

1.2 方法

对照组:常规西药治疗,20 mg 雷贝拉唑钠肠溶片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20020330,规格:10 mg)口服,1次/d,共给药1个月。

观察组:在对照组基础上联合参术健脾方。药方组成:太子参10 g、白术10 g、山药15 g、陈皮10 g、法半夏10 g、麸炒薏苡仁20 g、麸炒枳壳10 g、砂仁5 g、炒谷芽15 g、炒麦芽15 g。随症加减,如湿浊偏盛者加藿香10 g、佩兰10 g;气虚明显者加炙黄芪15 g、炙甘草6 g;腹胀甚者加厚朴10 g、大腹皮10 g;便溏次多者加炒白扁豆15 g、茯苓15 g,1剂/d,200 mL/剂,由医院代煎,分早晚两次服用。患者间隔10 d就诊1次,共3次,10剂/次,疗程为1月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[7]

治疗1个月后,以中医证候积分为评价标准,评估两组患者临床疗效。具体为:治疗后患者中医证候积分较治疗前下降≥70%为显效;治疗后患者中医证候积分较治疗前下降30%~69%为有效;治疗后患者中医证候积分较治疗前下降<30%为无效。治疗有效率=1-无效率。

1.3.2 中医证候积分

按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8],将脾虚湿阻型胃痞病中医诊断的主症及次症按照症状严重程度分为无、轻、中、重4个等级,其中主症计分为0~6分,次症积分为0~3分,分数与病情严重程度呈正相关。

1.3.3 胃功能

治疗前后,于清晨空腹条件下自患者静脉抽取5 mL全血样本,置于离心管中,使用高速离心机以3 500 rpm转速进行15分钟离心处理,离心半径12 cm。待离心完成后,采用移液枪吸取上层清亮血清,应用乳胶颗粒增强型免疫比浊技术同步测定胃蛋白酶原I(PG I)、胃蛋白酶原II(PG II)水平,试剂盒购于中山标佳生物科技有限公司(粤械注准20192400517,批号20231027)。采用免疫吸附法检测胃泌素17(G-17),试剂盒购于艾维可生物科技有限公司(鲁械注准20192400038,批号20230828)。所有操作严格按说明书进行,质控品CV均<10%。

1.3.4 不良反应

记录两组肝肾功能损害、头晕、胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析使用SPSS 28.0统计学软件,计量数据首先以Shapiro-Wilk检验正态性,所有数据均符合正态分布,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 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗1个月后,观察组总治疗有效率93.94%,高于对照组的73.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组中医证候积分比较

治疗1个月后,观察组脘部作胀不适、纳食欠香等各项症状中医证候积分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组胃痞病患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率(%)
观察组	33	18(54.55)	13(39.39)	2(6.06)	31(93.94)
对照组	30	14(46.67)	8(26.67)	8(26.67)	22(73.33)
χ^2 值					4.997
P值					0.025

表3 两组胃痞病患者治疗前后中医证候积分比较 [($\bar{x}\pm s$),分]

组别	观察组 (n=33)	对照组 (n=30)	t值	P值	
脘部作胀不适	治疗前	5.11±0.31	5.05±0.22	0.878	0.384
	治疗后	2.37±0.28 ^a	3.11±0.41 ^a	8.432	<0.001
纳食欠香	治疗前	4.69±0.34	4.77±0.29	0.100	0.321
	治疗后	1.64±0.28 ^a	2.85±0.19 ^a	12.971	<0.001
口腔异味	治疗前	2.26±0.11	2.21±0.13	1.653	0.104
	治疗后	0.58±0.08 ^a	0.67±0.13 ^a	3.343	<0.001
身倦乏力	治疗前	2.11±0.15	2.08±0.18	0.721	0.474
	治疗后	0.48±0.14 ^a	0.69±0.11 ^a	6.574	<0.001
大便粘厕不成型	治疗前	1.77±0.25	1.81±0.31	0.566	0.573
	治疗后	0.39±0.15 ^a	0.51±0.22 ^a	2.550	<0.05

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.3 两组胃功能比较

治疗1个月后,观察组PG I、PG II、G-17水平高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 两组胃痞病患者治疗前后胃功能水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PG I (μg/L)		PG II (μg/L)		G-17 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	33	44.37±11.38	97.67±13.57 ^a	19.67±3.48	28.27±2.41 ^a	136.37±23.17	163.11±26.18 ^a
对照组	30	46.39±10.56	81.37±12.49 ^a	18.79±3.51	23.47±2.59 ^a	130.35±23.52	146.89±25.92 ^a
t值		0.728	4.945	0.998	7.620	1.023	2.468
P值		0.469	<0.001	0.322	<0.001	0.311	<0.05

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

健脾胃方,旨在系统评估该方剂对此证型的临床干预效果。

参术健脾方由太子参、白术、山药等10种组成,其中太子参作为君药,可补气生津,健脾润肺;白术为臣药,可健脾益气、燥湿利水;山药补益脾阴、滋养胃腑;陈皮理气健脾,燥湿化痰;法半夏燥湿化痰,消痞散结;炒薏苡仁健脾渗湿;麸炒枳壳行气宽中,消积除胀;砂仁可化湿开胃,温脾止泻;炒谷芽消食和中,健脾开胃;炒麦芽可化湿醒脾、和中健胃^[9]。诸药共奏,可达到健脾祛湿、和胃消痞的功效。本研究结果显示,治疗后观察组治疗有效率高于对照组,各项中医证候积分均低于对照组,提示参术健脾方在治疗脾虚湿阻型胃痞病时具有独特的优势,可更好地缓解了患者的临床症状。有研究^[10]基于荟萃分析也探究了多种中成药对于提高胃痞病治疗效果的显著作用,肯定了中医对于胃痞病治疗的科学性。

本研究另一结果显示,治疗后观察组PG I、PG II、G-17高于对照组,提示参术健脾方治疗可改善脾虚湿阻型胃痞病患者的胃功能。分析原因为:太子参中的多糖成分能拮抗环磷酸腺苷诱发的肠道黏膜免疫损伤,发挥肠道黏膜保护作用^[11]。白术含有的内酯类物质、多糖成分、氨基酸等活性成

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,两组不良反应比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 两组胃痞病患者治疗期间不良反应比较 [n(%)]

组别	n	肝肾功能损害	头晕	胃肠道反应	有效率(%)
观察组	33	0(0.00)	2(6.06)	1(3.03)	3(9.09)
对照组	30	1(3.33)	4(13.33)	2(6.67)	7(23.33)
χ^2 值					2.387
P值					0.122

3 讨论

中医理论指出,胃痞病的核心病机本质为本虚标实,其发病基础在于脾胃气虚。《素问·五常政大论》将痞病与脾脏功能相联系,强调“其脏脾,其病留满痞塞”的脏腑定位特征。而《素问·六元正纪大论》则从致病因素角度分析,阐明寒邪侵袭与饮食失调可致“痞坚腹满”等症候形成。明代医籍《明医杂著》进一步阐释了脾胃功能受损与该病的关联性,指出饮食失节、作息紊乱等不良生活方式会削弱脾胃运化功能,导致纳运失司、正气亏虚,进而诱发痞满积聚。基于上述理论体系,笔者认为,针对脾虚湿阻型胃痞病的治疗需遵循“健运脾胃、调和胃气、祛除湿浊”的基本原则。本课题通过自拟参术

分具有调节胃肠动力、加速上皮细胞修复、改善消化道黏膜损伤,以及调节免疫应答、抑制炎症反应和延缓组织衰老等生物学效应^[12]。经麸炒炮制的枳壳可缓解生品对肠道的刺激性反应,并有效调节胃肠激素分泌^[13]。陈皮具有抑制十二指肠平滑肌自主收缩及张力升高的作用,可有效缓解胃肠痉挛状态,显著减轻胃脘疼痛症状^[14]。砂仁通过上调TFF1蛋白表达,促进胃黏膜氨基己糖合成,进而增强黏膜防御屏障功能,改善胃部生理机能^[15]。由此可见,各药物合用共同保护患者胃肠道黏膜,降低胃粘膜损伤,从而提升其胃功能。

综上所述,基于中医辨证论治原则,运用参术健脾方加减治疗脾虚湿阻型胃痞病,不仅能显著提升患者的临床疗效,有效改善脘部作胀、纳差等核心症状,更能针对性调节胃功能。

参考文献

- [1] 胡好颖,刘绍能.基于“治肝安胃”论治胃痞病[J].江苏中医药,2022,54(10):53-56.
- [2] 梁绮婷,周恒立,李嘉丽,等.基于多中心住院病历数据的岭南胃痞病中医证治规律研究[J].中药新药与临床药理,2022,33(7):994-1000.

(下转第2070页)

HBeAg阳性乙肝感染孕妇停药后转氨酶水平升高的影响因素

朱博¹ 张雅楠² 孙丽娟² 杨翠丽³ 李建霞² 孙娜² 刘杰² 戴二黑² 赵玉婵^{2*}

[摘要] **目的** 分析高病毒载量乙肝E抗原(HBeAg)阳性孕妇孕期服用或不服用抗病毒药物的基线及分娩停药后病毒学和血清学特征,探究影响此类孕妇丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平变化的因素,以期优化临床诊疗方案。**方法** 收集2017年至2019年于石家庄市两所医院就诊的HBeAg阳性且HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/mL的孕妇,根据孕期用药情况分成替比夫定组(TBV组)、替诺福韦组(TDF组)和对照组,分析其基线及停药后HBV DNA、HBeAg、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平以及ALT、AST升高与异常率。**结果** 三组基线时各指标差异无统计学意义(P 均 >0.05),TBV组和TDF组孕中期服药比例差异无统计学意义($P>0.05$)。分娩停药后,对照组HBV DNA水平显著高于两用药组($P<0.05$),对照组停药后ALT水平显著低于两用药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组孕妇ALT升高率显著低于TBV组和TDF组($P<0.05$)。三组停药后整体ALT水平均较基线时显著降低(P 均 <0.05)。单因素分析结果显示,妊娠次数、基线ALT水平、服用抗病毒药物的比例、服用TBV占比是分娩停药后ALT升高的危险因素(P 均 <0.05)。多因素分析显示,基线ALT水平是分娩停药后ALT升高的危险因素($P<0.05$)。**结论** 高病毒载量HBeAg阳性HBV感染孕妇分娩后肝功能有所改善,但是抗病毒药物的使用可能短暂加剧产妇肝炎程度,基线时更低的ALT水平更可能引起孕妇分娩停药后肝炎的加剧。

[关键词] 高病毒载量;乙肝表面抗原阳性;乙肝病毒;孕妇;丙氨酸氨基转移酶

Factors influencing the increase of aminotransferase level in pregnant women with HBeAg-positive hepatitis B infection after drug withdrawal

ZHU Bo¹, ZHANG Yanan², SUN Lijuan², YANG Cili³, LI Jiangxia², SUN Na², LIU Jie², DAI Erhei², ZHAO Yuchan^{2*}

(1. Quality control department, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China, 250000; 2. Hebei Key Laboratory of Immune Mechanism of Major Infectious Diseases and New Technology of Diagnosis and Treatment, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 3. Obstetrical department, Shijiazhuang maternal and child health care hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** Analyzing the viral and serological characteristics at baseline and after discontinuation of drugs at delivery in pregnant women with high viral load and positive hepatitis E virus surface antigen (HBeAg) who took or did not take antiviral drugs during pregnancy, and to explore the factors influencing the changes in alanine aminotransferase (ALT) levels in such pregnant women, with the aim of optimizing clinical diagnosis and treatment plans. **Methods** Pregnant women with HBeAg positive and HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/mL from two hospitals in Shijiazhuang City from 2017 to 2019 were collected and divided into Tivudine group, tenofovir group and control group according to drug use during pregnancy. The levels of HBV DNA, HBeAg, ALT and AST as well as the elevation and abnormal rate of ALT and AST were analyzed at baseline and after drug withdrawal. **Results** There was no significant difference in all indicators among the three groups at baseline ($P>0.05$). There was no significant difference in the proportion of medication in the second trimester between TBV group and TDF group ($P>0.05$). After drug withdrawal, the HBV DNA level in the control group was significantly higher than that in the two groups ($P<0.05$), and the ALT level of control group was significantly lower than that of the two groups after drug withdrawal, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ALT increase rate in control group was significantly lower than that in TBV group and TDF group ($P<0.05$). The overall ALT level in all three groups was significantly lower than that at baseline (all $P<0.05$).

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20221686)

作者单位:1. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)质量控制处,山东,济南250000

2. 石家庄市第五医院河北省重大传染病免疫机制与诊疗新技术重点实验室,河北,石家庄050000

3. 石家庄市妇幼保健院产科,河北,石家庄050000

*通信作者:赵玉婵, E-mail:372006478@qq.com

Univariate analysis showed that pregnancy history, baseline ALT levels, medication use, and TBV use were risk factors for elevated ALT. Multivariate analysis showed that baseline ALT levels were a risk factor for elevated ALT levels after delivery withdrawal. **Conclusion** The liver function of pregnant women with high viral load HBeAg-positive HBV infection improved after delivery, but the use of antiviral drugs may temporarily exacerbate the degree of maternal hepatitis, and lower ALT levels at baseline are more likely to cause the intensification of hepatitis after delivery withdrawal.

[KEY WORDS] High viral load; HBeAg positive; HBV; Pregnant women; ALT

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,目前全球有2.57亿的乙肝病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染者,每年有65万慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者死于肝硬化、肝癌等^[1]。中国属于乙型肝炎病毒中等流行地区,目前,我国育龄期妇女乙肝表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)的总体阳性率为5%~6%^[2],其中大约90%的慢性感染通常发生在未在早期进行干预的垂直传播或水平传播^[3],阻断乙肝母婴传播(mother-to-child transmission, MTCT)是实现WHO提出的“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的目标的重要环节之一。孕妇孕中晚期服用抗病毒药物,同时新生儿接受乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白联合免疫是当前控制乙肝母婴传播的主要策略^[4],抗病毒药物选择以替比夫定(Telbivudine, TBV)或富马酸替诺福韦酯(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)为主,二者均为妊娠B级核苷(酸)类抗病毒药,可特异性抑制HBV复制,有效降低血清HBV DNA且不良影响小。孕妇怀孕期间以及产后体内免疫变化以及肝炎状态对孕妇及婴儿的健康影响较大,有研究表明中断处于肝炎活动期孕妇的抗病毒治疗有可能导致转氨酶升高,引起肝炎状态的进一步恶化^[5]。本文通过分析高病毒载量乙肝孕妇服用或不服用抗病毒药物带来的病毒学以及生化学等的影响,探究影响孕妇丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平变化的影响因素,为该类人群的临床诊疗方案优化提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2017年至2019年于石家庄市第五医院和石家庄市妇幼保健院就诊生产并符合以下条件的孕妇资料。纳入标准:①年龄20~45岁;②HBsAg、乙肝E抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBeAg)双阳性且超过半年以上;③HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/mL;④若服用抗病毒药物,孕20~28周开始服用TBV或TDF,分娩时停药。排除标准:符合下述任何一项排除标准的患者均予以排除:①合并其他传染病如合并HIV-1感染,合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染或梅毒等性传播疾病;②有严重妊娠并发症或者孕期有先兆流产史、提示胎儿畸形、既往有死胎史、死产史;③合并严重肾脏、心血管、肺或神经系统疾病;④随访期间患者使用了免疫治疗药物或抗肿瘤药物;⑤胎儿的父亲HBsAg阳性。本研究中对研究对象对其资料收集过程及婴儿资料收集过程均知情同意并通过院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

本研究是一项回顾性病例对照研究。依据纳入与排除标准进入研究的孕妇为研究对象,根据孕期服用抗病毒药物情况分为对照组(孕期未服用任何抗病毒药物)、TBV组(孕期服用TBV直至分娩)、TDF组(孕期服用TDF直至分娩)。共纳入符合条件的孕妇529名进入研究,根据孕妇服用抗病毒药物情况分组为对照组82名,TBV组247名,TDF组200名。根据其分娩后ALT变化情况分为ALT升高组和ALT未升高组(无变化或降低)。

1.3 观察指标

基线特征:①孕妇年龄、妊娠史、家族史等;②病毒学检测指标:HBV DNA, HBsAg, HBeAg水平;③生化学指标:ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)水平等。

分娩停药后资料:①病毒学检测指标:HBV DNA, HBsAg, HBeAg水平;②生化学指标:ALT、AST水平等。

血清HBV DNA采用荧光定量聚合酶链反应(PCR, DAAN GENE)测定,血清HBV标志物采用化学发光技术(Abbott Diagnostics)测定,肝功采用全自动生化分析仪检测。

1.4 统计学方法

采用Epidata 3.1软件录入数据并建立数据库,SPSS 27.0软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两样本 t 检验或单因素方差分析;若不符合正态分布的,采用四分位数进行统计描述,采用秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 进行统计描述,采用卡方检验或者Fisher确切概率率进行组间比较。单因素分析有统计学意义的指标采用多因素Logistic分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基本特征比较

三组年龄、妊娠次数、基线HBeAg水平、基线HBV DNA水平、基线ALT水平与AST水平、基线ALT水平以及AST异常情况差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。TBV组和TDF组孕中期服药比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 三组停药后特征比较

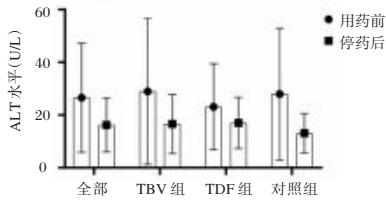
停药后三组间孕妇HBV DNA水平差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组HBV DNA水平显著高于两用药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。停药后三组ALT水平差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组停药后ALT水平显著低于两用药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组均有一定比例的孕妇ALT水平较基线时升高,对照组孕妇ALT升高率显著低于

表1 三组基线特征比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

指标	n	年龄(岁)	妊娠次数	基线 HBeAg 水平(S/CO)	基线 HBV DNA 水平(log ₁₀ IU/mL)	基线 ALT 水平(U/L)	基线 ALT 异常率(%)	基线 AST 水平(U/L)	基线 AST 异常率(%)	孕中期服药 比例(%)
TBV组	247	28.59±3.93	2.27±1.04	1399.32±955.02	8.05±8.67	28.95±76.99	17(6.88)	26.75±27.71	10(4.05)	174(70.44)
TDF组	200	28.34±3.52	2.32±1.04	1123.73±702.14	8.06±8.61	23.15±16.37	17(8.50)	24.52±39.33	5(2.50)	127(63.50)
对照组	82	28.17±4.14	2.15±0.97	1262.98±525.17	7.59±8.76	27.95±74.99	3(3.66)	22.87±7.63	4(4.88)	/
F/ χ^2 值		0.652	1.022	1.556	1.857	0.424	2.104	0.523	0.214	0.411
P值		0.522	0.361	0.213	0.157	0.629	0.349	0.593	0.349	0.521

注:/表示不适用。

TBV组和TDF组($P < 0.05$)。三组停药后整体ALT水平均较基线时显著降低($P < 0.05$)。见表2、图1。



注:全部: $F=3.756, P < 0.001$; TBV组: $F=5.124, P < 0.001$; TDF组: $F=4.408, P < 0.001$; 对照组: $F=9.151, P < 0.001$ 。

图1 孕妇ALT变化特征(U/L)

2.3 分娩停药后ALT不同变化情况的孕妇特征比较

分娩停药后ALT升高组孕妇的年龄、孕周、基线HBeAg水平及基线HBV DNA水平、基线HBV DNA水平 $>8\log_{10}$ IU/mL的比例、孕中期服用抗病毒药物的比例、停药时HBV DNA水平与ALT未升高组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ALT升高组孕妇的妊娠次数、基线ALT水平、服用抗病毒药物的比例、服用TBV占比与ALT未升高组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。针对单因素分析有

表2 三组停药后特征比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

指标	TBV组(n=247)	TDF组(n=200)	对照组(n=82)	F/ χ^2 值	P值
停药后HBV DNA水平(log ₁₀ IU/mL)	6.44±7.26	6.43±7.32	7.62±7.99	26.816	<0.001
停药后ALT水平(U/L)	16.63±11.18	17.02±9.68	13.14±7.49	4.444	0.012
停药后ALT升高率(%)	105(42.51)	71(35.50)	20(24.39)	8.998	0.011
停药后ALT异常率(%)	7(2.83)	9(4.50)	1(1.21)	2.237	0.338
停药后AST水平(U/L)	23.78±11.15	22.99±11.83	20.71±7.48	2.445	0.088
停药后AST升高率(%)	153(61.94)	118(59.00)	44(53.66)	2.080	0.353
停药后AST异常率(%)	15(6.07)	7(3.50)	2(2.44)	2.675	0.262

表3 ALT不同变化情况的孕妇特征比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

特征	ALT升高组(n=196)	ALT未升高组(n=333)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	28.63±3.67	28.16±4.14	-1.310	0.191
妊娠次数	2.38±1.04	2.13±0.98	-2.781	0.006
孕周(周)	38.72±2.95	38.87±1.45	0.739	0.460
基线HBeAg水平(S/CO)	1232.40±632.27	1250.26±956.00	0.163	0.870
基线HBV DNA水平(log ₁₀ IU/mL)	8.14±8.80	8.00±8.18	-0.958	0.338
基线HBV DNA $>8\log_{10}$ IU/mL(%)	7(3.57)	4(1.20)	3.404	0.065
基线ALT水平(U/L)	13.39±5.66	31.10±66.19	4.561	<0.001
是否抗病毒治疗(%)	176(89.80)	271(81.38)	6.670	0.010
是否用TBV(%)	105(53.57)	71(36.22)	11.920	<0.001
孕中期用药(%)	113(57.65)	176(52.85)	1.147	0.284
停药时HBV DNA水平(log ₁₀ IU/mL)	7.06±7.76	6.77±7.48	-1.273	0.204
接受抗病毒治疗孕妇停药时HBV DNA水平(log ₁₀ IU/mL)	6.10±7.04 ^a	6.61±7.40 ^b	1.475	0.141
停药后HBeAg水平(S/CO)	1204.09±514.28	1335.09±849.16	-1.680	0.095

注:与基线比较,^a $P=0.012$;与基线比较,^b $P=0.022$ 。

表4 停药后ALT升高的多因素分析

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2	OR	95% CI	P值
妊娠次数	0.07	0.12	0.29	1.07	0.84~1.35	0.592
基线ALT水平(U/L)	-0.16	0.02	56.92	0.85	0.82~0.89	<0.001
是否用药(%)	0.37	0.37	1.03	1.45	0.71~2.96	0.311
是否用TBV(%)	-0.06	0.26	0.05	0.95	0.57~1.56	0.831

统计学差异的因素进行多因素分析,结果显示,基线ALT水平是分娩停药后ALT升高的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

预防性抗HBV治疗可显著降低高病毒载量乙肝孕妇母婴传播的发生率^[6-7],但目前临床对产妇分娩后停药存在一定顾虑,分娩可能会引起孕妇肝脏负担加重^[8]。有研究认为^[9],处于免疫耐受阶段的孕妇加之药物控制,肝炎活动程度较弱。相对于用药过程,分娩停药后可能会出现免疫状态的急速改变,出现再激活状态,导致接受治疗的孕妇分娩停药后出现更高比例的ALT升高。因此,了解该类孕妇ALT变化特征,探索影响分娩停药后ALT升高的原因可有效预防孕妇肝炎状态进一步加重,为临床医生提供依据,节约医疗资源。

本项研究中,三组分娩后均有不同比例的ALT升高,接受治疗孕妇中ALT升高较多。研究分析了分娩停药后ALT升高的孕妇特征,接受抗病毒治疗的孕妇中,分娩后ALT升高的孕妇其停药后HBV DNA水平较基线显著降低,这和既往研究^[10]一致,提示产后肝炎爆发可能是抗病毒治疗的机会,同时发现妊娠次数较未升高组高,这考虑可能与宫内环境有关,女性多次妊娠,怀孕期间反复暴露于生理或激素因素的变化中,激素的调节过程或被延长或减缓,从而引起免疫状态的改变,然而这是否是直接原因,还需更多的研究进一步明确其相关性^[11-12]。

单因素分析显示TBV可能会导致更高比例的分娩后ALT升高,更多的研究认为TDF具有较高的安全性,主要是TDF具有相对较长的半衰期,人体肝脏可以代谢掉药物中的一些成分,有效成分可更多的在肝脏中发挥效果,避免肝炎状态的剧烈变化以及不良反应^[13]。关于用药时间,不同孕期用药并未表现出停药后ALT升高率的差异性,但更长时间的抗病毒治疗是否可优化产后免疫策略提高阻断率还值得更多的研究来证实。

研究还提示,ALT升高组孕妇其基线时ALT水平较未升高组低。单因素和多因素分析均显示基线ALT状态与分娩停药后ALT变化状态相关。有研究表明^[14],孕妇妊娠合并HBV感染状态期间,妊娠带来的激素水平变化会加重肝脏负担,此时ALT水平波动则表明机体从免疫耐受状态调节至免疫活化状态,对病毒进行清除。孕妇处于较高的病毒载量,机体进行免疫清除,可能引起处于较低ALT水平的孕妇ALT的升高。但整体看ALT水平较基线明显降低,支持了怀孕期间免疫抑制降低肝坏死炎症活性的假设^[15],但本研究并未观察停药后较长时间ALT水平的变化,研究认为产后的免疫恢复伴随整体ALT水平的升高,在最新乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南中建议孕妇从分娩到产后6个月,每2~3个月复查一次肝功能,密切观察肝炎状态。

综上所述,接受抗病毒治疗的高病毒载量HBeAg阳性HBV感染孕妇停药后ALT升高率高于对照组,针对此类孕妇进行母婴阻断应注意停药后的肝炎状态;同时基线时ALT水平低可能是导致孕妇分娩停药后ALT升高的重要危险因素,临床诊疗过程中要重点关注该类孕妇,必要时可增加监测频率。

参考文献

[1] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver dis-

eases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1):151-171.

[2] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会.乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(7):1474-1481.

[3] 中国肝炎防治基金会、中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学会.阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021年)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3):527-531.

[4] Hu Y, Xu C, Xu B, et al. Safety and efficacy of telbivudine in late pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A multicenter prospective cohort study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(4):429-437.

[5] Lu Y, Zhu FC, Liu JX, et al. The maternal viral threshold for antiviral prophylaxis of perinatal hepatitis B virus transmission in settings with limited resources: A large prospective cohort study in China[J]. *Vaccine*, 2017, 35(48 Pt B):6627-6633.

[6] 刘志祥,郑燕珠,颜丽香.河源市397例乙型肝炎母婴阻断实施效果及影响因素研究[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(2):202-204.

[7] 预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播工作规范(2020年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2021, 28(2):10-11+20.

[8] Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(4):406-417.

[9] Zhang L, Jiang T, Yang Y, et al. Postpartum hepatitis and host immunity in pregnant women with chronic HBV infection[J]. *Front Immunol*, 2023, 13:1112234.

[10] Funk AL, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(1):70-84.

[11] Kiage JN, Minhas S, Hana D, et al. Number of Pregnancies and Risk of Atrial Fibrillation[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3):100697.

[12] Wang Y, Wei R, Chen Z, et al. The association between the number of pregnancies and depressive symptoms: A population-based study[J]. *J Affect Disord*, 2024, 350:411-419.

[13] Bzowej NH, Tran TT, Li R, et al. Total Alanine Aminotransferase (ALT) Flares in Pregnant North American Women With Chronic Hepatitis B Infection: Results From a Prospective Observational Study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(8):1283-1291.

[14] 刘佳,王翠秀.替比夫定治疗妊娠中晚期乙型肝炎病毒感染免疫耐受期高病毒血症孕妇的效果及停药后丙氨酸氨基转移酶升高比例观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(15):3477-3480.

[15] 冉君,屈献乐,肖彬彬,等.肝细胞癌免疫微环境与免疫抑制治疗的研究进展[J]. *肝脏*, 2022, 27(7):825-828.

(上接第2066页)

[3] Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia[J]. *Gut*, 2022, 71(9):1697-1723.

[4] 世界中医药学会联合会消化病专业委员会.痞满中医临床实践指南(2018)[J]. *中医杂志*, 2019, 60(17):1520-1530.

[5] 李灿东. *中医诊断学*[M].北京:中国中医药出版社, 2016.

[6] 钟赣生. *中药学*[M].北京:中国中医药出版社, 2016.

[7] 赵国栋,宗星煜,赵学尧,等.《中医病证诊断与疗效评价规范制修订通则》解读[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(8):1294-1297.

[8] 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: 216-221.

[9] 袁征,杨月艳,霍介格,等.基于数据挖掘法探讨原发性肝癌中国肝癌分期方案各期中医治疗用药规律[J]. *实用临床医*

药杂志, 2024, 28(23):36-41.

[10] 吴恙,朱玲,王风云,等.基于数据挖掘的唐旭东治疗胃痞病用药规律研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(5):10-15.

[11] 滕力庆,周涛,王晓,等.太子参化学成分及其药理作用研究进展[J]. *食品与药品*, 2021, 23(1):73-79.

[12] 左军,张金龙,胡晓阳.白术化学成分及现代药理作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(10):6-9.

[13] 祝婧,钟凌云,董恒力,等.基于调控大鼠胃肠c-kit和SCF mRNA表达的枳壳燥性及炮制减燥机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19):10-15.

[14] 廖嘉仪,关琴笑,谭娥玉.基于网络药理学探讨陈皮治疗功能性胃肠病的作用机制[J]. *中医药通报*, 2024, 23(3):51-56.

[15] 邓海丹,张大维,朱虹,等.海南砂仁对醋酸致大鼠胃溃疡的保护作用及机制研究[J]. *海南医学*, 2019, 30(12):1497-1500.

血清 *miR-181b* 联合原田危险评分对川崎病冠状动脉病变的预测价值

胡晨 樊节敏 吴玉秀 魏婷婷 董倩*

[摘要] **目的** 探讨血清 *miR-181b* 联合原田危险评分对川崎病患儿冠状动脉病变的预测价值。**方法** 选取2020年1月至2024年10月济宁医学院附属医院收治的182例川崎病患儿,根据是否发生冠状动脉病变分为病变组($n=49$)和非病变组($n=133$)。比较两组患儿血清 *miR-181b* 水平及原田危险评分;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 *miR-181b*、原田危险评分对川崎病患儿冠状动脉病变的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析探讨川崎病患儿冠状动脉病变的影响因素。**结果** 病变组血清 *miR-181b* 水平低于非病变组,原田危险评分高于非病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 *miR-181b*、原田危险评分及二者联合预测川崎病患儿冠状动脉病变的曲线下面积(AUC)分别为0.855、0.761、0.905。病变组治疗前发热天数 ≥ 7 d所占比例、C反应蛋白及血小板计数水平高于非病变组,白蛋白水平低于非病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,治疗前发热天数 ≥ 7 d、白蛋白水平降低、*miR-181b* 低表达、原田危险评分高是川崎病患儿冠状动脉病变的危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 *miR-181b*、原田危险评分对川崎病患儿冠状动脉病变具有一定的预测价值,且二者联合预测可提高预测效能。

[关键词] *miR-181b*; 原田危险评分; 川崎病; 冠状动脉病变

Predictive value of serum *miR-181b* combined with the Arashima risk score for coronary artery lesions in Kawasaki disease

HU Chen, FAN Jiemin, WU Yuxiu, WEI Tingting, DONG Qian*

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong, China, 272100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum *miR-181b* combined with the Arashima risk score for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease. **Methods** 182 children with Kawasaki disease admitted to Jining Medical College Affiliated Hospital from January 2020 to October 2024 were selected and divided into a lesion group ($n=49$) and a non-lesion group ($n=133$) based on the occurrence of coronary artery disease. The levels of serum *miR-181b* and the Arashima risk score were compared between the two groups. The predictive value of serum *miR-181b*, the Arashima risk score, and their combination for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease was evaluated using the ROC curve. The influencing factors of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease were explored through multivariate logistic regression analysis. **Results** The level of serum *miR-181b* in the lesion group was lower than that in the non-lesion group, and the Arashima risk score was higher than that in the non-lesion group, showing statistically significant differences ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) for serum *miR-181b*, the Arashima risk score, and their combination in predicting coronary artery lesions in children with Kawasaki disease were 0.855, 0.761 and 0.905, respectively. Children in the lesion group had a higher proportion of fever duration ≥ 7 days before treatment, C-reactive protein levels, and platelet counts compared to the non-lesion group. Additionally, their albumin level was lower, with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that fever duration ≥ 7 days before treatment, decreased albumin level, low expression of *miR-181b*, and a high Arashima risk score were risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease ($P<0.05$). **Conclusion** Serum *miR-181b* and the Arashima risk score have predictive value for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease, when combined, they can improve the predictive efficacy.

[KEY WORDS] *miR-181b*; Arashima risk score; Kawasaki disease; Coronary artery lesion

基金项目:山东省中医药科技项目(M-2022243)

作者单位:济宁医学院附属医院儿科,山东,济宁 272100

*通信作者:董倩, E-mail: dq861121@sina.com

川崎病具有自限性、易反复发作、多系统受累等特点,在5岁以下儿童中较为常见,主要症状有持续高热、结膜炎、红斑等^[1]。大部分患儿接受阿司匹林、丙种球蛋白等药物治疗后,预后较好。然而部分患儿因就医不及时,病情出现恶化,易侵犯冠状动脉,引发冠状动脉扩张、冠状动脉瘤形成等,对患儿的生命安全构成了重大威胁。因此,早期识别川崎病患者中冠状动脉病变的高风险群体至关重要,有助于指导临床治疗,对改善患儿预后具有积极的临床意义。原田危险评分对川崎病患者冠状动脉病变风险具有一定的预测价值,但易受主观因素的影响,且特异度和灵敏度不高,难以满足临床需求^[2]。*miR-181b*是*miR-181*家族的重要一员,已被证实与动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的发生、发展有关^[3-4]。本研究主要探讨血清*miR-181b*联合原田危险评分对川崎病患者冠状动脉病变的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2024年10月济宁医学院附属医院收治的182例川崎病患者,根据是否发生冠状动脉病变分为病变组($n=49$)和非病变组($n=133$)。冠状动脉病变诊断标准^[5]:冠状动脉超声检查显示,冠状动脉主干直径 >3 mm(患儿年龄 <5 岁)或 >4 mm(患儿年龄 ≥ 5 岁);冠状动脉局部管腔内径是邻近管腔内径的1.5倍及以上;冠状动脉内径 ≥ 2 mm。纳入标准:①临床诊断为川崎病^[6];②患儿年龄 ≤ 12 岁;③能够提供完整的病历数据;④患儿监护人对本研究知情同意。排除标准:①合并先天性心脏病、呼吸道感染、白血病等其他疾病者;②合并严重的肝肾功能异常者;③川崎病复发患儿;④临床资料不完整;⑤拒绝配合本次研究者。本院医学伦理委员会已审核批准本次试验。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查询病历报告,收集患儿的临床资料,包括性别、年龄、治疗前发热天数、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)冲击时间、临床症状、C反应蛋白、血常规指标等。

1.2.2 实验室指标检测

通过外周肘静脉抽取患儿入院后空腹状态下的静脉血标本2 mL,在转速4 800 rpm、离心半径10 cm的条件下离心12 min,分离上层血清,采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清*miR-181b*水平,流程如下:通过TRIzol法提取总RNA,随后使用RNA逆转录试剂盒合成cDNA并测定其浓度;PCR反应条件设置为:预变性($94^{\circ}\text{C}\times 2$ min);变性($94^{\circ}\text{C}\times 30$ s)、退火($50^{\circ}\text{C}\times 30$ s),40个循环;延伸($73^{\circ}\text{C}\times 30$ s)。实验重复3次。*miR-181b*引物:上游序列:5'-ACACTCCAGCTGGGAACATT-3',下游序列5'-CTCAACTGGTTGGGTAGTCA-3';*U6*内参:上游序列5'CTCGCACAGCGGCTTCAGCTCGGTA-3',下游序列5'AACGACGAATCTTCTGGTGGTATAC-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*miR-181b*表达量。

试剂盒购自北京金全生物技术公司,引物购自北京擎科生物科技有限公司,操作方法严格按照使用说明书进行。

1.2.3 原田危险评分^[7]

由年龄、性别、红细胞比容等7项组成,每项计1分,最高分值为7分,分值 ≥ 4 分提示患儿发生冠状动脉病变的风险较高。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x}\pm s$)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(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清*miR-181b*、原田危险评分对川崎病患者冠状动脉病变的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨川崎病患者冠状动脉病变的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清*miR-181b*水平及原田危险评分比较

病变组血清*miR-181b*水平低于非病变组,原田危险评分高于非病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清*miR-181b*水平及原田危险评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	<i>miR-181b</i>	原田危险评分(分)
非病变组	133	1.23 \pm 0.17	3.72 \pm 0.68
病变组	49	0.92 \pm 0.06	5.49 \pm 1.15
t 值		12.463	12.735
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清*miR-181b*、原田危险评分对川崎病患者冠状动脉病变的预测价值

血清*miR-181b*、原田危险评分及二者联合预测川崎病患者冠状动脉病变的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.855、0.761、0.905。见表2、图1。

表2 血清*miR-181b*、原田危险评分对川崎病患者冠状动脉病变的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度
<i>miR-181b</i>	0.855	0.803~0.907	1.08	0.672	0.925
原田危险评分	0.761	0.709~0.813	4.61分	0.553	0.925
二者联合	0.905	0.853~0.957		0.872	0.844

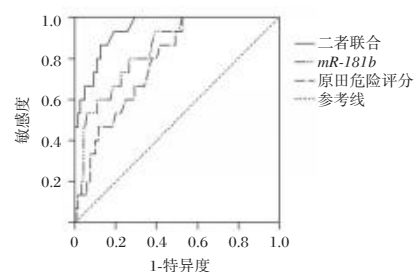


图1 ROC曲线图

2.3 川崎病患者冠状动脉病变的单因素分析

病变组治疗前发热天数 >7 d所占比例、C反应蛋白及血小板计数水平高于非病变组,白蛋白水平低于非病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 川崎病患儿冠状动脉病变的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素		非病变组 (n=133)	病变组 (n=49)	t/χ^2 值	P值
性别	男	72(54.14)	28(57.14)	0.131	0.718
	女	61(45.86)	21(42.86)		
年龄(岁)		2.41±0.41	2.44±0.48	0.386	0.700
治疗前发热天数	<7 d	92(69.17)	25(51.02)	5.139	0.023
	≥7 d	41(30.83)	24(48.98)		
IVIG冲击时间	<10 d	120(90.23)	46(93.88)	0.596	0.440
	≥10 d	13(9.77)	3(6.12)		
球结膜充血	有	106(79.70)	40(81.63)	0.084	0.771
	无	27(20.30)	9(18.37)		
颈淋巴结肿大	有	60(45.11)	23(46.94)	0.048	0.826
	无	73(54.89)	26(53.06)		
口唇变化	有	82(61.65)	31(63.27)	0.039	0.842
	无	51(38.35)	18(36.73)		
皮疹	有	69(51.88)	26(53.06)	0.020	0.887
	无	64(48.12)	23(46.94)		
四肢症状	有	53(39.85)	20(40.82)	0.014	0.906
	无	80(60.15)	29(59.18)		
C反应蛋白(mg/L)		34.62±4.15	38.19±4.73	4.954	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)		16.24±2.58	16.69±2.61	1.040	0.300
血小板计数($\times 10^9/L$)		324.71±42.52	411.47±52.34	11.449	<0.001
血红蛋白(g/L)		105.44±11.26	104.95±11.23	0.261	0.795
中心粒细胞计数($\times 10^9/L$)		5.13±1.17	5.26±1.22	0.657	0.512
白蛋白(g/L)		31.75±4.26	34.58±4.91	3.812	<0.001
ALT(U/L)		32.05±4.13	32.27±4.16	0.318	0.751
AST(U/L)		29.46±3.28	29.52±3.29	0.109	0.913

2.4 川崎病患儿冠状动脉病变的多因素分析

以川崎病患儿是否发生冠状动脉病变为因变量(否=0;是=1),以表3中比较差异有统计学意义的指标、血清miR-181b、原田危险评分为自变量,结果显示,治疗前发热天数≥7 d、白蛋白水平降低、miR-181b低表达、原田危险评分高是川崎病患儿冠状动脉病变的危险因素(P<0.05)。见表4。

表4 川崎病患儿冠状动脉病变的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
治疗前发热天数	<7 d=0; ≥7 d=1	0.813	0.192	17.930	2.255(1.548-3.285)	<0.001
C反应蛋白	以原数值输入	0.426	0.233	3.343	1.531(0.970-2.417)	0.068
血小板计数	以原数值输入	0.345	0.192	3.229	1.412(0.969-2.057)	0.072
白蛋白	以原数值输入	-0.705	0.176	16.045	0.494(0.350-0.698)	<0.001
miR-181b	<1.08=0; ≥1.08=1	-1.005	0.221	20.680	0.366(0.237-0.564)	<0.001
原田危险评分	<4.61分=0; ≥4.61分=1	0.934	0.213	19.228	2.545(1.676-3.863)	<0.001

高。血清miR-181b、原田危险评分及二者联合预测川崎病患儿冠状动脉病变的AUC分别为0.855、0.761、0.905。这说明血清miR-181b、原田危险评分对川崎病患儿冠状动脉病变具有一定的预测价值,且二者联合预测的效能更高。血清miR-181b检测容易受仪器差异、标本采集、药物等因素的干扰,原田危险评分系统的准确性易受到评分标准的执行、患儿个体差异、疾病进展等因素的影响,这两种方法在单独应用时存在一定的局限性。而血清miR-181b联合原田危险评分预测可优势互补,提供更全面、更可靠的信息,提高预测准确性,对临床治疗具有重要指导意义。进一步多因素分析显示,治疗前发热天数≥7 d、白蛋白水平降低、miR-181b低表

3 讨论

川崎病的病因未完全阐明,与免疫系统功能异常、环境改变、遗传易感等多种因素有关。川崎病发病后,大量的炎症细胞因子释放并进入血液循环,损伤冠状动脉血管壁的结构和功能,从而引发冠状动脉病变^[8]。对于川崎病患儿而言,冠状动脉病变不仅增加了治疗的复杂性,还可能导致心肌缺血、心肌梗死等严重并发症,甚至会致人死亡。因此,积极探索与川崎病患儿冠状动脉病变相关的标记物至关重要1。

miR-181b位于人类的9号染色体上,在细胞凋亡与增殖、炎症反应、血管生成等多种生物过程中发挥重要的调节作用^[9]。有研究报道^[10],miR-181b过表达可促进血管内皮细胞增殖并抑制其凋亡过程,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。刘相城等^[11]报道显示,miR-181b低表达与脑动脉硬化患者炎症水平升高、内皮功能障碍有关。郑文等^[12]报道显示,血清miR-181b水平降低是冠心病患者罪犯病变的薄纤维帽粥样硬化斑块形成的危险因素。本研究结果显示,病变组血清miR-181b水平低于非病变组,结果说明miR-181b低表达可能与川崎病患儿冠状动脉病变密切相关。miR-181b具有调控核因子- κ B信号通路的作用,其表达下调可诱导大量的炎症细胞因子表达,加剧血管壁的炎症反应,促使冠状动脉粥样硬化斑块的形成^[13]。同时miR-181b在维持血管内皮细胞稳态中起着关键作用,其表达下调会导致血管内皮细胞功能紊乱,损害血管的正常结构和功能,从而引发冠状动脉病变^[14]。

原田危险评分是一种综合性的评估工具,能够全面地反映机体的身体状况和炎症反应程度,因具有操作简便易行的优点,在冠状动脉病变风险评估中被广泛采用^[15]。本研究结果显示,病变组原田危险评分高于非病变组,结果说明川崎病患儿原田危险评分越高,其发生冠状动脉病变的风险越

达、原田危险评分高是川崎病患儿冠状动脉病变的危险因素。结果说明在管理川崎病患儿时,应特别关注上述高风险群体的病情进展,定期进行冠状动脉超声检查,并采取预防性干预措施,以减少冠状动脉病变的发生。

综上所述,血清miR-181b、原田危险评分对川崎病患儿冠状动脉病变具有一定的预测价值,且二者联合预测可提高预测效能。

参考文献

[1] 金敏欣,孙胜涛,潘筱. CysC、SAA及IgM在川崎病患儿冠

(下转第2077页)

妊娠期糖尿病患者血清 AFP、 β -HCG 及 uE3 水平与胰岛素抵抗的关系

朱晓艳 徐艳梅 黄艳*

[摘要] **目的** 探讨妊娠期糖尿病患者血清甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)及游离雌三醇(uE3)水平与胰岛素抵抗的关系。**方法** 根据孕24-28周的糖耐量结果及妊娠期糖尿病诊断结果,选取2021年1月至2024年6月期间于南通大学杏林学院附属建湖医院接受孕检的176例妊娠期糖尿病孕妇作为妊娠期糖尿病组,选取159例糖耐量异常孕妇作为糖耐量异常组,选取144名正常孕妇作为正常组。比较三组孕妇临床资料、实验室检测指标,采用单因素分析胰岛素抵抗的实验室检测指标影响因素,采用多因素 Logistic 回归分析影响胰岛素抵抗的相关因素,通过 Pearson 法分析患者血清 AFP、 β -HCG 及 uE3 水平与胰岛素抵抗的相关性。**结果** 三组年龄、孕周、产次、孕次、高血压病史比较无统计学意义($P>0.05$);孕前体质指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 占比:妊娠期糖尿病组>糖耐量异常组>正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。三组孕妇总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),AFP、 β -HCG、FPG、FINS、低密度脂蛋白胆固醇水平:妊娠期糖尿病组>糖耐量异常组>正常组,而 uE3 水平:妊娠期糖尿病组<糖耐量异常组<正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高水平 AFP、 β -HCG、FPG、FINS 以及低水平 uE3 是胰岛素抵抗的独立危险因素($P<0.05$)。血清 AFP、 β -HCG 水平均与胰岛素抵抗程度呈正相关关系,而血清 uE3 水平与胰岛素抵抗程度呈负相关关系($P<0.05$)。**结论** 血清 AFP、 β -HCG、uE3 水平与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗密切相关。

[关键词] 甲胎蛋白;人绒毛膜促性腺激素;游离雌三醇;胰岛素抵抗;妊娠期糖尿病

Relationship between serum AFP, β -HCG and uE3 levels and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus

ZHU Xiaoyan, XU Yanmei, HUANG Yan*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Jianhu Hospital Affiliated to Xinglin College, Nantong University, Nantong, Jiangsu, China, 224700)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (β -HCG) and unconjugated estriol (uE3) levels and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. **Methods** According to the results of the glucose tolerance test and the diagnosis of gestational diabetes mellitus at 24-28 weeks of gestation, 176 pregnant women with gestational diabetes mellitus who received pregnancy examinations at Jianhu Hospital Affiliated to Xinglin College, Nantong University from January 2021 to June 2024 were enrolled in the gestational diabetes mellitus group. Additionally, 159 pregnant women with the abnormal glucose tolerance were included in the abnormal glucose tolerance group, and 144 normal pregnant women were selected for the normal group. The baseline data and laboratory test indicators of the three groups of pregnant women were collected from the hospital information system. Univariate analysis was used to analyze the influencing factors of insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. Multivariate logistic regression analysis was conducted to analyze the factors related to insulin resistance. The correlations between serum AFP, β -HCG, and uE3 levels and insulin resistance were analyzed using the Pearson method. **Results** There were no statistical differences in age, gestational weeks, parity, gravidity, and history of hypertension among the three groups ($P>0.05$). The proportion of pre-pregnancy body mass index $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ was highest in the gestational diabetes mellitus group, followed by the abnormal glucose tolerance group and then the normal group ($P<0.05$). No statistically significant differences were observed in the levels of total cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol among the three groups ($P>0.05$). The levels of AFP, β -HCG, FPG, FINS, and low-density lipoprotein cholesterol were highest in the ges-

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(Z2021027)

作者单位:南通大学杏林学院附属建湖医院妇产科,江苏,南通 224700

*通信作者:黄艳, E-mail: 767623987@qq.com

tational diabetes group, followed by the abnormal glucose tolerance group and then the normal group, with statistical differences ($P<0.05$). High levels of AFP, β -HCG, FPG, and FINS and low levels of uE3 were identified as independent risk factors for insulin resistance ($P<0.05$). Serum AFP and β -HCG levels were positively correlated with the degree of insulin resistance, while serum uE3 level was negatively correlated with the degree of insulin resistance ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of AFP, β -HCG, and uE3 are closely related to insulin resistance in patients with gestational diabetes.

[KEY WORDS] Alpha-fetoprotein; Human chorionic gonadotropin; Unconjugated estriol; Insulin resistance; Gestational diabetes mellitus

有研究指出^[1],孕妇由于妊娠期生理特点,会发生生理性胰岛素抵抗,导致体内内分泌环境变化,影响机体糖代谢,从而导致妊娠期糖尿病的发生。因此,分析胰岛素抵抗影响因素,进行有效预防性干预,对降低妊娠期糖尿病风险有积极意义。甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)是由胎儿在孕中期经肝脏合成的球蛋白,在胎儿发育过程中具有重要作用;人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, β -HCG)由合体滋养细胞分泌,其被广泛应用于早孕的诊断;游离雌三醇(Unconjugated estriol, uE3)由胎儿肾上腺皮质、肝脏生成,能够反映胎盘功能^[2]。血清AFP、 β -HCG及uE3三者被广泛应用于21/18三体综合征的产前诊断,其准确性获得广泛认可^[3]。为进一步明确妊娠期糖尿病孕妇胰岛素抵抗发生机制,本研究将对血清AFP、 β -HCG及uE3水平与胰岛素抵抗的关系进行相关性分析,以期疾病早期诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据孕24~28周的糖耐量结果及妊娠期糖尿病诊断结果,选取2021年1月至2024年6月期间于南通大学杏林学院附属建湖医院接受孕检的176例妊娠期糖尿病孕妇作为妊娠期糖尿病组,选取159例糖耐量异常孕妇作为糖耐量异常组,选取144名正常孕妇作为正常组。纳入标准:①妊娠期糖尿病患者符合相关诊断标准^[4];②于本院孕检且在孕24~28周进行糖耐量检测;③临床资料完整;④位于妊娠期;⑤年龄25~43岁;⑥单胎妊娠。排除标准:①患有肿瘤、肾衰竭等其他严重疾病;②孕前患有糖尿病或存在糖尿病家族史、吸烟、饮酒史;③胎儿发育异常;④患有精神疾病;⑤人工受孕、试管婴儿等非自然受孕者。本研究经南通大学杏林学院附属建湖医院伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

从医院信息系统中收集三组年龄、孕前体质量指数、孕周、产次、孕次、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等基本资料。

1.2.2 血清AFP、 β -HCG及uE3水平检测

孕16~20周采集孕妇2 mL空腹肘静脉血,3 000 rpm(离心机半径:10 cm)离心10 min后取血清,使用酶联免疫法进行测定AFP、 β -HCG水平,试剂盒分别来自杭州协合医疗用

品有限公司(国械注准20173403085)、北京北方生物技术研究所有限公司(京械注准20162400300)。采用磁微粒化学发光法检测uE3水平,试剂盒来自桂林优利特医疗电子有限公司(桂械注准20212400153)。真空采血管由河南泰宇高分医疗器械有限公司提供(豫械注准20202221171)。

1.3 胰岛素抵抗评估

在孕24~28周采集孕妇2 mL空腹肘静脉血,经全自动生化分析仪检测空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)、胰岛素(Insulin, FINS)水平。仪器来自桂林优利特医疗电子有限公司(桂械注准20172220142),随后计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS(mU/L)×FPG(mmol/L)/22.5, HOMA-IR越高表示患者胰岛素抵抗程度越高, HOMA-IR>2.69确诊为胰岛素抵抗^[5]。真空采血管由河南泰宇高分医疗器械有限公司提供(豫械注准20202221171)。

1.4 统计学方法

应用SPSS 24.0统计软件分析数据。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,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;采用多因素 Logistic 回归分析造成妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的相关因素;采用 Pearson 相关性分析血清AFP、 β -HCG及uE3水平与胰岛素抵抗的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较

三组年龄、孕周、产次、孕次、高血压病史比较差异无统计学意义($P>0.05$);孕前期质量指数 ≥ 24 kg/m²占比:妊娠期糖尿病组>糖耐量异常组>正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 单因素分析胰岛素抵抗的实验室检测指标影响因素

三组孕妇总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); AFP、 β -HCG、FPG、FINS、低密度脂蛋白胆固醇水平:妊娠期糖尿病组>糖耐量异常组>正常组,而uE3水平:妊娠期糖尿病组<糖耐量异常组<正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 Logistic 回归分析胰岛素抵抗影响因素

以单因素分析中具有统计学意义的变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:高水平AFP、 β -HCG、FPG、FINS以及低水平uE3均是胰岛素抵抗的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表1 三组临床资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	例数	妊娠期糖尿病组(n=176)	糖耐量异常组(n=159)	正常组(n=144)	χ^2/F 值	P值	
年龄(岁)		31.47±8.12	31.69±8.71	30.04±7.16	1.860	0.157	
孕周(周)		25.90±1.63	26.27±1.41	26.15±1.52	2.573	0.077	
产次(次)	1~2	281	107(60.80)	99(62.26)	75(52.08)	3.751	0.153
	>2	198	69(39.20)	60(37.74)	69(47.92)		
孕次(次)	1~2	243	89(50.57)	82(51.57)	72(50.00)	0.078	0.962
	>2	236	87(49.43)	77(48.43)	72(50.00)		
孕前体质量指数(kg/m ²)	<24	225	73(41.48)	64(40.25)	88(61.11)	16.574	<0.001
	≥24	254	103(58.52)	95(59.75) ^a	56(38.89) ^{ab}		
高血压病史	是	155	52(29.55)	60(37.74)	43(29.86)	3.147	0.077
	否	324	124(70.45)	99(62.26)	101(70.14)		

注:与妊娠期糖尿病组比较,^a $P<0.05$;与糖耐量异常组比较,^b $P<0.05$ 。

表2 单因素分析胰岛素抵抗的实验室检测指标影响因素 $(\bar{x} \pm s)$

指标	妊娠期糖尿病组(n=176)	糖耐量异常组(n=159)	正常组(n=144)	F值	P值
AFP(ng/mL)	60.09±9.75	56.84±11.27 ^a	47.96±10.20 ^{ab}	59.283	<0.001
β -HCG(mIU/mL)	44.76±13.61	39.72±11.87 ^a	31.82±10.59 ^{ab}	47.063	<0.001
uE3(ng/mL)	1.03±0.29	1.37±0.38 ^a	1.54±0.41 ^{ab}	84.462	<0.001
FPG(mmol/L)	5.24±1.32	4.82±1.09 ^a	4.12±1.15 ^{ab}	34.944	<0.001
FINS(mU/L)	11.95±2.60	10.57±3.08 ^a	7.94±2.16 ^{ab}	91.865	<0.001
HOMA-IR	3.07±0.40	1.96±0.54	1.40±0.42	562.134	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.35±1.02	5.56±1.34	5.47±1.19	1.327	0.266
甘油三酯(mmol/L)	2.81±0.50	2.79±0.63	2.65±0.74	2.982	0.052
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.17±0.40	2.11±0.42	2.21±0.38	1.815	0.164
低密度脂蛋白胆固醇水平(mmol/L)	4.25±1.01	2.48±0.73 ^a	2.35±0.67 ^{ab}	272.898	<0.001

注:与妊娠期糖尿病组比较,^a $P<0.05$;与糖耐量异常组比较,^b $P<0.05$ 。

表3 胰岛素抵抗影响因素 Logistic 回归分析

自变量	变量赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
孕前体质量指数	<24=0, ≥24=1	1.169	0.615	3.613	3.219(0.964~10.745)	0.058
AFP	低水平=0, 高水平=1	1.421	0.504	7.949	4.141(1.542~11.121)	0.005
β -HCG	低水平=0, 高水平=1	1.386	0.497	7.777	3.999(1.510~10.592)	0.006
uE3	高水平=0, 低水平=1	1.473	0.430	11.735	4.362(1.878~10.133)	<0.001
FPG	低水平=0, 高水平=1	1.498	0.521	8.267	4.473(1.611~12.418)	0.004
FINS	低水平=0, 高水平=1	1.517	0.432	12.331	4.559(1.955~10.630)	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇水平	低水平=0, 高水平=1	1.399	0.716	3.818	4.051(0.996~16.484)	0.051

2.4 血清 AFP、 β -HCG 及 uE3 水平与胰岛素抵抗的关系

血清 AFP、 β -HCG 水平均与胰岛素抵抗程度呈正相关关系,而血清 uE3 水平与胰岛素抵抗程度呈负相关关系($P<0.05$)。见图1。

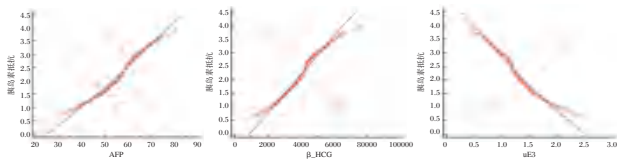


图1 血清 AFP、 β -HCG 及 uE3 水平与胰岛素抵抗的关系

3 讨论

胰岛素抵抗是妊娠期糖尿病发生、进展的重要环节,在胎儿营养需求、激素水平的骤然变化以及胎盘分泌抗胰岛素样因子的影响下,降低了孕妇体内胰岛素敏感性及其对葡萄糖的摄取、利用率,以致难以维持血糖平衡,而胰岛 B 细胞在高浓度血糖下无法分泌更多胰岛素,胰岛素抵抗逐步发展为

妊娠期糖尿病^[6-7]。因此探究胰岛素抵抗的高危因素,有助于临床早期预防并控制妊娠期糖尿病。

本研究结果显示:AFP、 β -HCG、FPG、FINS、低密度脂蛋白胆固醇水平:妊娠期糖尿病组>糖耐量异常组>正常组,而 uE3 水平:妊娠期糖尿病组<糖耐量异常组<正常组。进一步研究显示,高水平 AFP、 β -HCG、FPG、FINS 是胰岛素抵抗的独立危险因素,提示高水平的 AFP、 β -HCG、FPG、FINS 与胰岛素抵抗发生密切相关。其作用机制可能如下:①胰岛素抵抗时,血糖水平上调,会增加患者肝糖原水平,从而促进 Kupffer 细胞、肝巨噬细胞产生大量粗纤维化因子以及促炎因子,引起炎症反应,导致肝损伤,刺激肝脏中的卵圆细胞分泌 AFP,造成 AFP 高水平^[8-9]。Singh 等^[10]的研究也发现,胰岛素抵抗时患者血清 AFP 水平呈现为高水平,与本研究结果基本一致。② β -HCG 水平上调可通过垂体-甲状腺轴降低孕妇血清促甲状腺素,导致反馈性甲状腺素增加,影响胰岛素抗脂解作用,体内游离脂肪酸的浓度增加,阻碍葡萄糖对胰岛素的刺激作用,降低胰岛素敏感性,加重患者胰岛素抵

抗程度^[11-12]。③孕妇由于在妊娠期间饮食需求的增加,加之激素水平的变化,影响了胰岛素敏感性,导致其敏感性下降,使得在日常饮食中正常水平的胰岛素无法有效降低血糖水平,FPG水平呈现为高水平。同时又由于胰岛素敏感性的降低,患者自身会自发性分泌大量胰岛素以达到降低血糖的目的,故造成FINS上调现象的出现^[13]。因此血清AFP、β-HCG水平均与胰岛素抵抗程度呈正相关关系。

有研究证实^[14],uE3是妊娠期间的高度特异性标记物,其低表达与妊娠期间不良事件显著相关,会进一步造成妊娠不良结局的发生。本研究数据也显示,uE3水平:妊娠期糖尿病组<糖耐量异常组<正常组;uE3低水平是胰岛素抵抗的独立危险因素,提示血清uE3水平与胰岛素抵抗程度呈负相关关系。uE3在整个妊娠期均明显升高,uE3的增高能够改善胰岛素敏感性,抑制胰岛素的分泌,降低胰岛素抵抗发生及病情进展^[15]。

综上所述,血清AFP、β-HCG及uE3水平均与妊娠期糖尿病患者发生胰岛素抵抗密切相关,有利于协助临床防控妊娠期糖尿病。

参考文献

[1] 林玉菊,谢东,林妹.妊娠期糖尿病患者孕早期体质指数、血清铁代谢水平与胰岛素抵抗关系[J].中国计划生育学杂志,2022,30(8):1762-1765.
 [2] 徐晖,洗妮.孕中期GDM患者血清AFP、hCG、uE3对妊娠不良事件和胎儿生长发育的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(10):1987-1991.
 [3] 高荣理,陈兴壮,王海,等.血清AFP、β-HCG及uE3在高龄孕妇孕中期唐氏综合征筛查中的临床应用价值[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(12):1444-1446.

[4] 中华医学会妇产科学分会产科学组.孕前和孕期保健指南(2018)[J].中华妇产科杂志,2018,53(1):7-13.
 [5] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹).胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J].中华糖尿病杂志,2018,10(6):377-385.
 [6] Solares I, Izquierdo-Sánchez L, Morales-Conejo M, et al. A High Prevalence of insulin resistance in asymptomatic patients with acute intermittent porphyria and liver-targeted insulin as a novel therapeutic approach[J]. Biomedicine, 2021,9(3): 255.
 [7] Li Y, Kang L, Huang J, et al. Effects of miR-152-mediated targeting of socs3 on hepatic insulin resistance in gestational diabetes mellitus mice[J]. Am J Med Sci, 2021, 361(3): 365-374.
 [8] 李若青,毛梅,崔元廷,等.代谢综合征患者糖脂代谢和尿酸水平对血清甲胎蛋白浓度的影响[J].中华全科医学,2021,19(3):413-415+470.
 [9] Serradilla Martín M, Oliver Guillén JR, Palomares Cano A, et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocarcinoma[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020,112(2): 133-138.
 [10] Singh A, Amin H, Garg R, et al. Increased prevalence of obesity and metabolic syndrome in patients with alcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(11): 3341-3349.
 [11] 余广彤,龙伟,虞斌,等.孕中期唐氏筛查血清标志物与妊娠期糖尿病的相关性探讨[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(5):450-451.
 [12] 王结珍,梁培松,王伟佳,等.孕早期血清F-βHCG,PAPPA水平及BMI值的变化与不良妊娠结局的相关性[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):151-153+157.
 [13] 安燕,孙少松,李瑞,等.孕早期FPG,WBC联合检测对妊娠期糖尿病的预测价值[J].山东医药,2021,61(29):73-75.
 [14] 沈鑫,董睿,翟卫斌,等.妊娠中期唐氏综合征筛查血清标志物水平与妊娠结局的关系[J].中国妇幼保健,2022,37(16):3069-3074.
 [15] 王宇,张雯雯,刘美玲,等.孕中期孕妇血清AFP、free-βHCG、uE3与GDM的关系[J].检验医学,2021,36(8):828-832.

(上接第2073页)

状动脉损伤中的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):884-887.
 [2] 赖雪芹,赵青,郭健秋,等.N端前脑钠肽与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测价值的对比[J].安徽医药,2020,24(4):688-691.
 [3] 张传西,张宇,郭莎莎,等.血清miR-181b和miR-27a表达与颈动脉粥样硬化程度相关[J].基础医学与临床,2021,41(8):1133-1138.
 [4] Mayr B, Müller EE, Schäfer C, et al. Exercise - induced changes in miRNA expression in coronary artery disease [J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(10): 1719-1727.
 [5] 胡芳芳,吴菱,陈铮洁,等.血清Meprin A联合NT-proBNP对川崎病伴冠状动脉损害预测价值的研究[J].宁波大学学报(理工版),2021,34(4):108-114.
 [6] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会.川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020年修订版)[J].中华儿科杂志,2020,58(9):718-724.
 [7] 孙春晖,乐原.川崎病合并冠状动脉病变患儿前白蛋白、胱抑素C、血小板四项变化及临床意义[J].陕西医学杂志,2021,50(12):1573-1576.
 [8] Yang C, Yang Y, Cao S, et al. Kawasaki disease coronary artery lesions prediction with monocyte-to-high-density lipopro-

tein ratio[J]. Pediatr Res, 2023, 94(1): 246-251.
 [9] Xue LX, Shu LY, Wang HM, et al. miR-181b promotes angiogenesis and neurological function recovery after ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(9): 1983-1989.
 [10] 葛丽,许红峰.miR-181b在动脉粥样硬化血管中的表达及对H2O2诱导的血管内皮细胞增殖与凋亡的影响[J].解剖科学进展,2021,27(1):9-13.
 [11] 刘相城,付宏,刘春柏,等.结合外周血微RNA-181b表达水平探讨急性脑梗死病人侧支循环形成的影响因素[J].安徽医药,2024,28(3):602-607.
 [12] 郑文,张元亚,李冬芳,等.微小RNA-181b和单核细胞趋化蛋白1表达水平与冠状动脉斑块易损性的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(9):922-925.
 [13] 刘洋,赵巧棉,李海燕,等.miR-181b miR-210 miR-126在妊娠期高血压疾病中的表达及与炎症反应的相关性[J].河北医学,2024,30(1):147-152.
 [14] Chen M, Li F, Jiang Q, et al. Role of miR-181b/Notch1 Axis in circ_TNPO1 Promotion of Proliferation and Migration of Atherosclerotic Vascular Smooth Muscle Cells [J]. J Healthc Eng, 2022, 17(3): 4086935.
 [15] 郭健秋.BNP联合原田危险评分在不完全川崎病早期诊断中的意义[J].中外医学研究,2022,20(3):56-59.

脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者血清TG、HC-gp39和CGRP水平变化及其对脑血管痉挛的预测价值

胡佩^{1*} 王孟阳² 黄从刚² 李乾锋² 陈闰琦²

[摘要] **目的** 分析脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛(CVS)患者血清甘油三酯(TG)、人软骨糖蛋白-39(HC-gp39)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平变化及其对CVS的预测价值。**方法** 从2023年8月至2024年8月武汉市第一医院收治的脑动脉瘤患者中筛选出162例作为研究对象,所有患者均行介入栓塞术治疗,根据术后是否发生CVS分为痉挛组($n=53$)与非痉挛组($n=109$),比较两组的血清TG、HC-gp39和CGRP水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清TG、HC-gp39和CGRP预测脑动脉瘤患者栓塞术后CVS的临床价值,并分析脑动脉瘤患者栓塞术后发生CVS的影响因素。**结果** 相比于非痉挛组,痉挛组血清TG、HC-gp39水平均较高,CGRP水平较低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示,血清TG、HC-gp39和CGRP水平单独及联合预测脑动脉瘤患者术后出现CVS的曲线下面积(AUC)分别为0.763、0.825、0.773和0.901。多元Logistic回归分析显示,年龄 ≥ 60 岁、Hunt-Hess分级为Ⅲ级以上、血清TG和HC-gp39水平升高及CGRP水平降低均为动脉瘤患者行栓塞术后发生CVS的危险因素($P<0.05$)。**结论** 脑动脉瘤栓塞术后CVS患者血清TG和HC-gp39水平均升高,CGRP水平降低,上述指标的异常变化与脑动脉瘤患者栓塞术后发生CVS密切相关,且联合检测对此类患者发生CVS具有较高的预测价值。

[关键词] 脑动脉瘤;介入栓塞术;脑血管痉挛;甘油三酯;人软骨糖蛋白-39;降钙素基因相关肽

Changes in serum TG, HC-gp39, and CGRP levels in patients with cerebral vasospasm after cerebral aneurysm embolization and their predictive value for cerebral vasospasm

HU Pei^{1*}, WANG Mengyang², HUANG Conggang², LI Qianfeng², CHEN Luqi²

(1. Center for Digestive Endoscopy, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430100; 2. Department of Neurosurgery, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes in serum triglyceride (TG), human cartilage glycoprotein-39 (HC-gp39), and calcitonin gene related peptide (CGRP) levels in patients with cerebral vasospasm (CVS) after cerebral aneurysm embolization and their predictive value for CVS. **Methods** A total of 162 patients with cerebral aneurysms at Wuhan First Hospital were enrolled as research subjects between August 2023 and August 2024. All patients underwent interventional embolization treatment. They were divided into two groups based on the presence or absence of postoperative CVS: the spasm group ($n=53$) and the non-spasm group ($n=109$). The serum levels of TG, HC-gp39, and CGRP were compared between two groups. The predictive value of serological indicators showing statistical significance in CVS was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. The influencing factors of CVS in patients with cerebral aneurysms after embolization were also analyzed. **Results** Compared to the non-spasm group, levels of serum TG and HC-gp39 were higher in the spasm group, while the level of CGRP was lower ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values for serum TG, HC-gp39, CGRP, and combined detection in predicting CVS were 0.763, 0.825, 0.773 and 0.901, respectively. Multivariate logistic regression analysis revealed that age ≥ 60 years, Hunt-Hess grading at $>$ grade III, an increase in serum TG and HC-gp39, and a decrease in CGRP were all risk factors for CVS ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of TG and HC-gp39 in patients

基金项目:湖北省自然科学基金计划项目(ZRLH202500786)

作者单位:1. 武汉市第一医院消化内镜中心,湖北,武汉 430100

2. 武汉市第一医院神经外科,湖北,武汉 430100

*通信作者:胡佩, E-mail: hp13659853853@163.com

with CVS after cerebral aneurysm embolization are elevated, while the level of CGRP is reduced. Abnormal changes in these indicators are closely related to the occurrence of CVS in patients after cerebral aneurysm embolization. The combined detection of these three has high predictive value for the occurrence of CVS.

[KEY WORDS] Cerebral aneurysm; Interventional embolization; Cerebral vasospasm; Triglyceride; Human cartilage glycoprotein-39; Calcitonin gene related peptide

脑动脉瘤是指机体颅内动脉血管因局限性异常致使血管壁部分膨出而形成的囊状突起,一旦其发生破裂,可造成机体意识障碍、脑梗死、剧烈头痛等严重后果^[1]。介入栓塞术是临床上治疗脑动脉瘤的常用手段,可获得良好的临床效果,但此类患者术后易发生脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS),导致预后不佳^[2]。因此,分析与脑动脉瘤患者术后发生CVS高度相关的指标,对于指导临床上防范此类事件的发生意义重大。研究表明^[3-5],血清甘油三酯(Triglyceride, TG)水平异常升高与脑血管疾病的发生有关,人软骨糖蛋白-39(Human cartilage glycoprotein-39, HC-gp39)与机体内皮功能障碍有关,而降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)具有扩张血管与调节机体炎症反应的作用。基于此,本研究将分析脑动脉瘤栓塞术后CVS患者血清TG、HC-gp39和CGRP水平变化及其对CVS的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从2023年8月至2024年8月武汉市第一医院收治的脑动脉瘤患者中筛选出162例作为研究对象,其中男性73例,女性89例;年龄28~73岁,平均(59.08±10.26)岁。纳入标准:①参照颅内动脉瘤诊断标准进行诊断^[6];②符合手术指征且接受介入栓塞术治疗;③能提供完整临床资料;④自愿参与本研究且签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤、造血功能缺陷或内分泌系统疾病者;②存在感染性疾病、自身免疫系统疾病或血液系统疾病者;③存在心脏、肝脏、肾脏等重大器官功能衰竭者;④处于妊娠期或哺乳期的女性患者;⑤合并精神类疾病或依从性较差,无法按要求完成相关检查者;⑥存在脑部手术史或颅内血管畸形者。本研究经本院医学伦理委员会审核准许开展。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

入院后收集、整理符合纳排标准的所有脑动脉瘤患者的临床资料,主要包括性别、年龄、动脉瘤数量、是否吸烟、是否饮酒、慢性病史、Hunt-Hess分级^[7]等。

1.2.2 血清生化指标检测

所有患者均于入院后立即采集其外周静脉血5 mL,经3 500 r/min(离心半径为20 cm)离心10 min后小心收集上清液并将其贮存于超低温冰箱备用(-80℃)。采用酶定量法测定血清TG水平;采用ELISA检测试剂盒(购自上海一研生物科技有限公司)依次测定血清HC-gp39和CGRP水平。

1.2.3 CVS诊断标准及分组

分别于行介入栓塞术治疗后4 d对所有脑动脉瘤患者开

展CT、数字减影血管造影等影像学检查,参照相关临床标准对其是否发生CVS进行判定^[8],具体标准:①发生电解质紊乱;②出现意识障碍、失语、头晕、恶心和颅内压升高等临床表现;③颅多普勒超声检查显示大脑动脉血流流速峰值超过200 cm/s或平均流速在120 cm/s以上;④CT检查显示发生颅内血肿,血管直径缩小达到11%及以上。根据患者术后是否发生CVS将其分成痉挛组($n=53$)与非痉挛组($n=109$)。

1.3 统计学处理

使用SPSS 23.0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 $n(\%)$ 标示,行 χ^2 检验;通过制作受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清TG、HC-gp39和CGRP水平对脑动脉瘤患者术后发生CVS的预测价值;利用多元Logistic回归分析评估脑动脉瘤患者栓塞术后CVS的影响因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清TG、HC-gp39和CGRP水平比较

相比于非痉挛组,痉挛组血清TG、HC-gp39水平均较高,CGRP水平较低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清TG、HC-gp39和CGRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG(mmol/L)	HC-gp39($\mu\text{g/L}$)	CGRP(pg/mL)
痉挛组	53	1.65±0.20	151.62±27.30	16.35±2.16
非痉挛组	109	1.46±0.17	120.45±19.80	18.42±2.01
t 值		6.293	8.268	6.001
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清TG、HC-gp39和CGRP水平对脑动脉瘤患者术后CVS的预测价值

ROC曲线显示,血清TG、HC-gp39和CGRP水平单独及联合预测脑动脉瘤患者行栓塞术后出现CVS的曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为0.763、0.825、0.773和0.901,联合预测的AUC高于各指标单独预测的AUC($P < 0.05$)。见表2、图1。

表2 血清TG、HC-gp39和CGRP水平对脑动脉瘤患者术后CVS的预测价值

变量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
TG	1.57	0.763	0.690~0.826	0.679	0.807	<0.001
HC-gp39	131.61	0.825	0.757~0.880	0.793	0.716	<0.001
CGRP	17.39	0.773	0.700~0.835	0.811	0.697	<0.001
联合指标		0.901	0.845~0.943	0.868	0.752	<0.001

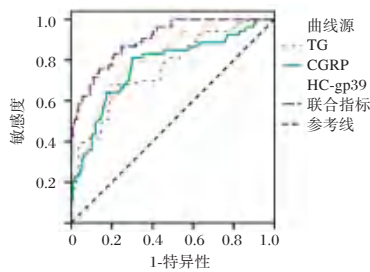


图1 ROC 曲线图

2.3 两组的临床资料比较

与非痉挛组相比,痉挛组中年龄≥60岁、吸烟、有高血压史及 Hunt-Hess 分级为Ⅲ级以上的患者占总人数的比例较高,差异均具有统计学意义($P<0.05$),两组性别、动脉瘤数量、是否饮酒、糖尿病史及冠心病史占比比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组的临床资料比较 [n(%)]

项目	痉挛组 (n=53)	非痉挛组 (n=109)	χ^2 值	P值
性别	男性	27(50.94)	1.101	0.294
	女性	26(49.06)		
年龄(岁)	≥60	24(45.28)	6.282	0.012
	<60	29(54.72)		
动脉瘤数量	单发	28(52.83)	0.521	0.470
	多发	25(47.17)		
吸烟	是	28(52.83)	4.275	0.039
	否	25(47.17)		
饮酒	是	16(30.19)	0.537	0.464
	否	37(69.81)		
糖尿病	有	19(35.85)	0.196	0.658
	无	34(64.15)		
高血压	有	33(62.26)	4.739	0.029
	无	20(37.74)		
冠心病	有	13(24.53)	0.579	0.447
	无	40(75.47)		
Hunt-Hess 分级	Ⅲ级以上	31(58.49)	9.533	0.002
	Ⅲ级及以下	22(41.51)		

2.4 两组术后 CVS 的多因素分析

以临床资料中差异具有统计学意义的因素为自变量进行赋值,同时以患者术后是否发生 CVS 为因变量(发生=1,未发生=0),自变量赋值:年龄(≥60岁=1,<60岁=0)、吸烟(是=1,否=0)、高血压(有=1,无=0)、Hunt-Hess 分级(Ⅲ级以上=1,Ⅲ级及以下=0)、TG(>1.57 mmol/L=1,≤1.57 mmol/L=0)、HC-gp39(>131.61 μg/L=1,≤131.61 μg/L=0)、CGRP(>17.39 pg/mL=1,≤17.39 pg/mL=0)。实施多元 Logistic 回归分析,结果显示年龄≥60岁、Hunt-Hess 分级为Ⅲ级以上、血清 TG 和 HC-gp39 水平升高及 CGRP 水平降低均为脑动脉瘤患者术后 CVS 的危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

发生 CVS 后,患者由于血管异常收缩可引发局部脑缺血、延迟性脑损害等不良后果,严重时甚至诱发脑卒中^[9]。

表4 两组术后 CVS 的多因素分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄≥60岁	1.091	0.533	4.198	2.978	1.049~8.457	0.040
Hunt-Hess 分级为Ⅲ级以上	1.116	0.536	4.333	3.054	1.067~8.736	0.037
TG	1.527	0.503	9.226	4.602	1.719~12.324	0.002
HC-gp39	2.074	0.511	16.482	7.955	2.923~21.650	<0.001
CGRP	-1.975	0.519	14.469	0.139	0.050~0.384	<0.001

因此,探究与脑动脉瘤患者术后发生 CVS 密切相关的因素,可为预防此类事件的发生提供理论依据。

本研究结果显示,两组血清 TG、HC-gp39 和 CGRP 水平均表现出显著差异,说明脑动脉瘤患者血清 TG、HC-gp39 和 CGRP 水平的异常变化可能与术后 CVS 的发生有关。进一步开展 ROC 曲线分析,结果显示血清 TG、HC-gp39 与 CGRP 水平联合预测的 AUC 为 0.901,提示上述血清学指标的联合预测对脑动脉瘤患者发生 CVS 具有较高的预测价值。

研究表明,年龄≥60岁、Hunt-Hess 分级为Ⅲ级以上和血清 TG 与 HC-gp39 水平升高及 CGRP 水平降低均为脑动脉瘤患者接受栓塞术后发生 CVS 的危险因素,结果进一步说明此类患者术后 CVS 的发生与上述血清学指标水平异常密切相关,同时 CVS 的发生还与年龄及 Hunt-Hess 分级高度相关。分析原因:①富含 TG 的脂蛋白不仅能诱导细胞凋亡,其残基还能使血管内皮细胞中的一氧化氮合成酶失活,进而导致一氧化氮生成受阻和血管无法正常舒张,从而导致血管过度收缩^[10]。因此,血清 TG 水平较高的脑动脉瘤患者术后更有可能发生 CVS。国外有研究显示^[11],TG 水平与 CVS 的发生无明显相关性,本研究结果与之存在出入,可能与病例的基线资料存在差异有关。②在脑动脉瘤患者体内,HC-gp39 水平升高表明机体出现了炎症反应,机体脑血管受损加重,因而其更易发生 CVS。③CGRP 不仅参与调节机体的免疫反应和细胞凋亡,还具有缓解疼痛和舒张血管的作用^[12]。故推测,血清 CGRP 水平降低可导致脑动脉瘤患者血管内皮功能下降,进而抑制其颅内血管的舒张,从而导致血管明显收缩而发生痉挛。既往研究也显示^[13],血清 CGRP 水平是颅内动脉瘤破裂出血患者发生 CVS 的保护因素。④年龄超过 60 岁的患者往往血管内皮功能下降,加之其大多对手术的耐受性较差,难以适应介入栓塞术对脑部血流造成的影响,从而导致其发生 CVS 的风险升高^[14]。既往研究也显示^[15],年龄在 60 岁及以上是颅内动脉瘤患者发生 CVS 的危险因素。⑤Hunt-Hess 分级≥Ⅲ级者与其他患者相比脑部出血更为严重,局部组织显著受损,机体的应激反应更加强烈,因此其发生 CVS 的概率升高。国外研究也显示^[16],Hunt-Hess 分级较高是动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者发生 CVS 的危险因素。

综上所述,脑动脉瘤栓塞术后 CVS 患者相比于未发生 CVS 者血清 TG 和 HC-gp39 水平均较高,CGRP 水平较低,上述指标的异常改变均与其术后 CVS 的发生密切相关,且联合检测对其术后发生 CVS 具有较高的预测价值。

(下转第 2084 页)

运动康复干预对慢性心力衰竭患者外周血 AMPK、PPAR α 表达及血清线粒体标志物的影响

周萍* 邢娟

[摘要] **目的** 研究运动康复干预对慢性心力衰竭(CHF)患者心功能及AMP激活的蛋白激酶(AMPK)、过氧化物酶体增生激活受体 α (PPAR α)、线粒体功能标志物的影响。**方法** 将2023年1月至2023年12月新疆医科大学第一附属医院收治的120例CHF患者通过随机数字表将患者分为接受常规诊疗的对照组($n=60$)和常规诊疗联合运动康复干预的观察组($n=60$)。采用超声心电图检测心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张内径(LVEDD)、左心室收缩内径(LVESD)],采用明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(MLHFQ)和日常生活活动力量表(ADL)评价生活质量,采用荧光定量PCR检测外周血中AMPK、PPAR α 的mRNA表达水平,采用酶联免疫吸附法检测血清中线粒体转录因子A(TFAM)、线粒体偶联因子6(CF6)水平。**结果** 观察组的LVEF、LVEDD、LVESD均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的MLHFQ、ADL高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的外周血AMPK、PPAR α mRNA表达水平高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的血清TFAM水平高于对照组患者、CF6水平低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 运动康复干预可显著改善CHF患者的心功能和生活质量,这一改善作用可能与调控AMPK、PPAR α 表达以及增强线粒体功能相关。

[关键词] 慢性心力衰竭;运动康复干预;AMPK;PPAR α ;线粒体功能

Effect of exercise rehabilitation intervention on AMPK, PPAR α and mitochondrial markers for chronic heart failure

ZHOU Ping*, XING Juan

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 4362601)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of exercise rehabilitation intervention on cardiac function, AMP-activated protein kinase (AMPK), peroxisome proliferation-activated receptor α (PPAR α) signaling pathway and mitochondrial function markers in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** 120 patients with CHF were admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2023 to December 2023. The patients were divided into a control group receiving routine diagnosis and treatment ($n=60$) and an intervention group receiving routine diagnosis and treatment combined with exercise rehabilitation intervention ($n=60$) using a random number table. Indicators were observed before the intervention and 2 weeks after the intervention. Cardiac function indicators, including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular diastolic inner diameter (LVEDD), left ventricular systolic inner diameter (LVESD), were detected by ultrasound electrocardiogram. The quality of life was evaluated using Minnesota Heart Failure Quality of Life Questionnaire (MLHFQ) and the Activity of Daily Living Scale (ADL). The mRNA expression levels of AMPK and PPAR α in peripheral blood were detected using fluorescence quantitative PCR, while mitochondrial transcription factor A (TFAM) and mitochondrial coupling factor 6 (CF6) in serum were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The LVEF, LVEDD, and LVESD of the patients in the observation group were all higher than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The MLHFQ and ADL scores of the patients in the observation group were higher than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The mRNA expression levels of AMPK and PPAR α in the peripheral blood of patients in the observation group were higher than those in the control group, with statistical signifi-

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C408)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院心脏外科,新疆,乌鲁木齐 4362601

*通信作者:周萍, E-mail: 13999157805@163.com

cance ($P<0.05$). The serum TFAM level of patients in the observation group was higher than that of patients in the control group, while the CF6 level was lower than that of patients in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The exercise rehabilitation intervention significantly improves cardiac function and quality of life in CHF patients. This improvement may be related to the regulation of AMPK, PPAR α expression, and enhancement of mitochondrial function.

[KEY WORDS] Chronic heart failure; Exercise rehabilitation intervention; AMPK; PPAR α ; Mitochondrial function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种心血管疾病的终末阶段,患者的健康及日常生活均受到影响^[1]。运动康复干预是近些年 CHF 临床诊疗中广泛使用的干预手段,能够增强心肌舒张功能和供氧能力,也改善肌肉功能、降低血液粘稠度,对 CHF 患者的心功能和生活质量均展现出改善价值^[2]。AMP 激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞内调控能量代谢、维持线粒体功能的重要通路,研究资料显示^[3],运动训练通过激活 AMPK、上调过氧化物酶体增生物激活受体 α (peroxisome proliferative bioactivated receptor α , PPAR α)表达的方式改善 CHF 大鼠心功能。为深入认识运动康复干预在 CHF 中的应用价值及相关分子生物学机制,本研究以 AMPK、PPAR α 表达及线粒体功能为切入点,分析运动康复干预对 CHF 患者心功能及生活质量的改善价值及可能机制,报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

对 2023 年 1 月至 2023 年 12 月期间新疆医科大学第一附属医院收治的 120 例 CHF 患者进行研究。纳入标准:①符合指南中疾病的诊断标准^[4];②对照组约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级^[4],心功能为 II~III 级;③签署知情同意书。排除标准:①无法进行运动康复;②无法完成研究的各项量表;③存在动脉夹层、恶性心律失常等心血管疾病;④合并恶性肿瘤。研究经新疆医科大学临床伦理委员会批准。

按照随机数字表将 120 例 CHF 患者分为观察组(接受常规抗心衰的药物联合运动康复, $n=60$)和对照组(接受常规抗心衰的药物联合运动康复, $n=60$)。观察组患者中男性和女性分别为 35 例和 25 例,平均年龄(63.61 \pm 8.79)岁, NYHA II 级和 III 级分别为 36 例和 24 例,合并糖尿病和高脂血症分别为 11 例和 9 例;对照组患者中男性和女性分别为 33 例和 27 例,平均年龄(62.94 \pm 8.14)岁, NYHA 分级 II 级和 III 级分别为 38 例和 22 例,合并糖尿病和高脂血症分别为 8 例和 12 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 干预方法

两组均参照指南^[4]进行常规抗心衰治疗,包括调整体位、吸氧、容量管理以及使用利尿剂、血管扩张药物、 β 受体阻滞剂、ARB 类药物、MRA 类药物。观察组在常规抗心衰治疗的基础上联合进行运动康复干预,方法如下:药物治疗方案同对照组, NYHA 分级 II 级患者采用室内步行运动的方式进行康复,每次 500 米、每日 2 次; NYHA 分级 III 级患者采

用床旁站立、移步等运动的方式进行康复,每次 5~10 min、每天 3~5 次,根据患者的耐受程度可逐步增加运动量。两组均连续干预 2 个月。

1.3 检测方法

1.3.1 心功能检测

干预前和干预后 2 个月时,进行心脏彩色多普勒超声检查,由同一名操作者完成检查并测定左心室舒张内径(Left ventricular diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩内径(Left ventricular systolic diameter, LVESD)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3.2 生活质量检测

干预前和干预后 2 个月时,通过明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)和日常生活活动能力(Activities of daily living, ADL)量表^[4]进行生活质量评价。MLHFQ 共 21 个项目,每项分别记 0-3 分,得分越高、生活重量越差; ADL 量表共 10 个项目,得分越高、生活质量越好。

1.3.3 外周血 AMPK、PPAR α 检测

干预前和干预后 2 个月时,收集空腹静脉血 3 mL,采用 Trizol 法提取总 RNA,采用上海翌圣生物科技股份有限公司生产的试剂盒进行后续实验,首先采用逆转录试剂盒将总 RNA 反转录为 cDNA,然后采用荧光定量 PCR 试剂盒检测 AMPK、PPAR α 的表达。AMPK 引物序列:正向 5'-GCAATATATGCAGCTAGTC-3'、反向 5'-CGATTAGCTAGCTAGCTA-3', PPAR α 引物序列:正向 5'-TATTAGCTATAGCTAGCTC-3'、反向 5'-TATCGGATCGATTATGCTA-3',内参 β -actin 引物序列:正向 5'-GCTATAGCTAGCTAGTAA-3'、反向 5'-GCGATGCACGTATTATGTA-3'。在荧光定量 PCR 仪(德国 QIAGEN 公司)进行 PCR 反应,以 β -actin 为内参并按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 AMPK、PPAR α 的 mRNA 表达水平。

1.3.4 血清线粒体转录因子 A (Mitochondrial transcription factor A, TFAM) 和线粒体偶联因子 6 (mitochondrial coupling factor 6, CF6) 检测

干预前和干预后 2 个月时,采集两组的空腹静脉血 3 mL,静置 30 min 后按照 3 000 r/min、半径 10 cm 离心 10 min,分离血清并采用武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产的人 TFAM 酶联免疫吸附法试剂盒和人 CF6 酶联免疫吸附法试剂盒检测 TFAM、CF6 水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 LVEF、LVEDD、LVESD 比较

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

2.2 两组治疗前后生活质量评分 MLHFQ 评分和 ADL 评分比较

观察组 MLHFQ、ADL 评分高于对照组, 差异有统计学

意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后外周血 AMPK、PPAR α 表达比较

观察组外周血 AMPK、PPAR α mRNA 表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后血清线粒体标志物 TFAM、CF6 比较

观察组血清 TFAM 水平高于对照组、CF6 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组治疗前后心功能水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF		LVEDD		LVESD	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	60	42.51 \pm 3.58	52.23 \pm 4.08 ^a	57.69 \pm 4.95	48.86 \pm 4.18 ^a	49.76 \pm 4.86	43.19 \pm 3.91 ^a
对照组	60	43.02 \pm 3.71	48.47 \pm 3.47 ^a	57.11 \pm 4.42	51.42 \pm 4.58 ^a	48.94 \pm 4.49	45.27 \pm 4.38 ^a
t 值		0.766	5.438	0.677	3.198	0.960	2.744
P 值		0.445	<0.001	0.500	0.002	0.339	0.007

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后生活质量评分 MLHFQ 评分和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MLHFQ 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	70.93 \pm 5.14	41.32 \pm 3.32 ^a	61.08 \pm 5.25	79.38 \pm 7.22 ^a
对照组	60	72.13 \pm 6.23	48.27 \pm 4.77 ^a	61.71 \pm 5.94	75.16 \pm 6.51 ^a
t 值		1.151	9.263	0.616	3.362
P 值		0.252	<0.001	0.539	0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后外周血 AMPK、PPAR α mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AMPK		PPAR α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	1.03 \pm 0.12	1.62 \pm 0.13 ^a	0.98 \pm 0.10	1.55 \pm 0.14 ^a
对照组	60	1.00 \pm 0.11	1.29 \pm 0.12 ^a	1.00 \pm 0.08	1.24 \pm 0.12 ^a
t 值		1.427	14.448	1.210	13.023
P 值		1.427	<0.001	1.210	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清线粒体标志物 TFAM、CF6 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 TFAM (pg/mL)		血清 CF6 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	94.45 \pm 10.11	159.56 \pm 19.35 ^a	380.61 \pm 44.82	277.51 \pm 33.59 ^a
对照组	60	95.71 \pm 11.45	122.42 \pm 16.72 ^a	388.24 \pm 49.17	319.42 \pm 39.21 ^a
t 值		0.639	11.256	0.885	6.286
P 值		0.524	<0.001	0.885	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

CHF 会对患者的生命健康和 生活质量造成不利影响, 积极进行抗心衰治疗不仅能够改善心功能、提高生活质量, 还能降低心血管不良事件发生风险、优化患者生存预后。运动康复干预是近些年兴起的 CHF 综合治疗方案中重要组成部分, 改变了既往临床实践中要求 CHF 患者卧床静养的理念, 通过个体化、循序渐进的运动康复使 CHF 患者的肌肉功

能、心功能、血流动力学均得以优化, 进而改善 CHF 的病情和预后^[5-7]。本研究中, 观察组的心功能指标 LVEF、LVEDD、LVESD 及生活质量评分 MLHFQ、ADL 均高于对照组, 与既往其他研究中运动康复可改善心功能及生活质量的结果相似^[5-7], 以上结果提示运动康复用于 CHF 患者能够改善心功能和生活质量。

在 CHF、脑卒中、脑外伤等动物模型中, 运动康复可通过改善能量代谢的途径减轻组织损伤、改善脏器功能^[8-10]。生理状态下, 线粒体的正常生物学功能对保证细胞能量代谢、维持组织生理功能具有重要意义。CHF 相关的研究证实^[11-12], 心肌细胞线粒体功能及能量代谢异常会导致心肌舒缩功能受损, 增强线粒体功能可显著改善 CHF 动物模型的心功能。TFAM 和 CF6 是线粒体功能标志物, 孙晓静等^[13]的研究证实, 体外反搏联合心脏康复治疗可显著改善 CHF 患者的线粒体功能, 表现为血清 TFAM 水平升高和 CF6 水平降低。本研究对上述两项血清线粒体功能标志物的检测结果显示: 观察组血清 TFAM 水平高于对照组、CF6 水平低于对照组。以上结果与孙晓静^[13]的研究中线粒体功能标志物改善的结果相似, 表明运动康复干预对 CHF 患者的线粒体功能具有改善作用。

细胞能量代谢及线粒体功能受到复杂信号通路网络的调控, 其中 AMPK 是感知细胞能量变化、调控细胞能量代谢及线粒体功能的关键信号分子。研究资料显示^[14-15], 缺血、缺氧、外伤等病理损伤过程中激活 AMPK 能够减轻细胞损伤、改善细胞线粒体功能。PPAR α 是 AMPK 下游的信号转导分子^[16-17], 运动训练通过激活 AMPK/PPAR α 通路改善 CHF 大鼠的心功能^[3]。本研究对外周血中上述信号通路的信号分子表达水平进行检测, 结果显示: 观察组外周血 AMPK、PPAR α mRNA 表达水平高于对照组。以上结果表明, 常规治疗的基础上进行运动康复对 CHF 患者的 AMPK、PPAR α 表达具有正向调控作用, 与运动干预激活 CHF 大鼠 AMPK/PPAR α 通路的结果吻合^[3], 提示运动康复改善 CHF 患者心功能的相关分子机制可能是激活 AMPK/PPAR α 通路。

综上所述,运动康复干预可显著改善 CHF 患者的心功能和生活质量,这一改善作用可能与调控 AMPK、PPAR α 表达以及增强线粒体功能相关。

参考文献

[1] 王宙,周琳,刘洋,等.慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.

[2] Stølen T, Shi M, Wohlwend M, et al. Effect of exercise training on cardiac metabolism in rats with heart failure[J]. Scand Cardiovasc J, 2020, 54(2):84-91.

[3] 舒华,宋钊锐,郭磊磊,等.中等强度运动训练对慢性心力衰竭大鼠 AMPK/PPAR α 信号通路的影响[J].江西中医药大学学报,2022,34(5):88-92.

[4] 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.

[5] Guerrero EL, Hobbie BA, Russell SD. Exercise and weight loss with a left ventricular assist device: A case report and review of the literature[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(10):102753.

[6] 康翠霞,程方兵,张伟珍.早期心脏康复对慢性心力衰竭患者心功能、BNP 和神经激素水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):850-853.

[7] 郑深心,朱夏玲.老年慢性心力衰竭患者采用运动康复干预对其心功能水平的影响[J].中国全科医学,2023,26(S1):25-27.

[8] Degens H, Paudyal A, Kwakkel G, et al. Stroke-induced excess in capillarization relative to oxidative capacity in rats is muscle specific[J]. Physiol Rep, 2024, 12(14):e16153.

[9] Kim CK, Park JS, Kim E, et al. The effects of early exercise in traumatic brain-injured rats with changes in motor ability,

brain tissue, and biomarkers[J]. BMB Rep, 2022, 55(10):512-517.

[10] Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5):2667.

[11] Dias LG, Reis CHO, Dos Santos L, et al. Strength training improves heart function, collagen and strength in rats with heart failure[J]. J Physiol Sci, 2024, 74(1):10.

[12] Camacho-Encina M, Booth LK, Redgrave RE, et al. Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease[J]. Cells, 2024, 13(4):353.

[13] 孙晓静,王立中,张振英,等.体外反搏联合心脏康复治疗慢性心力衰竭的疗效及其对线粒体标志物的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):877-880.

[14] Hu F, Hu T, Qiao Y, et al. Berberine inhibits excessive autophagy and protects myocardium against ischemia/reperfusion injury via the RhoE/AMPK pathway [J]. Int J Mol Med, 2024, 53(5):49.

[15] Han Y, Yuan H, Li F, et al. Ammidin ameliorates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting the ACSL4/AMPK/mTOR-mediated ferroptosis pathway [J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1):459.

[16] Zhang F, Liu L, Xie Y, et al. Cardiac contractility modulation ameliorates myocardial metabolic remodeling in a rabbit model of chronic heart failure through activation of AMPK and PPAR-alpha pathway[J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1):365-374.

[17] Hou D, Fu H, Zheng Y, et al. Uncoupling protein 1 knockout aggravates isoproterenol-induced acute myocardial ischemia via AMPK/mTOR/PPARalpha pathways in rats [J]. Transgenic Res, 2022, 31(1):107-118.

(上接第 2080 页)

参考文献

[1] 谢宗志,张海林,唐博,等.血管介入栓塞术联合腰椎穿刺脑脊液置换术预防脑动脉瘤破裂患者脑血管痉挛发生的风险研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2025,19(4):55-59.

[2] 宁亮,谢兰军,梁卫东,等.腰大池引流预防脑动脉瘤破裂出血术后脑积水及其预后影响因素分析[J].中南医学科学杂志,2021,49(3):344-347.

[3] 张侨侨,王长勇.脂必泰胶囊联合阿托伐他汀对脑卒中患者血脂的影响[J].中国基层医药,2023,30(8):1236-1238.

[4] 闵丽,王晋,董湘玉.人软骨糖蛋白-39、N端脑钠肽前体在川崎病患者儿冠状动脉损伤中的应用价值[J].实用临床医药杂志,2024,28(3):1-5.

[5] 郝莹,韩根成.降钙素基因相关肽与免疫调节[J].军事医学,2022,46(5):394-398.

[6] THORSTEN STEINER, SEPPO JUVELA, ANDREAS UNTERBERG,等.欧洲卒中组织颅内动脉瘤和蛛网膜下腔出血处理指南[J].国际脑血管病杂志,2013,21(6):401-417.

[7] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会,中华医学会神经外科学分会脑血管病学组,中国医师协会神经介入专业委员会,等.重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2023)[J].中国脑血管病杂志,2023,20(2):126-144,封3.

[8] 中华医学会神经外科学分会.脑血管痉挛防治神经外科专家共识[J].中国临床神经外科杂志,2009,14(5):插页 I-V.

[9] 秦川,沈利辉,王树青.红景天对蛛网膜下腔出血致脑血管痉

挛的防治效果[J].中南医学科学杂志,2022,50(3):421-424.

[10] 姚馨怡,乔香瑞,荐志洁,等.心肌梗死患者血清甘油三酯与平均动脉压的关系[J].山西医科大学学报,2023,54(7):939-943.

[11] Esmael A, Flifel ME, Elmarakby F, et al. Predictive value of the transcranial Doppler and mean arterial flow velocity for early detection of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Ultrasound, 2021, 29(4):218-228.

[12] Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting[J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(2):91-100.

[13] 阿地力·肉孜,买日丹·牙生,尼路帕尔·艾买提,等.血清 CGRP、NF- κ B 表达水平与颅内动脉瘤破裂出血术后脑血管痉挛的关系[J].中国临床神经科学,2024,32(6):629-635.

[14] Becerril-Gaitan A, Nguyen T, Liu C, et al. The effect of age on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2024, 187: e1017-e1024.

[15] 张欧,吴瀚博,刘小倩,等.颅内动脉瘤患者介入术后脑血管痉挛的危险因素分析[J].中国医刊,2023,58(4):439-442.

[16] Tawakul A, Alluqmani MM, Badawi AS, et al. Risk factors for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: A systematic review of observational studies [J]. Neurocrit Care, 2024, 41(3):1081-1099.

高通量测序分析人乳头瘤病毒感染者的阴道微生物群及变化特征

张丽科^{1,2} 肖国辉³ 张国良^{1,3*}

[摘要] **目的** 观察 HPV 感染者阴道微生物群的差异和变化特征,探索 HPV 感染与阴道微生物群的关系,寻找可早期预示宫颈病变及进展的特征菌。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月期间在惠州市第一人民医院检查的 10 名健康女性和 39 例 HPV 感染者为研究对象,采用流式荧光 PCR 法检测 HPV 亚型,TCT 法检查宫颈上皮内细胞形态,16S rRNA 高通量测序技术分析阴道微生物群。比较各组菌群的差异。**结果** HPV 感染组阴道变形菌门($P=0.039$)和罗尔斯通菌属($P=0.002$)相对丰度高于健康对照组, chao1($P=0.008$)和 observed_otus($P=0.011$)低于健康对照组;PCoA 显示两组间菌群结构分离($R^2=0.0454$, $P=0.005$)。LEfSe 分析健康对照组有阿托波氏菌属和绒毛杆菌属富集,HPV 16/18 感染组有罗尔斯通菌属和假单胞菌属富集,非 16/18 感染组有克雷伯菌属和伊丽莎白菌属富集,HSIL 组有斯尼思菌属富集。**结论** HPV 感染与阴道微生物群改变存在一定关系,HPV 感染时阴道微生物群存在异常变化。个别特征菌可能与宫颈病变进展有潜在作用。需及时监测和采取有效的干预措施恢复阴道微生物群平衡。

[关键词] 人乳头瘤病毒;阴道微生态;16S rRNA 高通量测序

High-throughput sequencing analysis of the vaginal microbiota and its dynamic alterations in individuals infected with human papillomavirus

ZHANG Like^{1,2}, XIAO Guohui³, ZHANG Guoliang^{1,3*}

(1. Graduate School, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China, 523808; 2. Department of Laboratory Medicine, Huizhou First Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516000; 3. National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518116)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the differences and changes in the vaginal microbiota of individuals infected with HPV, explore the relationship between HPV infection and the vaginal microbiota, and identify characteristic bacteria that may serve as early indicators of cervical lesions and their progression. **Methods** A total of 49 individuals were selected as subjects for this study, including 10 healthy women and 39 women with various HPV infection statuses. These individuals underwent examinations at the Huizhou First People's Hospital between July 2021 and July 2022. The HPV infection subtypes were detected using flow cytometry fluorescent PCR, while cervical intraepithelial cell lesions were identified using the TCT method. Vaginal microbiota profiles were analyzed using 16S rRNA high-throughput sequencing technology. The data obtained were then analyzed and compared to identify any characteristics and changes. **Results** The HPV-infected group showed a significant increase in the abundance of *Proteobacteria* ($P=0.039$) and *Ralstonia* ($P=0.002$) compared to the healthy group. The chao1 ($P=0.008$) and observed_otus ($P=0.011$) in the HPV infection group demonstrated a statistically significant decrease. PCoA analysis indicated a significant separation in the structure of vaginal microbiota between the two groups ($R^2=0.0454$, $P=0.005$). Based on the LEfSe, *Atopobium* and *Muribaculaceae* were predominantly enriched in the healthy group, while *Klebsiella* and *Elizabethia* were enriched in the HPV non-16/18 infection group. *Ralstonia* and *Pseudomonas* were mainly enriched in the HPV16/18 infection group, and *Sneathia* were predominantly enriched in the HSIL group. **Conclusion** There is a correlation between HPV infection and vaginal microbiota disorders. Abnormal changes occur in the normal vaginal microbiota profiles

作者单位:1. 广东医科大学研究生院,广东,东莞 523808

2. 惠州市第一人民医院医学检验科,广东,惠州 516000

3. 深圳市第三医院国家感染性疾病临床医学研究中心,广东,深圳 518116

*通信作者:张国良, E-mail:szdsyy@aliyun.com

during HPV infection. Certain bacteria with specific characteristics may contribute to the progression of cervical lesions. It is important to monitor and implement effective intervention measures in a timely manner to restore the balance of the vaginal microecology.

[KEY WORDS] Human papillomavirus (HPV); Vaginal microecology; 16S rRNA high-throughput sequencing

阴道是由女性特殊解剖结构、阴道菌群、内分泌环境、局部免疫等组成的重要的微生态系统之一,其微生态稳态对维持阴道自净作用、维护女性生殖健康具有重要意义^[1]。人类乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌发生的主要诱因^[2]。80%的妇女在其一生中都曾感染过HPV,但大部分感染是暂时性的,8~12个月内可自行消退^[3-4]。HPV感染者中30%~50%可继发宫颈轻度病变,其中大部分患者会在病毒清除后3~4个月恢复正常,最终发展为持续感染的女性只有不到10%,这部分患者发展为宫颈癌的风险将显著增高^[5]。HPV的一过性感染率、持续感染率和宫颈恶变率之间的显著差异值得重视。宫颈恶变进展的发病机制不能完全归因于HPV持续感染,可能还与其它未知的因素有关。阴道微生物群是HPV入侵宫颈的第一道防线,HPV感染与阴道微生物群失衡是否存在一定的相关性值得探讨。本研究通过16S rRNA测序技术探讨阴道微生物群与HPV感染及宫颈病变的关系和特征。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年7月至2022年7月期间在惠州市第一人民医院健康体检女性10名和妇科就诊患者39例为研究对象。健康对照组(N组)年龄(40.10±3.11)岁,HPV感染组(P组)年龄(40.90±9.35)岁。

39例患者根据HPV型别划分为HPV非16/18感染组(L组,24例)和HPV 16/18感染组(H组,15例);根据薄层液基细胞学检查(Thinprep cytologic test, TCT)结果划分为单纯HPV感染组(C组,10例),非典型鳞状细胞组(Atypical squamous cells, ASC组,10例),低级别宫颈上皮内瘤变组(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL组,9例)和高级别宫颈上皮内瘤变组(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL, 10例)。

纳入标准:年龄20~59岁,有阴道性交3年以上,无月经期、妊娠期、产褥期。排除标准:处女、全子宫或次全子宫切除、急性生殖道炎症、人类免疫缺陷病毒阳性、自身免疫性疾病或有恶性肿瘤病史的女性。同时,所有入选者应满足以下要求:最近2天内无阴道冲洗,最近3天内无阴道性交,留样时为首诊,未进行过相关的临床用药和治疗。正常对照为排除自身免疫性疾病、代谢性疾病、阴道炎症、宫颈癌、服用抗生素、益生菌及近期使用阴道制剂的女性。对于入组受试者记录基本信息,填写知情同意书。研究获得院伦理委员会批准。

1.2 样本采集及核酸提取

由妇科医生采用专用宫颈刷采集受试者的宫颈分泌物。

16SrRNA检测标本使用广州达安基因股份有限公司的核酸提取或纯化试剂盒(磁珠提取法)提取DNA。

1.3 HPV检测

利用上海透景生命科技股份有限公司生产的HPV27分型试剂测定17种高危型别HPV(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68和82)和10种低危型HPV(6、11、40、42、43、44、55、61、81和83)。

1.4 TCT检测

TCT检测使用广州安必平医药科技股份有限公司生产的试剂,由经验丰富的病理医师使用TBS分类法进行分类,分为未见细胞内病变或恶性病变(No intracellular lesion or malignant, NILM)、ASC、LSIL和HSIL 4种类别。

1.5 16S rRNA高通量测序

DNA质检、16S rRNA-V4区域基因片段的扩增、测序、分析均外送天津诺禾致源生物信息科技有限公司完成。

1.6 数据处理和统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。采用T-test检验和置换多因素方差分析(permutational MANOVA)来分析组间的差异。 α -多样性分析选用chao1、observed_otus、shannon和simpson指数。 β -多样性分析选用基于Bray-curtis距离算法的主坐标分析(Principal Co-ordinates Analysis, PCoA)。组间物种显著差异分析选择线性判别分析(Linear discriminant analysis effect size, LEfSe),LDA阈值设为>4。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV感染组与健康对照组的ASVs、 α 和 β -多样性分析比较

N组发现扩增子特有特征序列(Amplicon sequence variants, ASVs)个数2 607个,P组5 374个。比较两组ASVs在门水平的差异,两组均以厚壁菌门(*Firmicute*)、放线菌门(*Actinobacteriota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)和拟杆菌门(*Bacteroidota*)细菌为主,其中变形菌门差异有统计学意义($P=0.039$);在属水平上,两组均以乳杆菌属(*Lactobacillus*)、加德纳菌属(*Gardnerella*)、链球菌属(*Streptococcus*)、阿托波氏菌属(*Atopobium*)和罗尔斯通菌属(*Ralstonia*)为主,其中*Ralstonia*差异有统计学意义($P=0.002$)。见图1A。 α -多样性分析显示P组的指数均低于N组,其中chao1($P=0.008$)和observed_otus($P=0.011$)在两组间差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见图1B。PCoA显示两组间菌群结构分离($R^2=0.0454$, $P=0.005$)。见图1C。

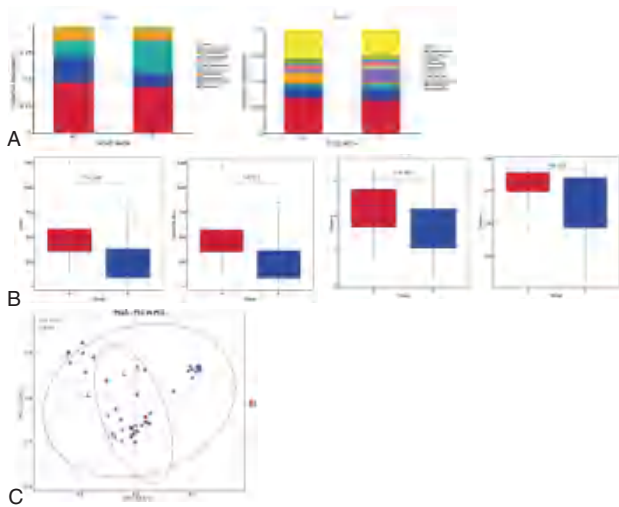


图1 HPV感染组与健康对照组的ASVs、 α 和 β -多样性分析图

2.2 LefSe物种差异分析结果

根据 HPV 型别分组进行分析,结果发现N组有阿托波氏菌属和绒毛杆菌属(*Muribaculaceae*)富集,L组有克雷伯菌属和伊丽莎白菌属(*Elizabethkingia*)富集,H组有罗尔斯通菌属和假单胞菌属(*Pseudomonas*)富集。见图2。根据TCT结果进行分析,结果显示HSIL组有斯尼思菌属(*Sneathia*)富集。见图3。

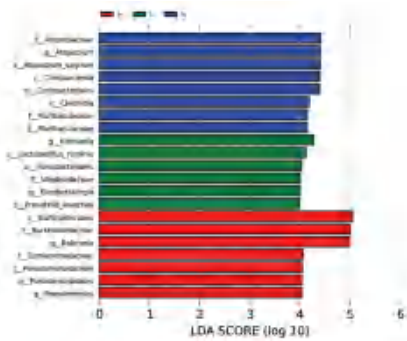


图2 HPV型别分组的LefSe分析图

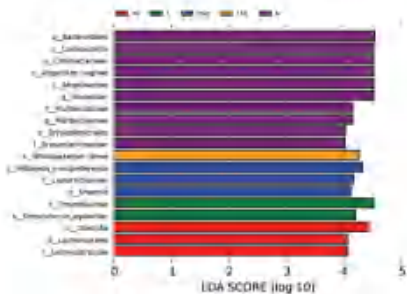


图3 TCT分组的LefSe分析图

3 讨论

HPV的感染、转归与宿主和病毒的自身因素及阴道微环境相关^[6]。本研究发现,HPV感染组和健康对照组相比,组间阴道菌群结构存在显著差异,HPV感染组的物种相对

丰度显著下降,但物种多样性无明显变化。由此可见,HPV感染与阴道微生态菌群紊乱存在一定关系^[7],表现为阴道菌群多样性和丰度的波动^[8]。

不同型别 HPV 感染对阴道微生态菌群的影响也不相同。本研究发现在 HPV 16/18 型感染时假单胞菌属有富集现象。这与 Zhang 等^[9]的报道一致。假单胞菌属为 γ -变形菌门,大多为条件致病菌,在促进宫颈病变的发展中具有潜在作用^[10]。HPV 16 和 18 型被认为是与宫颈癌前病变及宫颈癌最为密切相关的两个型别。高危的原因除了与病毒亚型自身的致病性差异有关外,可能还与 HPV 16 和 18 型感染时阴道微生态菌群失衡更为严重,假单胞菌属等条件致病菌更容易侵袭和定植,发挥了癌变协同作用有关。

有研究发现^[11-12],宫颈病变与微生态菌群失衡相关。本研究发现 LSIL 组和 HSIL 组的阴道菌群丰度和多样性与健康对照组相比有显著变化,提示宫颈病变与阴道微生态菌群紊乱相关。但 HPV 感染和宫颈病变两个因素与阴道微生态菌群的独立关系不太明确。为此,本研究设计了单纯 HPV 感染但尚未发生细胞学异常的特殊“窗口期”。结果发现,C、AS、LSIL 和 HSIL 组分别与 N 组相比较,阴道微生态群落结构明显分离,但 C、AS、LSIL 和 HSIL 组之间群落结构接近,提示病例组的阴道微生态菌群改变与 HPV 感染独立相关,而与是否发生细胞学异常等宫颈病变无明显关系。这 Chen 等^[6]研究相符。该发现提示当发生 HPV 感染时应尽早恢复阴道微生态平衡,提前预防病变进展与恶化。

本研究还发现斯尼思菌属在 HSIL 组富集,在其他组未有富集,提示斯尼思菌属可能预示宫颈严重病变。斯尼思菌属是新发现的可引起阴道炎、盆腔炎等多种妇科疾病的病因之一^[13],与 HPV 感染及宫颈病变也密切相关,可能是一种与 HPV 感染相关的新型微生物标记物^[14-15]。

本研究存在一定局限性。首先本研究的参与对象均来自于同一区域,研究样本量小。其次本研究局限于现象学研究结果,缺乏对潜在机制的研究,也未进一步结合临床指标验证差异菌在 HPV 感染和疾病进展中的预测作用。

参考文献

- [1] 王晓茜,张蕾,孙晓彤,等. 32046名妇科门诊女性阴道微生态分布情况分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 143-145.
- [2] Yuan Y, Cai XS, Shen FR, et al. HPV post-infection micro-environment and cervical cancer[J]. Cancer Lett, 2020, 497: 243-254.
- [3] Xia CC, Li SL, Long T, et al. Current Updates on Cancer-Causing Types of Human Papillomaviruses (HPVs) in East, South-east, and South Asia[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11):2691.
- [4] Bi QQ, Zhu J, Qu SB, et al. Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection[J]. Microb Pathog, 2021, 152:104617.
- [5] Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(10):1329-1335.

(下转第 2091 页)

miR-455-5p、 α -SMA、THBS1对盆腔子宫内膜异位症患者宫腔粘连的预测价值

于乐云 都海娟 任江虹*

[摘要] **目的** 探讨血清微小RNA-455-5p(miR-455-5p)、 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)、血小板反应蛋白-1(THBS1)对盆腔子宫内膜异位症(EMs)患者宫腔粘连(IUA)的预测价值。**方法** 选取2023年2月至2024年12月洛阳市妇幼保健院收治的109例EMs患者为EMs组,根据是否发生IUA分为IUA组($n=41$)和非IUA组($n=68$),同期选取109例健康体检个体为健康组,比较EMs组、健康组一般资料、miR-455-5p、 α -SMA、THBS1水平,同时比较IUA组、非IUA组miR-455-5p、 α -SMA、THBS1水平,用多因素Logistic回归分析EMs并发IUA的影响因素。用受试者工作特征(ROC)曲线分析miR-455-5p、 α -SMA、THBS1对EMs并发IUA的预测价值。**结果** EMs组子宫内膜厚度、孕酮(P)水平、miR-455-5p表达量低于健康组,流产史占比、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、 α -SMA、THBS1、黄体生成素(LH)水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);IUA组PT、 α -SMA、THBS1、LH水平高于非IUA组,miR-455-5p表达量低于非IUA组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示, α -SMA、THBS1是EMs并发IUA的独立危险因素,miR-455-5p是其独立保护因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示miR-455-5p、 α -SMA、THBS1联合检测预测EMs并发IUA的曲线下面积(AUC)为0.935,联合预测效能较单一指标检测高($P<0.05$)。**结论** 血清miR-455-5p、 α -SMA、THBS1联合检测对EMs并发IUA具有较高预测价值。

[关键词] 微小RNA-455-5p; α -平滑肌动蛋白; 血小板反应蛋白-1; 子宫内膜异位症; 宫腔粘连

Predictive value of miR-455-5p, α -SMA and THBS1 for intrauterine adhesions in patients with pelvic endometriosis

YU Leyun, DU Haijuan, REN Jianghong*

(Department One of Gynecology, Luoyang Maternal and Child Health Hospital, Luoyang, Henan, China, 471000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum microRNA-455-5p (miR-455-5p), α -smooth actin (α -SMA), and thromboreactive protein-1 (THBS1) for intrauterine adhesions (IUA) in patients with pelvic endometriosis (EMs). **Methods** A total of 109 patients with EMs admitted to Luoyang Maternal and Child Health Hospital from February 2023 to December 2024 were selected as the EMs group. They were divided into the IUA group ($n=41$) and the non-IUA group ($n=68$) based on whether IUA occurred. During the same period, 109 healthy individuals undergoing physical examinations were selected as the healthy group. The general data, miR-455-5p, α -SMA and THBS1 levels of the EMs group and the healthy group were compared. Meanwhile, the miR-455-5p, α -SMA and THBS1 levels of the IUA group and the non-IUA group were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of EMs complicated with IUA. The predictive value of miR-455-5p, α -SMA and THBS1 for EMs complicated with IUA was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Result** The endometrial thickness, progesterone (P) level and miR-455-5p expression level in the EMs group were lower than those in the healthy group, while the proportion of miscarriage history, prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), α -SMA, THBS1, and luteinizing hormone (LH) levels in the EMs group were higher than those in the healthy group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of PT, α -SMA, THBS1, and LH in the IUA group were higher than those in the non-IUA group, while the expression level of miR-455-5p was lower than that in the non-IUA group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis results indicated that α -SMA and THBS1 were independent risk factors for EMs complicated with IUA,

基金项目:洛阳市科技局科研项目(202505)

作者单位:洛阳市妇幼保健院妇科一区,河南,洛阳471000

*通信作者:任江虹, E-mail:ren_jianghong@126.com

while *miR-455-5p* was identified as an independent protective factor ($P<0.05$). The ROC curve results demonstrated that the area under the curve (AUC) of the combined detection of *miR-455-5p*, α -SMA, and THBS1 for predicting EMs complicated with IUA was 0.935. The combined predictive efficacy was significantly higher than that of a single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum *miR-455-5p*, α -SMA, and THBS1 has a high predictive value for EMs complicated by IUA.

[KEY WORDS] MicroRNA-455-5P; α -smooth actin; Thromboreactive protein-1; Endometriosis; Intrauterine adhesion

盆腔子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是一种以子宫内膜腺体及间质异位至子宫腔外,引发周期性出血、炎症反应及纤维化为特征的妇科疾病,常导致盆腔疼痛、不孕及反复流产等^[1]。宫腔粘连(Intrauterine adhesions, IUA)作为EMs的常见并发症,可进一步加剧不孕、月经量减少等临床问题,形成“异位-粘连-不孕”的恶性循环^[2]。然而,目前IUA的诊断主要依赖宫腔镜检查等侵入性手段,缺乏预防、无创性的预测指标。因此,探索EMs患者发生IUA的高效预测标志物,对改善临床管理及患者预后具有重要意义^[3]。IUA发生机制涉及炎症、纤维化及血管生成失衡等环节,而微小RNA(MicroRNA, miRNA)可通过调控靶基因表达参与纤维化进程,其中*miR-455-5p*在肺纤维化及肝纤维化中表现出调控作用, α -平滑肌动蛋白(α -smooth actin, α -SMA)是肌成纤维细胞活化的标志物,在组织纤维化中广泛表达,血小板反应蛋白-1(Thromboreactive protein-1, THBS1)可通过激活转化生长因子- β 信号通路促进纤维化及血管生成^[4-5]。本研究探讨血清*miR-455-5p*、 α -SMA及THBS1的检测,评估其对EMs患者发生IUA的预测效能,旨在为EMs发生IUA的个体化诊疗策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年2月至2024年12月洛阳市妇幼保健院收治的109例EMs患者为EMs组,同期选取109例健康体检者为健康组。纳入标准:①EMs符合《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》诊断标准^[6];②年龄>18岁,临床资料完整;③近未接受过激素治疗;④患者及其家属知情且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并盆腔炎症性疾病等其他宫腔疾病;③合并肝肾功能异常者。本试验经洛阳市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅医院电子病历,收集EMs、健康者一般资料,包括年龄、疾病史、流产史、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、孕酮(Progesterone, P)、子宫内膜厚度、黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)等。

1.2.2 分组

根据《宫腔粘连临床诊疗中国专家共识》^[7]进行宫腔镜检查,观察宫腔形态、内膜完整性,判断宫腔内是否发生粘连,发生粘连者纳入IUA组($n=41$),未发生粘连者则纳入非IUA组($n=68$)。

1.2.3 实验室指标收集

在健康组入院时,EMs组治疗前,分别采集5 mL静脉外周血离心吸取上清液,用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自生工生物)检测 α -SMA、THBS1水平。用实时定量聚合酶链反应技术(Real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测*miR-455-5p*表达量:用Trizol法提取总RNA并逆转录为cDNA,PCR扩增程序体系设定为:95℃预变性5 min,随后行40个循环的95℃变性30 s、60℃退火/延伸30 s。内参基因选用*U6*,引物序列由上海捷瑞生物工程有限公司合成。序列见表1。用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算相对表达量。

表1 引物序列

引物名称	序列(5'-3')	长度/bp
<i>miR-455-5p</i>	F:ACACTCCAGCTGGGTATGTGCCCTTGGAA R:AACCTGGTGTCTGGAGTCTG	38
<i>U6</i>	F:CTCGCTTCGGCAGCACA R:AACGCTTCACGAATTTGCGT	102

1.3 统计学方法

统计学处理采用SPSS 23.0软件;符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验;用多因素Logistic回归模型分析EMs并发IUA的影响因素;用受试者工作特征(ROC)曲线分析*miR-455-5p*、 α -SMA、THBS1对EMs并发IUA的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EMs组、健康组一般资料比较

EMs组子宫内膜厚度、P水平、*miR-455-5p*表达量低于健康组,流产史占比、PT、FIB、 α -SMA、THBS1、LH水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 IUA组、非IUA组临床资料比较

IUA组PT、 α -SMA、THBS1、LH水平高于非IUA组,*miR-455-5p*表达量低于非IUA组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 EMs并发IUA的多因素Logistic回归分析

以EMs并发IUA为因变量(无=0,有=1),以PT、 α -SMA、THBS1、LH水平、*miR-455-5p*表达量为自变量行多因素Logistic回归分析。结果显示, α -SMA、THBS1是EMs并发IUA的独立危险因素,*miR-455-5p*是其独立保护因素($P<0.05$)。见表4。

表2 EMs组、健康组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	EMs组 (n=109)	健康组 (n=109)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	34.27±3.27	35.02±3.66	1.595	0.112
PT(s)	13.94±2.44	10.24±2.06	12.097	<0.001
FIB(g/L)	4.03±0.97	2.34±0.68	14.895	<0.001
身体健康指数(kg/m ²)	22.54±2.06	22.87±2.39	1.092	0.276
P(ng/mL)	10.54±3.06	18.63±4.86	14.529	<0.001
LH(mIU/mL)	18.61±3.94	14.04±2.87	9.788	<0.001
子宫内膜厚度(mm)	6.38±1.32	9.11±1.08	16.712	<0.001
高血压	有 25(22.94)	33(30.28)	1.850	0.174
	无 84(77.06)	76(69.72)		
冠心病	有 37(33.94)	30(27.52)	1.056	0.304
	无 72(66.06)	79(72.48)		
糖尿病	有 21(19.27)	15(13.76)	1.198	0.274
	无 88(80.73)	94(86.24)		
流产史	有 76(69.72)	43(39.45)	20.151	<0.001
	无 33(30.28)	66(60.55)		
miR-455-5p	0.57±0.14	0.74±0.22	6.806	<0.001
α-SMA(ng/mL)	28.23±3.54	25.44±2.27	6.927	<0.001
THBS1(ng/mL)	51.54±7.66	44.38±7.14	7.139	<0.001

表3 IUA组、非IUA组临床资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	IUA组 (n=41)	非IUA组 (n=68)	t/χ^2 值	P值
PT(s)	15.02±2.14	13.29±2.04	4.211	<0.001
FIB(g/L)	4.06±0.86	4.01±0.76	0.317	0.752
子宫内膜厚度(mm)	6.43±1.19	6.35±1.14	0.349	0.728
P(ng/mL)	10.70±2.05	10.44±2.11	0.630	0.530
LH(mIU/mL)	20.24±2.25	17.63±2.34	5.722	<0.001
流产史	有 32(78.05)	44(64.71)	2.157	0.142
	无 9(21.95)	24(35.29)		
miR-455-5p	0.51±0.07	0.61±0.09	6.087	<0.001
α-SMA(ng/mL)	31.71±5.35	26.13±3.84	6.321	<0.001
THBS1(ng/mL)	54.61±3.49	49.69±3.34	7.325	<0.001

表4 EMs并发IUA的多因素Logistic回归分析

自变量	赋值	β值	S.E值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
PT	连续变量	0.601	0.318	3.572	1.824	0.978-3.402	0.059
LH	连续变量	0.612	0.331	3.419	1.844	0.964-3.528	0.064
miR-455-5p	连续变量	-1.033	0.301	11.778	0.356	0.197-0.642	<0.001
α-SMA	连续变量	1.163	0.327	12.649	3.200	1.686-6.073	<0.001
THBS1	连续变量	1.177	0.334	12.418	3.245	1.686-6.244	<0.001

2.4 miR-455-5p、α-SMA、THBS1水平预测EMs并发IUA的预测效能

ROC曲线结果显示miR-455-5p、α-SMA、THBS1水平及其联合检测预测EMs并发IUA的曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为0.811、0.824、0.839、0.935,较单一预测,联合预测效能较单一指标检测高($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 miR-455-5p、α-SMA、THBS1水平预测EMs并发IUA的预测效能

检测变量	AUC	截断值	约登指数	敏感度	特异度	95% CI	P值
miR-455-5p	0.811	0.585	0.510	0.878	0.632	0.732-0.890	<0.001
α-SMA	0.824	29.920(ng/mL)	0.585	0.732	0.853	0.738-0.909	<0.001
THBS1	0.839	51.105(ng/mL)	0.540	0.878	0.662	0.763-0.916	<0.001
联合检测	0.935		0.755	0.902	0.835	0.890-0.980	<0.001

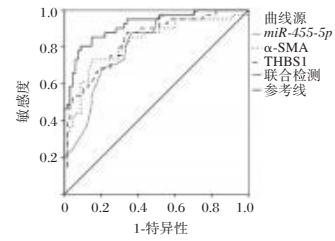


图1 ROC曲线图

3 讨论

当前,针对EMs患者发生IUA的风险预测研究多集中于临床病史或影像学特征。本研究通过联合检测miR-455-5p、α-SMA、THBS1生物标志物,从miRNA分子调控、纤维化发生等多维度进行预测,以期提高风险评估精准度^[8]。

本研究结果表明,EMs患者与健康人员的miR-455-5p表达量、流产史占比、子宫内膜厚度、P、PT、FIB、α-SMA、THBS1、LH水平存在明显差异;且相对于非IUA组,IUA组PT、α-SMA、THBS1、LH水平更高,miR-455-5p表达量更低;进一步多因素Logistic回归分析结果表明,α-SMA、THBS1是EMs并发IUA的独立危险因素,miR-455-5p是其独立保护因素,提示以上指标与EMs患者发生IUA有关。EMs患者常伴局部炎症反应,能释放白细胞介素6等炎性因子,从而刺激血管内皮表达组织因子,激活外源性凝血途径,降低PT,升高FIB,进而促进炎性细胞浸润、微血栓形成,阻碍子宫内膜血流灌注,加重缺血性损伤,加速粘连形成^[9]。同时慢性炎症和流产手术操作会破坏子宫内膜正常结构和功能,对于有流产史或子宫内膜厚度薄的EMs患者,其子宫内膜血流灌注不均,从而更易发生局灶性损伤,触发异常修复,进而导致纤维化替代正常再生,增加发生IUA风险^[10]。LH异常升高、P不足反映机体下丘脑-垂体-卵巢轴失调,从而抑制卵泡正常发育,导致子宫内膜无法完成正常分泌期改变,进而导致子宫内膜厚度不足、形态异常,减弱子宫内膜修复能力,增加子宫内膜损伤和感染风险,最终促进IUA发生,降低生育能力^[11]。miR-455-5p是驱动纤维化的核心调控因子,能靶向抑制转化生长因子β受体1(Transforming growth factor beta receptor 1, TGF-βR1)、Smad蛋白,当EMs患者miR-455-5p表达量下降时,会导致TGF-β信号过度激活,从而促进间质细胞向肌成纤维细胞转化,分泌过量胶原纤维,进而增加局部组织硬度,加速纤维化,形成粘连基底,促进IUA形成^[12]。α-SMA与THBS1作为纤维化进程的直接效应分子,当TGF-β信号激活时,能诱导子宫内膜间质细胞表达α-SMA,从而促进收缩性肌成纤维细胞形成,进而促进细胞外基质分泌,增强纤维化活性,促进瘢痕形成,破坏正常子宫

组织架构,为发生 IUA 提供有利条件^[13]。同时,TGF- β 信号激活能直接上调 THBS1 基因转录,增加 THBS1 蛋白合成,而 THBS1 能通过结合潜伏期相关肽,从而进一步促进活性 TGF- β 释放,形成 TGF- β 通路正反馈,进而上调 α -SMA 表达,促进纤维母细胞向肌成纤维细胞转变,抑制基质金属蛋白酶,增加细胞外基质成分沉积,加速纤维化^[14]。另外,THBS1 具有抑制内皮细胞迁移,抑制新生血管生成的作用,从而导致机体新生血管结构紊乱,无法有效恢复受损组织的血液供应,进而加重缺血-再灌注损伤,抑制组织恢复、再生,为纤维化进程提供有利环境,促进异常粘连形成^[15-16]。因此, α -SMA、THBS1、*miR-455-5p*、流产史、子宫内膜厚度、激素及凝血因子会通过高凝、炎症损伤、血流灌注异常状态、激活 TGF- β 信号通路及血管生成失衡,从而加剧内膜损伤,抑制组织恢复,加速纤维化进程,最终形成 IUA。在临床上,应动态监测 EMs 患者凝血功能指标、 α -SMA 水平异常等,早期干预预防 IUA。

本研究 ROC 曲线结果显示 *miR-455-5p*、 α -SMA、THBS1 联合检测预测 EMs 并发 IUA 的 AUC 为 0.935,联合预测效能较单一指标检测高,提示联合检测这三个标志物在预测 EMs 并发 IUA 方面具有较高准确性和可靠性,能作为预测 EMs 患者发生 IUA 的有效工具。

综上所述,血清 *miR-455-5p*、 α -SMA、THBS1 联合检测对 EMs 并发 IUA 具有较高预测价值。

参考文献

- [1] 杨小邈,陈晨,杨静,等. 子宫内膜异位症患者痛经发生情况及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2024, 50(10):956-959.
- [2] 张友,王琮,杨燕. 宫腔粘连组织中 miR-22、TGF β R1 表达与三维能量超声参数的相关性及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11):1841-1844+1849.
- [3] 费华昆,贾赛玉,孙玲玲. 经阴道三维超声 Omniview 成像技术对宫腔粘连的诊断价值分析[J]. 中国超声医学杂志, 2024, 40(5):569-573.
- [4] 李英,谢利德,王途,等. 多肽类化合物 Urantide 对动脉粥样硬化大鼠心脏组织中骨桥蛋白和 α 平滑肌肌动蛋白表达的影响[J]. 解剖学报, 2021, 52(3):446-452.
- [5] Zeng Y, Feng Q. ULK1 methylation promotes TGF- β 1-induced endometrial fibrosis via the FOXP1/DNMT1 axis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2025, 41(1):e12915.
- [6] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12):812-824.
- [7] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12):881-887
- [8] 吕立威,丘雅波,符俊娟. 三维能量多普勒超声诊断宫腔粘连的价值分析[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(1):70-73.
- [9] Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, Pain, and Related Psychological Disorders: Unveiling the Interplay among the Microbiome, Inflammation, and Oxidative Stress as a Common Thread[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12):6473.
- [10] 洪晓芳,许文平,陈嘉慧,等. 宫腔粘连患者子宫内膜超声造影特征及其应用价值[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2023, 44(6):642-650+657.
- [11] Liu T, He B, Xu X. Repairing and Regenerating Injured Endometrium Methods[J]. Reprod Sci, 2023, 30(6):1724-1736.
- [12] Liu H, Zhang X, Zhang M, et al. Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Repair Uterine Injury by Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling[J]. ACS Nano, 2024, 18(4):3509-3519.
- [13] Chen P, Ye C, Huang Y, et al. Glutaminolysis regulates endometrial fibrosis in intrauterine adhesion via modulating mitochondrial function[J]. Biol Res, 2024, 57(1):13.
- [14] Yao L, Lu F, Koc S, et al. LRRK2 Gly2019Ser Mutation Promotes ER Stress via Interacting with THBS1/TGF- β 1 in Parkinson's Disease [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(30):e2303711.
- [15] Poorgholam P, Yaghmaei P, Nouredini M, et al. Artemisin and human endometrial-derived stem cells improve cognitive function and synaptic plasticity in a rat model of Alzheimer disease and diabetes[J]. Metab Brain Dis, 2023, 38(6):1925-1936.
- [16] Liu B, Yang H, Song YS, et al. Thrombospondin-1 in vascular development, vascular function, and vascular disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2024, 155(Pt B):32-44.

(上接第 2087 页)

- [6] Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity[J]. Sci Rep, 2015, 5:16865.
- [7] Brusselsaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(1):9-18.e8.
- [8] Chen YL, Qiu XD, Wang WJ, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):629.
- [9] Zhang Z, Li T, Zhang D, et al. Distinction between vaginal and cervical microbiota in high-risk human papilloma virus-infected women in China[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1):90.
- [10] Werner J, Decarlo CA, Escott N, et al. Expression of integrins and Toll-like receptors in cervical cancer: effect of infectious agents[J]. Innate Immun, 2012, 18(1):55-69.
- [11] Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(4):657-664.
- [12] Wei ZT, Chen HL, Wang CF, et al. Depiction of Vaginal Microbiota in Women With High-Risk Human Papillomavirus Infection[J]. Front Public Health, 2021, 8:587298.
- [13] Harwich MD, Serrano MG, Fettweis JM, et al. Genomic sequence analysis and characterization of Sneathia amnii sp.nov [J]. BMC Genomics, 2012, 13(S8):S4.
- [14] Kovachev SM. Cervical cancer and vaginal microbiota changes [J]. Arch Microbiol, 2020, 202(2):323-327.
- [15] Wu SK, Ding XW, Kong Y, et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females [J]. Gynecol Oncol, 2021, 163(2):348-357.

香砂六君子汤对UF术后胃肠功能和炎症-应激指标的影响

彭慧 杨婷* 徐慧

[摘要] **目的** 分析香砂六君子汤对子宫肌瘤(UF)术后胃肠功能和炎症-应激指标的影响。**方法** 研究对象为南京市中医院2021年10月至2024年10月收治的98例UF患者,均行子宫肌瘤切除术。按照不同的治疗方案,将患者分为观察组($n=50$)和对照组($n=48$)。对照组给予术后常规治疗和中药穴位贴敷治疗,观察组在对照组的基础上给予香砂六君子汤治疗。比较两组治疗前后的胃肠激素水平[胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、血管活性肠肽(VIP)]、炎症指标[白细胞介素-2(IL-2)、C反应蛋白(CRP)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)]、应激指标[皮质醇(Cor)、丙二醛(MDA)]。比较两组的胃肠功能恢复情况,并比较两组的不良反应发生率。**结果** 两组治疗后的GAS、MTL、VIP、IL-2、CRP、MMP-2、Cor、MDA水平较治疗前改善,且观察组优于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。相较于对照组,观察组的肠鸣音恢复时间、首次肛门排气、首次排便时间更短,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率无显著比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 香砂六君子汤协同中药穴位贴敷可有效促进UF术后患者的胃肠功能的恢复,改善炎症-应激指标和胃肠激素水平,安全性良好。

[关键词] 香砂六君子汤; 子宫肌瘤; 胃肠功能; 炎症-应激指标

Effect of Xiangsha Liujunzi Decoction on gastrointestinal function and inflammation-stress index after UF operation

PENG Hui, YANG Ting*, XU Hui

(Department of Obstetrics and Pediatrics, District 4, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of Xiangsha Liujunzi Decoction on gastrointestinal function and inflammation-stress index after uterine fibroids (UF) surgery. **Methods** The study included 98 patients with uterine fibroids (UF) who were admitted to Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine from October 2021 to October 2024, and all underwent myomectomy. The patients were divided into two groups based on different treatment regimens: an observation group ($n=50$) and a control group ($n=48$). The control group received postoperative routine treatment and acupoint application of Chinese Medicine, while the observation group received with Xiangsha Liujunzi decoction in the addition to the control group's treatment. Gastrointestinal hormone levels (Gastrin (GAS), motilin (MTL), vasoactive intestinal peptide (VI), inflammatory indicators [interleukin-2 (IL-2), C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)], stress indicators [cortisol (Cor), malondialdehyde (MDA)] were compared between the two groups before and after treatment. The recovery of gastrointestinal function and the incidence of adverse reactions were also compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of GAS, MTL, VIP, IL-2, CRP, MMP-2, Cor, and MDA in the two groups were improved compared to before treatment. The observation group showed greater improvement than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Additionally, the observation group had a shorter recovery time for bowel sounds, first anal exhaust, and first defecation compared to the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Xiangsha Liujunzi decoction combined with acupoint application of Traditional Chinese Medicine can effectively promote the recovery of gastrointestinal function in patients after UF. It also improves inflammation-stress indexes and gastrointestinal hormone levels, with good safety.

[KEY WORDS] Sweet sand 6 gentleman soup; Uterine fibroids; Gastrointestinal function; Inflammation-stress markers

基金项目:省中医药科技发展计划项目(YB20200066)

作者单位:江苏省南京市中医院妇科四区,江苏,南京210000

*通信作者:杨婷, E-mail: 1274474975@qq.com

子宫肌瘤(Uterine fibroids, UF)是女性最常见的良性生殖系统肿瘤,临床表现包括月经异常、盆腔疼痛及不孕等,手术切除是主要治疗方式^[1]。术后常出现胃肠功能紊乱和过度的炎症-应激反应,严重影响康复质量和预后。胃肠功能障碍可表现为恶心、腹胀及排气延迟,延长住院时间并增加并发症风险;而过度炎症反应可能加剧组织损伤甚至诱发多器官功能障碍。中医药在术后康复中具有多靶点、整体调节的优势。中药穴位贴敷通过药物与穴位协同作用,刺激经络气血以促进恢复。香砂六君子汤出自《古今名医方论》,在四君子汤基础上加木香、砂仁,具有健脾和胃、理气止痛的功效^[2]。现代研究显示,该方可调节胃肠激素、促进蠕动,并减轻氧化应激对自主神经的损害^[3],已用于功能性消化不良等胃肠疾病^[4]。本研究探讨香砂六君子汤联合中药穴位贴敷对UF术后患者胃肠功能及炎症-应激指标的影响,为临床康复提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为南京市中医院2021年10月至2024年10月收治的98例子宫肌瘤(UF)患者,均行子宫肌瘤切除术。按照不同的治疗方案,将患者分为观察组($n=50$)和对照组($n=48$)。根据治疗方案的差异分为观察组($n=50$)和对照组($n=48$)。纳入标准:①符合《妇产科学》^[5]中有关UF的诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③均接受子宫肌瘤切除术者。排除标准:①合并子宫内膜异位症者;②合并严重的感染性疾病者;③对香砂六君子汤等治疗药物过敏者。两组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已通过江苏省南京市中医院伦理委员会审核,受试者已签署知情同意书。

表1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	肌瘤直径 (cm)	体质量指数 (kg/m ²)	病程 (月)	年龄 (岁)	手术时间 (h)
观察组	50	3.18±0.55	21.77±2.28	12.08±1.39	35.26±3.39	2.60±0.39
对照组	48	3.21±0.57	22.16±2.36	12.27±1.62	36.09±3.07	2.65±0.35
t 值		0.265	0.832	0.624	1.269	0.667
P 值		0.791	0.407	0.534	0.208	0.506

1.2 治疗方法

对照组:给予术后常规治疗和中药穴位贴敷治疗。术后常规治疗包括抗感染、镇痛、补液、营养支持等。并于术后6小时开始,将中药穴位贴敷(药物组成:当归15g、山药12g、砂仁6g、厚朴9g、枳实6g,研末后用生姜汁调制成药

径2cm的药饼)贴于中脘、内关、足三里、上巨虚、下巨虚,每日1次,每次4~6小时,持续3天。

观察组:给予术后常规治疗、中药穴位贴敷治疗以及香砂六君子汤治疗。组方为:人参10g、白术9g、茯苓9g、陈皮9g以及甘草、半夏、木香、砂仁各6g。用水煎煮30min,取药液约400mL后分早晚2次餐前服用。连续服用3天。

1.3 观察指标

1.3.1 炎症指标、胃肠激素、应激指标

治疗前、治疗3天后采集患者空腹静脉血5mL,以3500r/min的离心速度离心(半径8.5cm)10min后收集上层血清溶液,使用酶联免疫吸附法(酶标仪:深圳雷杜生命科技股份有限公司)检测白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)(上海酶联试剂)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(上海酶联试剂)、基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)(上海酶联试剂)、胃泌素(gastrin, GAS)(上海酶联试剂)、胃动素(motilin, MTL)(上海酶联试剂)、皮质醇(Cortisol, Cor)(雅培诊断试剂)。以放射免疫法检测血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)(SN-695B放射免疫分析仪,北京北方生物试剂)。采用硫代巴比妥酸比色法测定血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)(南京建成试剂)。

1.3.2 胃肠功能恢复

记录所有患者的肠鸣音恢复时间(自术后6h起进行肠鸣音听诊,每4小时听诊一次,每次听诊时长为1min。需确认患者肠鸣音频率达到每分钟5次的标准,以此判定肠鸣音恢复)、首次肛门排气(手术结束后至肛门首次排气所经历的时间总和)、首次排便时间。

1.3.3 不良反应

记录两组在治疗过程中发生腹泻、皮疹、恶心、头晕、感染等症状。

1.4 统计学方法

数据处理通过SPSS 21.0统计学软件完成。计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述;组间差异采用独立样本 t 检验进行分析,同组治疗前后比较使用配对 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 呈现,采用卡方检验进行统计处理。当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后胃肠激素水平比较

两组治疗前GAS、MTL、VIP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后的GAS、MTL、VIP水平比治疗前改善,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后胃肠激素水平比较[($\bar{x}\pm s$), ng/L]

组别	n	GAS		MTL		VIP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	89.17±5.89	153.09±36.56 ^a	285.69±35.80	389.26±52.19 ^a	26.78±3.75	18.16±2.26 ^a
对照组	48	89.63±7.63	118.63±20.13 ^a	288.16±36.77	353.07±43.29 ^a	27.23±3.85	22.09±2.79 ^a
t 值		0.335	5.747	0.337	3.728	0.586	7.677
P 值		0.738	<0.001	0.737	<0.001	0.559	<0.001

注:与本组患者治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后炎症指标比较

两组治疗前 IL-2、CRP、MMP-2 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；两组治疗后的 IL-2、CRP、MMP-2 水平较治疗前改善，观察组优于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组治疗前后应激指标比较

两组治疗前 Cor、MDA 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；两组治疗后 Cor、MDA 水平均较治疗前降低，观察组较对照组表现出更显著的下降，差异有统计学意义 ($P<$

0.05)。见表 4。

2.4 两组胃肠功能恢复情况比较

与对照组相比，观察组肠鸣音恢复、首次肛门排气及首次排便的时间均更短，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组不良反应发生率比较

观察组在治疗过程中有 2 例患者出现恶心和 1 例患者出现头晕，对照组在治疗过程中出现腹泻以及头晕患者各 1 例，两组不良反应发生率分别为 6.00% (3/50) 和 4.17% (2/48)，两组相比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.002, P=0.963$)。

表 3 两组治疗前后炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-2($\mu\text{g/L}$)		CRP(mg/L)		MMP-2(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	12.30 \pm 1.72	21.69 \pm 3.26 ^a	68.53 \pm 6.68	43.09 \pm 5.52 ^a	219.23 \pm 25.69	118.32 \pm 25.69 ^a
对照组	48	12.25 \pm 1.69	17.95 \pm 2.25 ^a	68.71 \pm 7.16	52.19 \pm 6.68 ^a	220.32 \pm 27.11	153.09 \pm 27.35 ^a
t 值		0.145	6.584	0.129	7.364	0.204	6.489
P 值		0.885	<0.001	0.898	<0.001	0.839	<0.001

注：与本组患者治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表 4 两组治疗前后应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Cor(ng/L)		MDA(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	16.52 \pm 2.85	10.19 \pm 1.76 ^a	5.63 \pm 1.03	2.15 \pm 0.36 ^a
对照组	48	17.12 \pm 3.11	12.69 \pm 1.65 ^a	5.77 \pm 0.98	3.39 \pm 0.57 ^a
t 值		0.996	7.248	0.689	12.931
P 值		0.322	<0.001	0.493	<0.001

注：与本组患者治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表 5 两组胃肠功能恢复情况比较 [$(\bar{x}\pm s), \text{h}$]

组别	n	肠鸣音恢复时间	首次肛门排气时间	首次排便时间
观察组	50	19.85 \pm 3.37	43.09 \pm 5.36	41.68 \pm 5.23
对照组	48	25.98 \pm 3.52	52.19 \pm 6.23	52.09 \pm 5.66
t 值		8.808	7.761	9.462
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

本次研究结果显示，观察组治疗后的 GAS、MTL、VIP 水平、肠鸣音恢复时间、首次肛门排气、首次排便时间优于对照组，提示香砂六君子汤协同中药穴位贴敷可有效促进 UF 术后患者的胃肠功能的恢复，改善胃肠激素水平。贴敷药物（当归、砂仁等）经皮肤吸收后，通过经络传导直达病所，与内服汤剂（人参、白术等）的全身调节形成“点面结合”的治疗网络。香砂六君子汤具有益气健脾、和胃降逆的功效。其中，人参在此方中为君药，其性甘平微苦，归脾肺经，药体润和，功善补气养阴、生津益脾^[6]；白术苦、甘、温，归脾、胃经，可健脾燥湿，扶助运化^[7]；茯苓甘、淡、平，归心肺脾肾经，可利水渗湿，健脾宁心；甘草味甘，性平，归经于心、肺、脾、胃经，具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛及调和诸药之功效；陈皮辛苦温，归脾肺经，可理气健脾、燥湿化痰；半夏辛温，归脾胃肺经，具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效；木香可行气止痛，健脾消食；砂仁可化湿开胃、温脾止泻。全方共奏益气健脾、理气和胃、燥湿化痰之功。

现代药理学研究^[8]，砂仁可通过降低血管活性肠肽和一氧化氮合酶 2 蛋白及信使核糖核酸的表达量，增加 P 物质蛋白及信使核糖核酸的表达量来调控胃肠运动。同时，砂仁能调节胃动素、超氧化物歧化酶和丙二醛的分泌，进而增强抗氧化能力。陈皮挥发油能够发挥促进胃肠活动、维护胃黏膜健康的作用^[9]。因此，在促进 UF 术后患者的胃肠功能的恢复，改善胃肠激素水平上，香砂六君子汤协同中药穴位贴敷的效果更好。

手术引发的应激反应可导致机体稳态失衡，影响治疗效果，而手术创伤还可诱发炎症反应，延缓术后康复^[10-11]。IL-2 能够促进 T 细胞增殖与自然杀伤细胞活性^[12]；CRP 是反映炎症程度的重要指标，在感染或创伤后显著上升^[13]；MMP-2 则参与基底膜降解，促进病灶浸润^[14]。RI、Cor 及 MDA 为常见氧化应激指标。本研究显示，观察组治疗后 IL-2、CRP、MMP-2、Cor 和 MDA 水平均优于对照组，提示香砂六君子汤联合穴位贴敷可有效改善炎症与氧化应激状态。其机制可能与其中人参皂苷 Rb1、Rb2 等成分激活 Nrf2 通路、增强抗氧化能力有关^[15]，从而实现“局部抗炎+全身抗氧化”的协同效应。此外，两组不良反应发生率无显著差异，表明该联合方案安全性良好。

综上，香砂六君子汤协同中药穴位贴敷可有效促进 UF 术后患者的胃肠功能的恢复，改善炎症-应激指标和胃肠激素水平，安全性良好。

参考文献

- [1] Tao QS, Shi YL, Chai SX, et al. Value of multi-modal MRI in predicting the effect of high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids[J]. Int J Hyperthermia, 2025, 42(1):2495360.
- [2] 李妮娇, 张喆, 高春, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨香砂六君子汤联合电针对术后早期炎性肠梗阻小鼠胃肠功能的影响[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1-8[2025-05-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240621.1155.002.html>.

(下转第 2098 页)

第二代人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品的建立

麻婷婷^{1,2,3} 任珊珊^{1,2,3} 赵兰青^{1,2,3} 许四宏^{1,2,3*}

[摘要] **目的** 建立第二代人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品并制定质量标准。**方法** 收集并筛选人细小病毒B19核酸阳性和阴性血浆样本,建立第二代人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品。检出限参考品的浓度溯源至国际标准品(NIBSC code: 12/208),随机抽取3套参考品进行均匀性研究,将参考品4℃放置21天、室温(25℃)放置5天、反复冻融3次进行稳定性研究,并根据协作标定结果制定参考品的质量标准。**结果** 建立的第二代人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品包括阳性参考品8支、阴性参考品10支、检出限参考品1支、重复性参考品1支和稀释液L0 5支。经溯源标定,检出限参考品L的浓度为 1.66×10^7 IU/mL;参考品均匀性和稳定性检测Ct值的变异系数均小于5.0%;国家参考品的质量标准为阳性符合率8/8,阴性符合率10/10,重复性要求平行检测10次,Ct值的变异系数不大于5.0%,最低检出限要求浓度为 1.6×10^3 IU/mL(1:10⁴稀释)及以上应为阳性。**结论** 建立了第二代人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品,并制定了其质量标准,为相应核酸定性或定量试剂的质量控制和评价提供了依据。

[关键词] 人细小病毒B19; 核酸检测; 国家参考品; 质量控制

Establishment of a national reference material for the second generation human parvovirus B19 nucleic acid detection reagent

Ma Tingting^{1,2,3}, REN Shanshan^{1,2,3}, ZHAO Lanqing^{1,2,3}, XU Sihong^{1,2,3*}

(1. Division II of In Vitro Diagnostics for Infectious Diseases, Institute for In Vitro Diagnostics Control, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Medical Devices, Beijing, China, 100050; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing, China, 100050)

[ABSTRACT] **Objective** To establish the second generation of human parvovirus B19 nucleic acid detection reagents for national reference and quality standards. **Methods** Positive and negative plasma samples containing human parvovirus B19 nucleic acid were collected and screened to establish the national reference material for the second generation of human parvovirus B19 nucleic acid detection reagent. The concentration of the detection limit reference was standardized to the international standard (NIBSC code: 12/208). Three sets of reference materials were randomly selected for a study on uniformity. The reference material was stored at 4℃ for 21 days, at room temperature (25℃) for 5 days, and underwent three freeze-thaw cycles for a stability study. Quality standards for the reference material were then developed based on the collaborative calibration results. **Results** The established national reference material for the second generation of human parvovirus B19 nucleic acid detection included 8 positive, 10 negative, 1 detection limit, 1 repetitive and 5 diluent samples. The detection limit of reference L was 1.66×10^7 IU/mL as traced and calibrated. The coefficient of variation of the Ct values for reference uniformity and stability was less than 5.0%. The quality standard of the national reference material includes a positive coincidence rate of 8/8, a negative coincidence rate of 10/10, a coefficient of variation of Ct value no more than 5.0%, and a minimum detection limit concentration of 1.6×10^3 IU/mL (1:10⁴ dilution) and above should be positive. **Conclusion** A national reference material for the second generation of human parvovirus B19 nucleic acid detection reagents has been established, along with the formulation of its quality standards. This development provides a foundation for quality control and evaluation of the corresponding qualitative or quantitative nucleic acid reagents.

[KEY WORDS] Human parvovirus B19; Nucleic acid detection; National references; Quality evaluation

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院体外诊断试剂检定所传染病诊断试剂二室,北京100050

2. 国家药品监督管理局医疗器械质量研究与国家重点实验室,北京100050

3. 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与国家重点实验室,北京100050

*通信作者:许四宏, E-mail: xushong@nifdc.org.cn

麻婷婷和任珊珊为共同第一作者

人细小病毒 B19(human parvovirus B19, 简称 B19 病毒)属细小病毒科(Parvoviridae family), 红病毒属(Erythrovirus genus), 是一种直径 20~25 nm, 无包膜, 单链线状 DNA, 其基因组大小为 5.6 kb, 编码 6 个基因^[1]。根据 NS1-VP1u 区域进化树分析, B19 病毒可分为 3 种基因型(1 型、2 型和 3 型)^[2], 其中基因 1 型是目前全球大部分地区普遍流行的基因型^[3], 包含绝大部分发现的 B19 病毒株, 如 Au、J35; 基因 2 型仅在丹麦、芬兰和欧洲西北部等国家被发现, 主要代表株为 LaLi、A6 等; 基因 3 型在法国、美国、巴西、加纳、欧洲等地均有报道^[4], 主要代表株为 D91.1 和 V9。B19 病毒 1 型在全球范围占主导地位, 我国临床上流行的型别以基因 1a 型为主, 并有少量 1b 型存在^[5]。

B19 病毒可通过呼吸道传播, 也可经输血和血液制品传播^[6-7]。由于 B19 病毒体积小且无囊膜, 对各种理化条件抵抗力较强, 血液制品生产过程中的病毒灭活/清除方法不能将其有效、完全地清除^[8-9]。目前, B19 病毒已经成为威胁血液制品安全性的主要病原体之一, 美国 FDA、欧洲药典和国际血浆蛋白治疗协会先后将混合血浆 B19 病毒 DNA 含量不超过 10^4 IU/mL 作为核酸检测筛查的标准^[10-12]。2022 年 5 月, 药审中心发布《特异性人免疫球蛋白药学研究与评价技术指导原则》的通告(2022 年第 27 号), 对于一些特殊品种如抗 D 免疫球蛋白, 应保证生产合并血浆 B19 病毒核酸载量 $<10^4$ IU/mL。为规范和提高 B19 病毒核酸检测试剂的质量, 本研究研制了第二代人细小病毒 B19 核酸检测试剂国家参考品, 并制定了其质量标准。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 原料来源

参考品原料为血浆, 共计 57 份, 分别来自兰州生物制品研究所、武汉生物制品研究所、深圳市卫光生物制品股份有限公司及首都医科大学附属北京地坛医院。国际标准品“3rd WHO International Standard for Parvovirus B19 for Nucleic Acid Amplification Techniques”(NIBSC code: 12/208), 标示浓度为 $1\ 410\ 000$ IU/mL(约 $6.15 \log_{10}$ IU/mL)。

1.1.2 主要试剂和仪器

主要试剂: 核酸提取试剂盒(DA0623, 广州达安); Trans-Start Taq DNA Polymerase 试剂盒(API141-01, 北京全式金); 进行初筛、复核及协作标定的核酸检测试剂盒来自 7 家企业: 上海伯杰、北京万泰、广州达安、杭州优思达、上海之江、苏州华益美、北京凯信智通。

主要仪器: Smart 32 核酸提取纯化仪(广州达安), 7500 荧光定量基因扩增仪(Applied Biosystems)。

1.2 试验方法

1.2.1 原料初筛、复核和确认

原料初筛使用包括广州达安和北京万泰两家企业的人细小病毒 B19 核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)。原料复核使用杭州优思达生产的人细小病毒 B19 核酸检测试剂盒

(恒温扩增-实时荧光法)。原料确认使用 Sanger 测序, 引物由苏州金唯智合成, 引物序列及反应条件见参考文献^[13-14]。

1.2.2 参考品制备

筛选及确认后的原料样本经过滤、稀释、贴签及分包装后组成国家参考品, 包括阳性、阴性、检出限、重复性及稀释液。

检出限参考品溯源至国际标准品(NIBSC code: 12/208), 重复性参考品溯源至检出限参考品。使用广州达安、苏州华益美和北京万泰 3 家企业的试剂盒对检出限参考品进行溯源标定和赋值。不确定度的计算方法为测量值对数转换后计算均值和标准差, 评估 95% 置信区间。

1.2.3 均匀性及稳定性研究

随机抽取 3 套国家参考盘, 使用北京万泰的试剂盒对参考盘进行均匀性研究。使用广州达安的试剂盒对整套参考盘分别放置 0 d、7 d、14 d 和 21 d 进行 4℃ 稳定性研究; 使用北京万泰的试剂盒对整套参考盘放置 0 d、5 d 进行 25℃ 稳定性研究; 使用苏州华益美的试剂盒对随机抽取的 4 份阳性、10 份阴性、1 份检出限和 1 份重复性参考品冻融 3 次(-20℃ 放置 0 d、7 d、14 d), 进行冻融稳定性研究。

1.2.4 协作标定及质量标准

本参考品标定使用试剂包括上海伯杰、北京万泰、广州达安、杭州优思达、上海之江、苏州华益美、北京凯信智通共 7 家企业试剂盒, 均按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学分析

重复性参考品按照相应稀释度重复检测 10 次, 通过计算 Ct 值的平均值(Mean, M)和标准差(Standard deviation, SD), 计算变异系数(Coefficient of variation, CV), 公式为 $CV=SD/M \times 100\%$, 且其 Ct 值 CV 均不大于 5.0%。

2 结果

2.1 原料初筛和复核结果

57 份原料使用 3 家企业的试剂(盲编为 A、B、C)进行初筛、复核后, 3 家试剂共同阳性的样本有 14 份, 共同阴性的样本有 37 份, 还有 6 份样本不同试剂检测结果不一致。选取 14 份阳性候选样本和 20 份阴性候选样本经测序鉴定, 确认与初筛、复核后的样本检测结果一致。经过 NS1 基因测序鉴定, 阳性原料均为 B19 病毒基因 1 型, 只有 1 例为 1b 型, 其余均为 1a 型, 与我国临床流行的基因型相同^[15]。

2.2 参考品组成

国家参考品的组成包括: 8 支阳性参考品 P1~P8、10 支阴性参考品 N1~N10、1 支检出限参考品 L、1 支重复性参考品 R 和 5 支稀释液 L0。

将 WHO 国际标准品、检出限参考品分别稀释 3 个浓度后检测 Ct 值, 使用双平行线法进行浓度拟合。经计算检出限参考品的浓度均值为 1.66×10^7 IU/mL, 95% 置信区间为 $(7.2 \pm 0.3) \log_{10}$ IU/mL ($K=2$); 重复性参考品的浓度均值为 1.07×10^7 IU/mL, 95% 置信区间为 $(7.0 \pm 0.2) \log_{10}$ IU/mL ($K=2$)。

2.3 均匀性和稳定性研究结果

对抽取的国家参考品进行均匀性研究,Ct值的CV均小于5.0%。见表1。对参考品进行稳定性研究,4℃放置21天除P5样本Ct值的CV大于5.0%外(分析原因可能是检测0天出现的CV值波动),其余Ct值的CV均小于5.0%;25℃放置5天Ct值的CV均小于5.0%(图1)。冻融3次稳定性验证(-20℃放置0天、7天和14天),所有抽取的样本Ct值的CV均小于5.0%。见表2。

表1 参考盘均匀性研究

序号	样本编号	Ct值			CV (%)
		1	2	3	
阳性参考品	P1	32.07	31.88	32.12	0.4
	P2	30.60	30.51	30.90	0.7
	P3	31.79	32.12	32.34	0.9
	P4	26.80	26.80	27.04	0.5
	P5	30.87	30.92	31.38	0.9
	P6	29.55	29.85	29.47	0.7
	P7	15.02	14.84	14.91	0.6
	P8	13.19	13.10	13.62	2.1
阴性参考品	N1~N10	均为(-)	均为(-)	均为(-)	
检出限参考品	L(1:10 ⁴)	28.51	28.22	29.00	1.4
重复性参考品	R(1:10 ⁴)	29.17	29.04	29.32	0.5

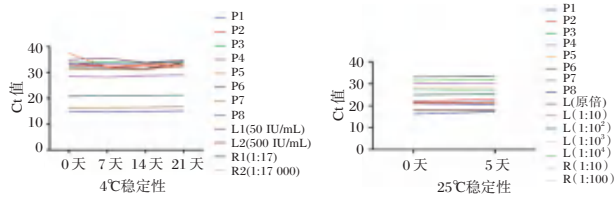


图1 参考品4℃和25℃稳定性研究结果

2.4 协作标定结果及质量标准

定性检测试剂盒质量标准:阳性参考品符合率为8/8;阴性参考品符合率为10/10;重复性参考品要求平行检测10次均为阳性且Ct值的CV不大于5.0%;检出限参考品要求在1.60×10³ IU/mL(即1:10⁴稀释)及以上浓度为阳性。定量检

表2 参考品冻融稳定性研究

样本类型	名称	Ct值			CV (%)
		对照	冻融2次	冻融3次	
阳性参考品	P4	30.16	31	30.57	1.4
	P6	33.67	35.29	33.12	3.3
	P7	18.45	18.75	18.56	0.8
	P8	16.43	16.62	16.74	0.9
阴性参考品	N1~N10	均为(-)	均为(-)	均为(-)	
检出限参考品 (IU/mL)	1.0×10 ⁶	19.55	19.63	19.62	0.2
	1.0×10 ⁵	22.91	22.50	22.65	0.9
	1.0×10 ⁴	26.26	25.88	25.82	0.9
	1.0×10 ³	29.63	29.18	29.16	0.9
	1.0×10 ²	33.06	32.86	32.58	0.7
	50	33.83	35.20	34.20	2.1
重复性参考品 (IU/mL)	750	29.04	29.12	29.39	0.6
	150	31.59	32.16	31.99	0.9

测试剂盒质量标准:在定性检测试剂盒评价指标的质量标准基础上,增加线性和准确度的质量标准:线性区间内线性相关系数|r|≥0.9800;检测结果的绝对偏差应不超过±0.5个对数数量级。7家企业的试剂盒协作标定结果。见表3。

3 讨论

我国的临床流行株主要以基因1a型、基因1b型为主,基因2型和基因3型少见,故本次参考品研制不涉及B19病毒基因2型和3型。在原料初筛中有部分样本检测结果不一致,推测是试剂盒灵敏度差异导致的不同结果。

本课题组研制的第二代人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品(370119-202301),在上代研制的人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品(370005-201601)的基础上增加了对定量试剂盒线性和准确度的性能评价,可用于定性和定量试剂盒性能的质量评价,能够为企业研发相关试剂建立统一的质量标准。其中检出限参考品在定性试剂盒中用于检出限性能的评价,在定量试剂盒中用于检出限、线性及准确度性能的评价。

表3 7家实验室协作标定结果

名称	样本编号	实验室1	实验室2	实验室3	实验室4	实验室5	实验室6	实验室7	
		(定量)	(定性)	(定性)	(定性)	(定量)	(定性)	(定性)	
		浓度(Lg IU/mL)	Ct值<45为阳	Ct值<38为阳	Ct值<38为阳	浓度(Lg IU/mL)	仪器自动判定	Ct≤40为阳	
阳性	P1	6.49(+)	19.52(+)	27.05(+)	25.25(+)	6.43(+)	(+)	21.74(+)	
	P2	6.29(+)	19.35(+)	28.39(+)	25.60(+)	6.28(+)	(+)	23.38(+)	
	P3	4.34(+)	25.86(+)	33.73(+)	32.18(+)	4.59(+)	(+)	28.28(+)	
	P4	3.94(+)	28.55(+)	36.13(+)	31.85(+)	3.36(+)	(+)	31.32(+)	
	P5	6.69(+)	21.27(+)	26.07(+)	24.35(+)	6.68(+)	(+)	22.18(+)	
	P6	2.90(+)	31.76(+)	33.78(+)	34.59(+)	2.58(+)	(+)	32.30(+)	
	P7	7.20(+)	16.32(+)	23.22(+)	19.44(+)	7.19(+)	(+)	18.92(+)	
	P8	7.66(+)	14.85(+)	21.18(+)	18.26(+)	7.70(+)	(+)	17.03(+)	
阴性	N1~N10	均为(-)	均为(-)	均为(-)	均为(-)	均为(-)	均为(-)	均为(-)	
检出限	L	200 IU/mL	50 IU/mL	1600 IU/mL	500 IU/mL	20 IU/mL	16 IU/mL	40 IU/mL	
重复性	R	小于5.0%	小于5.0%	小于5.0%	小于5.0%	小于5.0%	小于5.0%	小于5.0%	
线性	L	r =0.9981				r =0.9974			
准确度	L	绝对对数偏差小于0.5				绝对对数偏差小于0.5			

鉴于我国药审中心、WHO、美国FDA及欧洲药品管理局均要求混合血浆B19病毒DNA载量控制在 $<10^4$ IU/mL,故本课题组要求检出限参考品浓度为 1.6×10^3 IU/mL及以上浓度为阳性,重复性参考品平行检测10次Ct值的CV不大于5.0%,以满足临床的基本需求。但建议企业根据试剂盒性能制定更高的质量标准,以体现试剂盒间的性能差异。同时对参考品的均匀性和稳定性进行考查,以保证其能够满足运输、保存及使用需求。

B19病毒的血清学检测是B19病毒感染诊断的基础,而核酸检测则能提供进一步的协助诊断。目前,国内很多企业已经在积极研发B19病毒核酸检测试剂,相信在不久的将来会有商业化的检测试剂盒陆续应用于临床,更精准的辅助临床医生对B19病毒感染的诊断和血液制品B19病毒污染的质量控制^[16]。

参考文献

- [1] Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1):43-113.
- [2] Jain A, Kant R. Genotypes of erythrovirus B19, their geographical distribution & circulation in cases with various clinical manifestations[J]. Indian J Med Res, 2018, 147(3): 239-247.
- [3] Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(32): 11628-11633.
- [4] 贾俊婷, 马玉媛, 向思龙, 等. 人细小病毒B19检测技术[J]. 临床输血与检验, 2015, 17(5): 472-477.
- [5] Jia J, Ma Y, Zhao X, et al. Existence of various human parvovirus B19 genotypes in Chinese plasma pools: genotype 1, genotype 3, putative intergenotypic recombinant variants and new genotypes[J]. Virol J, 2016, 13(1): 155. Published 2016 Sep 17.
- [6] Yu MY, Alter HJ, Virata-Theimer ML, et al. Parvovirus B19 infection transmitted by transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient samples[J]. Transfusion, 2010, 50(8):1712-21.
- [7] Sun P, Jiang P, Liu Q, et al. Parvovirus B19 DNA and antibodies in Chinese plasma donors, plasma pools and plasma derivatives[J]. PeerJ, 2023, 11:e15698.
- [8] Hattori S, Yunoki M, Tsujikawa M, et al. Variability of parvovirus B19 to inactivation by liquid heating in plasma products[J]. Vox Sang, 2007, 92(2):121-4.
- [9] Yunoki M, Tsujikawa M, Urayama T, et al. Heat sensitivity of human parvovirus B19[J]. Vox Sang, 2003,84(3):164-169.
- [10] FDA. Guidance for Industry: Nucleic Acid Testing (NAT) to Reduce the Possible Risk of Human Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products [S]. 2009.
- [11] Council of Europe. European Pharmacopoeia. Strasbourg.Sixth Edition[M]. Strasbourg: Council of Europe Publishing, 2008, 1646.
- [12] Plasma Protein Therapeutics Association. Annapolis. QSEAL NAT Testing Standard (Version 2.0) [S]. Annapolis (MD) : Plasma Protein Therapeutics Association, 2013.
- [13] Corcoran C, Hardie D, Yeats J, et al. Genetic variants of human parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1 [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1):137-142.
- [14] 麻婷婷,许四宏,周海卫. 人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品的建立[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(12): 1596-1599+1603.
- [15] 樊金萍,林林,李少春,等. 中国6省市人细小病毒B19流行病学调查[C]//中华医学会微生物学与免疫学分会,中国医药生物技术协会生物诊断技术分会. 第五次全国免疫诊断暨疫苗学术研讨会论文集汇编. 中国食品药品检定研究院细胞室, 河北大学, 2011:212-213.
- [16] 任珊珊,赵兰青,许四宏. 人细小病毒B19实验室诊断技术研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2024,19(2):161-164.

(上接第2094页)

- [3] 张彦明,郭丽荣,许建峰. 加味香砂六君子汤辨治糖尿病胃轻瘫脾胃虚弱证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10):64-69.
- [4] Ke J, Heli L, Jie G, et al. A study related to the treatment of gastric cancer with Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi-Tang based on network analysis[J]. Heliyon, 2023, 9(9):e19546-e19546.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2010:269.
- [6] 陈马兰,郭莲,黄雄涛,等. 香砂六君子汤加减对慢性萎缩性胃炎癌前病变的干预研究及对胃黏膜相关因子水平的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-9[2025-05-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20250430.1058.010.html>.
- [7] 张琦,隋国媛,宋因,等. 加味香砂六君子汤调控高脂血症小鼠 apoA-I 改善内质网应激的作用机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2024,47(9):1236-1246.
- [8] 谢海生,张媛鑫,王连睿,等. 砂仁的化学成分、药理作用、质量控制现状及其质量标志物的预测分析[J]. 世界中医药, 2025,20(2):336-343.
- [9] 沈长虹,孙晨,姚子晴,等. 广藿香-陈皮挥发油对功能性消化不良大鼠的作用机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2024,49(12):1431-1441.
- [10] Peng S, Liu M, Zeng Y, et al. Exploring the gut-inflammation connection: A Mendelian randomization study on gut microbiota, inflammatory factors, and uterine fibroids risk[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(47):e40514.
- [11] 胡微澜,李明勇,韩威利,等. 不同剂量右美托咪定对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者疼痛因子、炎性反应因子和认知功能的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1):122-126.
- [12] 秦顺朵,徐明录,陈丽清. 桂枝茯苓丸辅助治疗对子宫肌瘤血清表皮生长因子、性激素及炎症因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022,40(3):59-61.
- [13] 沈萍,潘珍珍,郭赞,等. 基于多因素模型的儿童肺炎支原体肺炎预后评估研究[J]. 华南预防医学, 2025, 51(3): 340-343.
- [14] 吴英,钱丹,连子亲,等. 桂枝茯苓方对子宫肌瘤患者子宫动脉血流指数、血清肿瘤标志物及NF- κ Bp65、MMP-2、Bcl-2水平的影响[J]. 中药材, 2021, 44(7):1763-1766.
- [15] Sana SS, Chandel AKS, Raorane CJ, et al. Recent advances in nano and micro formulations of Ginsenoside to enhance their therapeutic efficacy [J]. Phytomedicine, 2024, 134: 156007.

miR-133a-3p、SIRT1在脓毒症合并ARDS患者血清中的表达及临床意义

张奕颖^{1*} 杨峰¹ 毛峥嵘²

[摘要] 目的 分析脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血清微小核糖核酸-133a-3p(miR-133a-3p)、沉默信息调控子1(SIRT1)水平,并探讨miR-133a-3p、SIRT1对脓毒症合并ARDS患者的临床应用价值。方法 纳入河南中医药大学第一附属医院2022年1月至2024年1月脓毒症合并ARDS患者98例进入分析,命名为ARDS组($n=98$),另选同期98例无合并ARDS的脓毒症患者为对照组($n=98$)。比较两组外周血miR-133a-3p、SIRT1水平。治疗后根据28d生存情况将ARDS组患者分为生存组($n=74$)和死亡组($n=24$)。通过多因素Logistic回归分析脓毒症合并ARDS患者28d死亡的独立危险因素,同时采用受试者工作特征(ROC)曲线评估miR-133a-3p、SIRT1水平对其28d死亡的预测效能。结果 ARDS组miR-133a-3p水平高于对照组,SIRT1水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,高龄($OR=1.866$)、入院SOFA高分($OR=2.440$)、miR-133a-3p高水平($OR=2.036$)均是脓毒症合并ARDS患者28d死亡的独立危险因素($P<0.05$);SIRT1高水平($OR=0.608$)是脓毒症合并ARDS患者28d死亡的保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,miR-133a-3p、SIRT1单独检测的曲线下面积(AUC)分别为0.792和0.795,而两者联合检测的AUC提升至0.866,联合检测的诊断价值显著优于单项指标检测($P<0.05$),其灵敏度和特异度分别为75.70%、75.00%。结论 脓毒症合并ARDS患者miR-133a-3p水平升高及SIRT1水平降低,检测miR-133a-3p、SIRT1水平可能有助于预测脓毒症合并ARDS患者短期预后。

[关键词] 脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;微小核糖核酸-133a-3p;沉默信息调控子1;预后

Expression and clinical significance of miR-133a-3p and SIRT1 in the serum of patients with ARDS caused by sepsis

ZHANG Yiyi^{1*}, YANG Feng¹, MAO Zhengrong²

(1. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze serum levels of microRNA-133a-3p (miR-133a-3p) and silent information regulator 1 (SIRT1) in sepsis patients complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) and explore their clinical utility. **Methods** A total of 98 sepsis patients with ARDS (ARDS group) were admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from January 2022 to January 2024 and enrolled in the study. Another 98 sepsis patients without ARDS were selected as controls. Serum levels of miR-133a-3p and SIRT1 were compared between the two groups. Based on 28-day survival, the ARDS group was further divided into survival ($n=74$) and non-survival ($n=24$) subgroups. Multivariate logistic regression was used to identify independent risk factors for 28-day mortality, and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive efficacy of miR-133a-3p and SIRT1. **Results** The ARDS group showed significantly higher levels of miR-133a-3p and lower levels of SIRT1 compared to the controls ($P<0.05$). Multivariate analysis identified advanced age ($OR=1.866$), high SOFA score at admission ($OR=2.440$), and elevated miR-133a-3p ($OR=2.036$) as independent risk factors for 28-day mortality ($P<0.05$), while high SIRT1 ($OR=0.608$) was identified as a protective factor ($P<0.05$). ROC analysis revealed that the area under

基金项目:河南省卫生健康委员会(2024ZXZX1027)

作者单位:1.河南中医药大学第一附属医院急诊科,河南,郑州450000

2.河南中医药大学第一附属医院重症医学科,河南,郑州450000

*通信作者:张奕颖, E-mail: nevercloudy123@163.com

the curve (AUC) for *miR-133a-3p* and SIRT1 alone was 0.792 and 0.795, respectively, which increased to 0.866 when combined. The combined detection significantly outperformed individual markers ($P<0.05$), with a sensitivity and specificity of 75.70% and 75.00%. **Conclusion** Patients with sepsis-induced ARDS exhibit up-regulated *miR-133a-3p* and downregulated SIRT1. Detecting these biomarkers may help in predicting short-term prognosis.

[KEY WORDS] Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; MicroRNA-133a-3p; Silent information regulator 1; Prognosis

脓毒症是一种由病原微生物或其代谢产物引发的急性全身性感染疾病,患者常出现多系统器官功能衰竭,该疾病发展迅速且具有较高的合并死风险^[1]。急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)是临床危急重症,以肺血管内皮屏障功能障碍、肺水肿、低氧血症伴显著呼吸困难为特征性表现^[2]。脓毒症是ARDS最常见的致病因素,然而由于该病的病理生理机制复杂,目前仍未完全阐明,导致临床治疗和预防仍面临诸多困难。因此,探讨与脓毒症合并ARDS相关的血清标志物具有重要意义。以往研究表明^[3],脓毒症诱导的小鼠模型中微小核糖核酸-133a-3p(MicroRNA-133a-3p, *miR-133a-3p*)水平显著上调,通过抑制其水平可抑制脓毒症小鼠炎症反应。沉默信息调控子1(Silent information regulator 1, SIRT1)能够调控氧化应激反应、影响细胞凋亡进程,并参与炎症反应调控,与脓毒症的发病机制密切相关^[4]。本研究通过分析血清 *miR-133a-3p*、SIRT1对脓毒症合并ARDS患者的临床价值,为该疾病的预后预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入河南中医药大学第一附属医院2022年1月至2024年1月脓毒症合并ARDS患者98例进入分析,命名为ARDS组,另选同期98例单纯脓毒症患者为对照组。纳入标准:①符合脓毒症诊断标准^[5];②ARDS组符合ARDS诊断标准^[6];③病历资料完整并签署了知情同意书。排除标准:①伴有慢阻肺、肺结核等肺疾病;②合并严重急性肾损伤需肾脏替代治疗;③合并严重心脑血管疾病或恶性肿瘤;④入院后24小时内死亡且无法完成基线检测者。本研究获河南中医药大学第一附属医院伦理委员会同意,伦理编号:17075。

1.2 方法

1.2.1 血清 *miR-133a-3p*、SIRT1 检测

采集ARDS组和对照组空腹静脉血3 mL,分为两管,以5 000 r/min(半径12 cm)离心10 min,分离血清冷存备用。

1.2.1.1 *miR-133a-3p* 检测 采用miRNeasy Serum试剂盒(德国QIAGEN公司)从血清样本中提取总RNA后,使用

TAKARA公司(日本)的反转录试剂盒进行cDNA合成。*miR-133a-3p*通过实时荧光定量PCR进行检测,具体参数为:95℃预变性2 min后,(95℃ 30 s,70℃ 30 s)循环40次。引物由上海生工合成。序列信息见表1。以U6作为内参基因,采用2^{-ΔΔCt}法对*miR-133a-3p*水平进行相对定量分析。

1.2.2.2 SIRT1 检测 血清SIRT1浓度通过ELISA法测定,实验严格遵循上海酶联生物科技有限公司提供的试剂盒操作规范进行。

1.2.3 预后观察

入院后给予液体复苏、抗感染、机械通气等对症治疗,观察ARDS组患者28 d内的生存情况。以入院时间为起点,持续观察至第28 d,存活时间≥28 d者归入生存组(74例),<28 d者归入死亡组(24例)。收集生存组和死亡组年龄、性别、体质量指数、感染部位、基础疾病、入院序贯性器官功能衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)^[7]评分、ICU住院时间、机械通气时间、入院24小时内基线实验室指标(白细胞、血小板、C反应蛋白、血肌酐、乳酸)等资料。SOFA总分为0~24分,得分越高表示病情越严重。

1.3 统计学方法

统计学软件采用SPSS 26.0 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验;通过多因素Logistic回归分析脓毒症合并ARDS患者28 d死亡的独立危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估*miR-133a-3p*、SIRT1水平对28 d死亡的预测效能。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 *miR-133a-3p*、SIRT1 水平比较

ARDS组*miR-133a-3p*水平高于对照组,且SIRT1水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 血清 *miR-133a-3p*、SIRT1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-133a-3p</i>	SIRT1(ng/mL)
ARDS组	98	2.16±0.42	0.72±0.19
对照组	98	1.53±0.28	0.97±0.23
<i>t</i> 值		12.355	8.296
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表1 引物序列

基因	上游引物	下游引物
<i>miR-133a-3p</i>	5'-CCCTTTGGTCCCCTTCAAC-3'	5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGTAT-3'
U6	5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3'	5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'

2.2 单因素分析

死亡组和生存组年龄、ICU住院时间、机械通气时间、入院SOFA评分及血清miR-133a-3p、SIRT1水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其余资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 单因素分析 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

因素	生存组 (n=74)	死亡组 (n=24)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	58.48±7.64	66.73±9.26	4.359	<0.001
性别			0.737	0.391
男	42(56.76)	16(66.67)		
女	32(43.24)	8(33.33)		
体质量指数(kg/m ²)	23.24±2.36	23.56±2.53	0.390	0.697
感染部位			1.878	0.598
呼吸系统	36(48.65)	14(58.33)		
血液系统	24(32.43)	5(28.33)		
泌尿系统	11(14.87)	3(12.50)		
其他	3(4.05)	2(8.33)		
高血压			2.224	0.136
有	19(25.68)	10(41.67)		
无	55(74.32)	14(58.33)		
糖尿病			2.404	0.121
有	16(21.62)	9(37.50)		
无	58(78.38)	15(62.50)		
高脂血症			0.754	0.385
有	18(24.32)	8(33.33)		
无	56(75.68)	16(66.67)		
ICU住院时间(d)	8.48±1.42	9.34±2.26	2.205	0.030
机械通气时间(d)	3.86±0.72	4.38±1.24	2.535	0.013
白细胞($\times 10^9/L$)	13.26±3.48	14.72±3.79	1.747	0.084
血小板($\times 10^9/L$)	182.42±12.23	187.58±12.76	1.777	0.079
C反应蛋白(mg/L)	108.69±9.37	112.24±10.53	1.564	0.121
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	86.52±8.46	88.49±9.21	0.970	0.334
乳酸(mmol/L)	3.84±0.78	4.19±0.93	1.820	0.072
入院SOFA评分(分)	12.27±2.19	15.58±2.72	6.053	<0.001
miR-133a-3p	2.04±0.41	2.53±0.46	4.937	<0.001
SIRT1(ng/mL)	0.78±0.23	0.53±0.18	4.858	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以脓毒症合并ARDS患者是否28d死亡为因变量,以单

因素分析中有差异的资料为自变量,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,高龄、入院SOFA高评分、miR-133a-3p高水平均是脓毒症合并ARDS患者28d死亡的独立危险因素($P<0.05$);SIRT1高水平是脓毒症合并ARDS患者28d死亡的保护因素($P<0.05$)。见表4。

2.4 预测价值分析

ROC曲线显示,miR-133a-3p、SIRT1单独检测的曲线下面积(AUC)分别为0.792和0.795,而两者联合检测的AUC提升至0.866($P<0.05$)。见表5、图1。

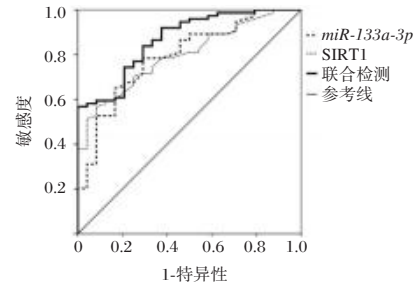


图1 ROC曲线图

3 讨论

据报道,脓毒症引发的ARDS发病率高达28.8%,合并ARDS会增加脓毒症患者死亡风险,导致患者预后不良^[8]。因此,探讨与脓毒症合并ARDS患者相关的细胞因子,早期诊断并进行及时干预有助于改善患者预后。

miR-133a-3p能够通过与靶基因mRNA的3'非翻译区(3'-UTR)特异性结合,诱导mRNA降解或抑制其翻译,实现转录后水平的基因表达调控,从而影响细胞增殖、细胞凋亡及炎症反应等生物学过程^[9]。Yang等^[10]研究发现,miR-133a-3p的促癌作用可能与其靶向抑制抑癌基因有关,而在炎症性疾病中,其可能通过调控免疫相关通路发挥相反作用。杨燕等^[11]研究指出,脂多糖诱导的血管内皮细胞中miR-133a-3p表达增加,通过下调miR-133a-3p表达,抑制炎症因子分泌,减少细胞凋亡,有效促进血管内皮细胞存活,从而抑制全身炎症反应,有望成为脓毒症及相关并发症潜在的治疗靶点。SIRT1作为NAD⁺依赖性去乙酰化酶,优先作用

表4 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
年龄(岁)	连续变量	0.624	0.217	8.269	1.866	1.220~2.856	0.004
ICU住院时间(d)	连续变量	0.554	0.339	2.671	1.740	0.895~3.382	0.102
机械通气时间(d)	连续变量	0.536	0.313	2.932	1.709	0.925~3.157	0.087
入院SOFA评分(分)	连续变量	0.892	0.283	9.935	2.440	1.401~4.249	0.002
miR-133a-3p	连续变量	0.711	0.226	9.897	2.036	1.307~3.171	0.002
SIRT1(ng/mL)	连续变量	-0.498	0.167	8.892	0.608	0.438~0.843	0.003

表5 预测价值分析

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
miR-133a-3p	2.26	0.792	0.691~0.893	73.00	70.80	<0.001
SIRT1	0.64	0.795	0.704~0.886	71.60	70.8	<0.001
联合检测		0.866	0.789~0.943	75.70	75.00	<0.001

于非组蛋白(如PGC-1 α 、FOXO3a),通过去乙酰化修饰调控线粒体生物发生和抗氧化应激反应,在脓毒症肺损伤中通过SIRT1/HMGB1通路发挥保护作用^[12]。以往研究表明^[13],脓毒症相关急性肺损伤小鼠SIRT1表达降低,过表达SIRT1可抑制炎症因子生成与释放,上调抗氧化因子表达并抑制活性氧产生,以及降低微血管内皮细胞通透性,通过多重机制降低脓毒症相关急性肺损伤风险。动物实验研究发现^[14],SIRT1是miR-133a-3p在巨噬细胞中的一个潜在靶点,通过抑制miR-133a-3p表达可上调SIRT1表达,进而抑制炎症反应和抑制肺组织中的细胞凋亡,从而对脓毒症介导的ARDS对肺组织产生保护作用。本研究结果显示,ARDS组miR-133a-3p水平高于对照组,且SIRT1水平低于对照组。分析原因可能为,脓毒症患者体内miR-133a-3p水平上调,miR-133a-3p通过促进相关炎症因子表达,介导炎症级联瀑布反应;而SIRT1水平降低,导致患者机体抗炎、抗氧化和抑制细胞凋亡能力减弱,进一步加重肺损伤,从而导致ARDS发展。

本研究多因素Logistic回归分析显示,高龄、入院SOFA高分、miR-133a-3p高水平、SIRT1低水平均是脓毒症合并ARDS患者28d死亡的独立危险因素。高龄患者大多合并基础疾病,容易增加治疗难度,而且身体机能随着年龄增长而降低,因此高龄患者更容易发生脏器衰竭,从而导致预后不理想^[15]。SOFA评分对评估疾病严重程度有重要作用,入院SOFA评分高说明患者病情更严重,死亡风险更高^[16]。因此,临床可根据脓毒症合并ARDS患者年龄、入院SOFA评分及血清miR-133a-3p、SIRT1水平等影响因素,快速筛查高风险个体并予以针对性措施干预,以降低患者死亡风险,改善患者预后。本研究证实,血清miR-133a-3p和SIRT1的水平均能独立预测脓毒症相关ARDS患者的28d死亡率,ROC曲线分析显示,miR-133a-3p预测28d死亡率的AUC为0.792(95%CI 0.691~0.893),SIRT1为0.795(95%CI 0.704~0.886),两者联合检测AUC提升至0.866,灵敏度/特异度分别达75.70%/75.00%,两者联合检测可显著提升预测的灵敏度/特异度。

综上所述,脓毒症合并ARDS患者miR-133a-3p水平升高及SIRT1表达降低,检测miR-133a-3p、SIRT1表达对辅助评估脓毒症合并ARDS患者短期预后具有潜在临床价值。

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情况及影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(2):174-178.
- [2] Chakradhar A, Baron RM, Vera MP, et al. Plasma renin as a novel prognostic biomarker of sepsis-associated acute respiratory distress syndrome[J]. Sci Rep, 2024,14(1):6667.
- [3] Chu Y, Wang X, Yu N, et al. Long non-coding RNA FGD5-AS1/microRNA-133a-3p upregulates aquaporin 1 to decrease the inflammatory response in LPS-induced sepsis[J]. Mol Med Rep, 2021,24(5):784.
- [4] Li Z, Wang Y, Huang W, et al. miR-155 induces sepsis-associated damage to the intestinal mucosal barrier via sirtuin 1/nuclear factor- κ B-mediated intestinal pyroptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2024,56(11):1618-1632.
- [5] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].中国急救医学,2018,38(9):741-756.
- [6] 中国研究型医院学会危重医学专委会,宁波诺丁汉大学GRADE中心.中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J].中华急诊医学杂志,2023,32(10):1304-1318.
- [7] 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.
- [8] 靳亚丽,揭致乾,范贤明.脓毒症并发ARDS危险因素和预测指标的Meta分析[J].西南大学学报(自然科学版),2025,47(3):168-178.
- [9] 袁小又,张妍,冷惠.血清miR-146b-3p、miR-133a-3p检测在新生儿急性呼吸窘迫综合征病情评估和预后预测中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(21):2670-2673.
- [10] Yang X, Yu F, Huang G, et al. Exosomal miR-133a-3p promotes the growth and metastasis of lung cancer cells following incomplete microwave ablation[J]. Int J Hyperthermia, 2023,40(1):2190065.
- [11] 杨燕,刘德智.FGD5-AS1调控miR-133a-3p对脓毒症血管内皮细胞的细胞活性、凋亡及炎症因子表达的影响[J].中国免疫学杂志,2021,37(17):2076-2081.
- [12] Shehata AH, Anter AF, Mohamed Naguib Abdel Hafez S, et al. Pioglitazone ameliorates sepsis-associated encephalopathy through SIRT1 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024,139:112757.
- [13] 臧宾宾,李华,杨颖,等.过表达SIRT1通过增强自噬水平调控巨噬细胞M2型极化减轻脓毒症诱导的急性肺损伤[J].中国免疫学杂志,2023,39(4):698-703+708.
- [14] Hui Q, Zhang Q, Li X, et al. Down-regulation of miR-133a-3p protects lung tissue against sepsis-induced acute respiratory distress syndrome by up-regulating SIRT1[J]. Arch Med Sci, 2020,20(1):289-301.
- [15] 罗延年,席振创,王锐,等.乳酸/白蛋白比值联合NLR构建的列线图对急性呼吸窘迫综合征患者早期预后的预测价值[J].解放军医学杂志,2023,48(10):1194-1200.
- [16] 周峰,尹其翔,魏法星,等.血清水通道蛋白1水平联合血管外肺水指数对脓毒症致急性呼吸窘迫综合征的价值[J].实用医学杂志,2024,40(17):2483-2488.

冠心病患者血清 RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO 相关性分析

冯念 陈涛* 潘少华 胡彦雷

[摘要] **目的** 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)患者血清中脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)水平、血脂、载脂蛋白 a(ApoA)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、髓过氧化物酶(MPO)水平及其相关性。**方法** 选取2022年6月至2024年1月上海市浦东新区光明中医医院收治的85例CAD患者纳入CAD组,按冠脉病变严重程度不同分为重度病变组31例和轻中度病变组54例,另选取本院同期年龄、性别匹配且排除心脑血管疾病诊断的85名健康体检者为对照组。比较CAD组与对照组一般资料及血清 RLP-C、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平;Pearson相关性分析 RLP-C、TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平与Gensini评分之间的关系;比较不同冠脉病变程度患者血清 RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平;Logistic回归分析冠脉病变严重程度的影响因素。**结果** CAD组血清 RLP-C、TG、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2和MPO水平均高于对照组,HDL-C水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);CAD患者血清 RLP-C、LDL-C、TG、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平与Gensini评分均呈正相关,HDL-C与Gensini评分呈负相关($P<0.05$);重度病变组年龄和血清 RLP-C、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平均高于轻中度病变组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 RLP-C、Lp-PLA2和MPO水平升高均为影响冠脉重度病变发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** CAD患者 RLP-C、Lp-PLA2、MPO升高及血脂异常与冠脉病变相关,前三者为冠脉病变严重程度的独立预测因子。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病;脂蛋白残粒胆固醇;血脂;载脂蛋白 a;脂蛋白相关磷脂酶 A2;髓过氧化物酶

Correlation of serum RLP-C, blood lipid, ApoA, Lp-PLA2 and MPO in patients with coronary atherosclerotic heart disease

FENG Nian, CHEN Tao*, PAN Shaohua, HU Yanlei

(Department of Laboratory Medicine, Guangming Traditional Chinese Medicine Hospital, Pudong New Area, Shanghai, Shanghai, China, 201399)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the levels of serum lipoprotein residue cholesterol (RLP-C), blood lipid, apolipoprotein A (ApoA), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and myeloperoxidase (MPO) in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CAD), as well as their correlation. **Methods** A total of 85 patients with CAD were admitted to Pudong New District Guangming Hospital of Traditional Chinese Medicine between June 2022 and January 2024. They were divided into two groups based on their severity of coronary lesions: a severe lesion group (31 cases) and a mild-moderate lesion group (54 cases). Additionally, 85 healthy controls with no cardiovascular or cerebrovascular diseases matched for age and gender, were enrolled during the same period as the control group. The general data and levels of serum RLP-C, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), ApoA, Lp-PLA2, and MPO were compared between the CAD group and the control group. Pearson correlation analysis was used to examine the relationship between these serum indicators and the Gensini score. Furthermore, the levels of serum RLP-C, blood lipids, ApoA, Lp-PLA2, and MPO were compared among patients with varying degrees of coronary lesions. Logistic regression analysis was conducted to

基金项目:上海市浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项医疗卫生项目(PKJ2021-Y15)

作者单位:上海市浦东新区光明中医医院检验科,上海201399

*通信作者:陈涛, E-mail: transaero@163.com

identify the influencing factors of the severity of coronary lesions. **Results** The levels of serum RLP-C, TG, LDL-C, ApoA, Lp-PLA2, and MPO in the CAD group were higher than those in the control group, while HDL-C was lower than in the control group ($P<0.05$). The levels of serum RLP-C, LDL-C, TG, ApoA, Lp-PLA2, and MPO were positively correlated with the Gensini score, while HDL-C was negatively correlated with it in CAD patients ($P<0.05$). The age and levels of serum RLP-C, LDL-C, ApoA, Lp-PLA2, and MPO in the severe lesion group were higher than those in the mild-moderate lesion group ($P<0.05$). The increased serum RLP-C, Lp-PLA2, and MPO were all independent risk factors for severe coronary lesions ($P<0.05$). **Conclusion** The increase in RLP-C, Lp-PLA2, and MPO, as well as dyslipidemia, are related to coronary lesions in patients with CAD. The first three factors are also independent predictors of the severity of coronary lesions.

[KEY WORDS] Coronary atherosclerotic heart disease; Lipoprotein residue cholesterol; Blood lipid; Apolipoprotein A; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Myeloperoxidase

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)病理核心为动脉壁脂质沉积、平滑肌细胞增殖和纤维组织增生形成粥样斑块(atherosclerotic plaque, AS),此过程由多重机制协同驱动,形成动态恶性循环^[1-2]。总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)是临床心血管风险的评估基石,但存在显著残余风险,需结合新型血清标志物实现更精准风险分层与干预^[3]。脂蛋白残粒胆固醇(remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C)具有强致AS性,可作为传统血脂指标正常者残余风险的干预靶点^[4]。载脂蛋白a(apolipoprotein a, ApoA)可促进胆固醇沉积,加速AS斑块进展^[5]。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)参与血管壁炎症和斑块形成。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)贯穿斑块形成至破裂全过程,加重斑块不稳定性^[6]。既往研究^[7]报道了血清MPO、Lp-PLA2水平在冠心病监测中的应用价值。本研究主要探讨CAD患者血清中RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平及其相关性,为其病理机制研究提供新依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年6月至2024年1月上海市浦东新区光明中医医院收治的85例CAD患者纳入CAD组。纳入标准:①符合CAD诊断标准^[8];②经冠脉造影(CAG)证实至少一支主要冠脉狭窄 $\geq 50\%$;③患者及其家属均知情同意。排除标准:①近一个月内创伤、手术或发生急性心梗;②合并自身免疫性疾病或严重肝肾功能不足;③近三个月内应用调脂或抗炎药物;④合并心脏病、恶性心律失常或严重瓣膜疾病;⑤合并恶性肿瘤或精神、心理疾病。按冠脉病变严重程度不同将85例CAD患者分为重度病变组31例和轻中度病变组54例,另选取本院同期年龄、性别匹配且经心电图、血液生化及影像学检查排除心脑血管疾病诊断的85名健康体检者为对照组。本研究经上海市浦东新区光明中医医院伦理委员会通过。

1.2 方法

1.2.1 生化指标检测

分别于CAD组入院次日清晨和对照组体检时,采集其空腹静脉血5 mL,室温静置30 min后,以3 000 rpm离心15

min($r=5$ cm)分离血清,分装后置于低温冰箱保存待检。使用日立全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)、Lp-PLA2和ApoA水平;采用均相法检测血清RLP-C水平;采用酶联免疫法(试剂盒由提供)检测血清MPO水平。所有检测均严格按照试剂盒说明书操作,并实施严格室内质控。

1.2.2 冠脉病变严重程度评估^[9]

根据单个血管狭窄程度对应的相应分数值,狭窄程度:1~25%计1分,26~50%计2分,51~75%计4分,76~90%计8分,91~99%计16分,100%计32分;按不同冠脉病变部位给狭窄冠脉赋值不同权重系数:左冠脉主干为5,左前降支/左回旋支近段为2.5,前降支中段为1.5,前降支远段/左回旋支中远段/右冠脉为1.0,其他小分支动脉为0.5, Gensini评分分值为狭窄程度评分 \times 权重系数。依据Gensini评分系统评估纳入研究对象的冠脉病变严重程度,以Gensini评分 ≤ 50 分判断为轻中度病变,Gensini评分 > 50 分为重度病变^[9],由经验丰富的内科医师复核。

1.3 统计学方法

SPSS 28.0软件分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;Pearson相关性分析CAD患者血清RLP-C、TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平与Gensini评分的关系;Logistic回归分析冠脉病变严重程度的影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及血清RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平比较

CAD组血清RLP-C、TG、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2和MPO水平均显著高于对照组,HDL-C水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 CAD患者血清RLP-C、TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平与Gensini评分的相关性分析

本研究中,纳入85例CAD患者Gensini评分为(69.24 \pm

表1 两组基线资料及血清RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平比较 [(\$\bar{x}\pm s\$), n(%)]

一般资料	CAD组 (n=85)	对照组 (n=85)	t/\$\chi^2\$值	P值
年龄(岁)	62.76±6.94	63.18±9.01	0.340	0.734
性别			0.977	0.323
男	61(71.76)	55(64.71)		
女	24(28.24)	30(35.29)		
BMI(kg/m ²)	23.05±0.89	23.14±0.96	0.634	0.527
合并基础病				
高血压	13(15.29)	9(10.59)	0.835	0.361
糖尿病	12(14.12)	8(9.41)	0.907	0.341
吸烟史			1.324	0.250
有	20(23.53)	14(16.47)		
无	65(76.47)	71(83.53)		
饮酒史			1.101	0.294
有	16(18.82)	11(12.94)		
无	69(81.18)	74(87.06)		
RLP-C(mmol/L)	7.26±1.08	4.57±0.65	19.675	<0.001
TC(mmol/L)	4.81±0.73	4.75±0.58	0.593	0.554
TG(mmol/L)	2.55±0.26	2.28±0.17	8.013	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.17±0.52	2.64±0.45	7.106	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.14±0.18	1.37±0.21	7.667	<0.001
ApoA(mg/dL)	27.78±9.15	18.31±5.46	8.194	<0.001
Lp-PLA2(\$\mu\$g/L)	201.65±27.53	130.42±19.33	19.523	<0.001
MPO(ng/mL)	42.08±6.92	29.36±7.24	11.709	<0.001

7.38)分。经Pearson相关性分析显示,血清RLP-C、LDL-C、TG、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平与Gensini评分均呈正相关, HDL-C与Gensini评分呈负相关($P<0.05$);TC与Gensini评分未显示出显著相关性($P>0.05$)。见表2。

表2 CAD患者各项生化指标与Gensini评分的相关性分析

生化指标	Gensini评分	
	r值	P值
RLP-C	0.642	<0.001
TC	0.223	>0.05
TG	0.501	<0.05
LDL-C	0.570	<0.001
HDL-C	-0.543	<0.001
ApoA	0.558	<0.001
Lp-PLA2	0.603	<0.001
MPO	0.522	<0.05

2.3 不同冠脉病变程度患者基线资料及血清RLP-C、血脂、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平

重度病变组年龄和血清RLP-C、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平显著高于轻中度病变组($P<0.05$)。见表3。

2.4 冠脉病变严重程度影响因素的回归分析

以冠脉病变严重程度作为因变量,冠脉重度病变=1,冠脉轻中度病变=0,以表3中有差异的年龄和血清RLP-C、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO水平六项变量作为自变量纳入回归分析,剔除性别、BMI、合并基础病、吸烟史、饮酒史及血清TC、TG、HDL-C水平等混杂因素干扰,经Logistic回归分析显示,血清RLP-C、Lp-PLA2和MPO水平升高均为影响冠脉重度病变发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

表3 重度病变组和轻中度病变组基线资料及血清生化指标水平比较 [(\$\bar{x}\pm s\$), n(%)]

基线资料	重度病变组 (n=31)	轻中度病变组 (n=54)	t/\$\chi^2\$值	P值
年龄(岁)	63.47±8.23	59.35±7.21	2.407	0.018
性别			0.015	0.902
男	22(70.97)	39(72.22)		
女	9(29.03)	15(27.78)		
BMI(kg/m ²)	23.69±1.04	23.27±1.25	1.582	0.118
合并基础病				
高血压	7(22.58)	6(11.11)	2.000	0.157
糖尿病	6(19.35)	6(11.11)	1.104	0.293
吸烟史			0.821	0.365
有	9(29.03)	11(20.37)		
无	22(70.97)	43(79.63)		
饮酒史			0.451	0.502
有	7(22.58)	9(16.67)		
无	24(77.42)	45(83.33)		
RLP-C(mmol/L)	8.35±1.42	6.63±0.97	6.620	<0.001
TC(mmol/L)	4.85±0.67	4.79±0.52	0.460	0.647
TG(mmol/L)	2.79±0.35	2.81±0.29	0.284	0.777
LDL-C(mmol/L)	3.62±0.78	2.91±0.66	4.465	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.75±0.10	0.80±0.17	1.494	0.139
ApoA(mg/dL)	37.59±10.64	22.15±8.49	7.348	<0.001
Lp-PLA2(\$\mu\$g/L)	259.16±31.42	168.63±23.74	15.007	<0.001
MPO(ng/mL)	49.85±9.80	37.62±8.25	6.138	<0.001

表4 CAD患者冠脉病变严重程度影响因素的Logistic回归分析

变量	\$\beta\$值	SE值	Wald/\$\chi^2\$值	OR(95% CI)值	P值
年龄	0.981	0.527	3.465	2.667(0.949~7.493)	0.063
RLP-C	1.146	0.439	6.815	3.146(1.331~7.437)	0.009
LDL-C	0.827	0.513	2.599	2.286(0.837~6.249)	0.108
ApoA	1.103	0.587	3.531	3.013(0.954~9.521)	0.061
Lp-PLA2	0.925	0.462	4.009	2.522(1.020~6.237)	0.046
MPO	1.005	0.491	4.190	2.732(1.044~7.152)	0.041

3 讨论

脂质代谢异常和炎症反应贯穿CAD疾病全程,可导致冠脉狭窄或闭塞,引发急性心肌梗死、猝死等危重事件^[10]。传统血脂指标在评估疾病进展和残余风险方面存在局限,且缺乏与炎症标志物的系统关联分析。而RLP-C、ApoA、Lp-PLA2和MPO从不同途径为解析CAD病理机制、制定个体化策略提供了依据^[11]。

本研究结果显示,CAD组血清RLP-C、TG、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2和MPO水平均高于对照组,HDL-C水平低于对照组,表明CAD患者存在特征性脂质代谢紊乱和血管炎症激活。LDL、TG和TC升高可突破内皮屏障侵入破坏动脉血管壁,触发斑块形成^[12]。RLP-C升高反映粥样硬化血脂异常^[13];ApoA抑制纤溶系统功能,增加斑块破裂后血栓事件风险^[14];Lp-PLA2促进斑块进展^[15];MPO增加斑块破裂风险^[16]。这些指标共同促进内皮功能障碍、泡沫细胞形成、炎症细胞浸润、平滑肌细胞改变和细胞外基质破坏,促进AS病变的发生与发展。Pearson相关性结果显示,CAD患者血清

RLP-C、LDL-C、TG、ApoA、Lp-PLA2、MPO 水平与 Gensini 评分均呈正相关, HDL-C 与 Gensini 评分呈负相关, 提示这前者可能促进 AS 进展及斑块不稳定, 后者则有保护作用。TC 与 Gensini 评分无显著相关性, 因其无法区分致动脉粥样硬化与保护性脂蛋白的贡献, 这强调了综合考虑多种指标的重要性^[17]。

本研究结果显示, 重度病变组年龄和血清 RLP-C、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2、MPO 水平显著高于轻中度病变组, 表明 CAD 患者冠脉病变程度与上述因素相关。Logistic 回归分析发现血清 RLP-C、Lp-PLA2 和 MPO 水平升高均为冠脉重度病变发生的独立危险因素, 表明三者可能通过脂质沉积-炎症激活-氧化应激级联反应协同推动斑块进展, 但具体分子交互机制仍需细胞实验验证。这也提示临床可整合传统血脂指标与新型标志物, 突破单一指标在脂质代谢异常、遗传易感性及斑块炎症评估中的局限性, 通过建立多维度风险分层模型显著优化 CAD 冠脉病变风险分层模型, 以实现个体化风险管控。本研究选取的 RLP-C、Lp-PLA2、MPO 等标志物虽非全新, 但既往研究多聚焦单一指标与冠心病的关联, 本研究首次系统分析其与传统血脂、ApoA 的协同变化规律, 证实多标志物联合监测对冠脉病变严重程度的分层价值, 弥补了单一指标评估的局限性。

综上所述, CAD 患者血清 RLP-C、TG、LDL-C、ApoA、Lp-PLA2 和 MPO 水平升高, HDL-C 水平降低, 这些标志物的异常变化均与冠脉病变严重程度增加相关, 其中 RLP-C、Lp-PLA2 和 MPO 水平升高是冠脉病变严重程度的独立预测指标。

参考文献

[1] Wang KL, Balmforth C, Meah MN, et al. Coronary atherosclerotic plaque activity and risk of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(22):2135-2144.

[2] 苏布道, 陈华, 贺文帅. 瑞舒伐他汀钙联合美托洛尔治疗冠心病合并心力衰竭的机制 [J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(1): 145-149.

[3] 王章, 郭真力, 孟军军, 等. LDL, HDL 不同亚型与老年 T2DM 并冠心病患者 AIP 指数, syntax 积分的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(7):1220-1224.

[4] 赵修振, 武德梅, 方军. 老年冠心病合并 2 型糖尿病患者血清脂蛋白残粒胆固醇, HDL 颗粒及 ApoC III 与冠状动脉病变的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(2):298-301.

[5] Diaz N, Perez C, Escribano AM, et al. Discovery of potent small-molecule inhibitors of lipoprotein(a) formation [J]. *Nature*, 2024, 629(8013):945-950.

[6] Chen J, Zhang H, Li L, et al. Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) deficiency lowers cholesterol levels and protects against atherosclerosis in rabbits [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(1):11-28.

[7] 杨自力, 张洁, 党好, 刘姗, 黄蓉. 血清 MPO、MHR、Lp-PLA2 水平对冠心病的诊断及病情监测的临床价值 [J]. *热带医学杂志*, 2025, 25(2):167-172.

[8] 中华医学会物理医学与康复学会. 中国冠心病康复循证实践指南 (2024 版) 第一部分 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2024, 46(6):481-491.

[9] Fujiyoshi A, Kohsaka S, Hata J, et al. JCS 2023 Guideline on the primary prevention of coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2024, 88(5):763-842.

[10] 何卫士, 李梦茜, 张帆, 等. 红曲制剂对高脂血症患者血清 APOB, LDLC 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.

[11] Li X, Zhang T, Xing W. Predictive value of initial Lp-PLA2, NT-proBNP, and peripheral blood-related ratios for heart failure after early onset infarction in patients with acute myocardial infarction [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(7):2940-2952.

[12] 王艳芳, 刘超, 丁振江, 等. 中青年冠心病患者血脂参数与冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. *心脑血管病防治*, 2023, 23(12):28-32.

[13] 麦麦吐逊·麦麦提, 依力夏提·艾尼瓦尔, 艾合麦提江·凯赛尔. NLR, D-二聚体, RLP-C 水平与青年急性心肌梗死发生及病变严重程度的相关性 [J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(9): 1364-1368.

[14] Youssef A, Clark JR, Marcovina SM, et al. Apo (a) and ApoB interact noncovalently within hepatocytes: implications for regulation of lp(a) levels by modulation of apoB secretion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(3):289-304.

[15] 邓毅凡, 朱米雪, 刘娟, 等. 残粒脂蛋白-胆固醇与早发冠心病及冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(7):536-540.

[16] 杨占娜, 李建国. MPO 水平与冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(4):711-714.

[17] Tian Y, Fan Y, Chen L, et al. Changes and significance of serum monocyte chemoattractant protein-1 and Lp-PLA2 in patients with hypertension and coronary heart disease [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(6):1114-1117.

勘误申请

2024 年 10 月 第 16 卷 第 10 期, 题目为《右美托咪定对 CHD 非心脏手术患者血清 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 的影响》, 第 1878 页第 9 行原文:“0.25 $\mu\text{g}/\text{h}$, 术中以 0.03 $\mu\text{g}/\text{h}$ 的速率持续泵注至手术结束”由于笔误, 应更正为“0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量 10 分钟内静脉输注完毕, 随后以 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速率持续泵注至手术结束”。

支气管肺泡灌洗液细胞学分类在耶氏肺孢子菌肺炎诊断中的价值

朱寒寒¹ 高雨¹ 曲梅花¹ 韩守华² 陈磊² 唐媛媛^{1*}

[摘要] 目的 分析并探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞学分类在耶氏肺孢子菌肺炎诊断中的价值。方法 选取2016年4月至2023年4月入住潍坊市第二人民医院呼吸科或重症监护病房(ICU)的肺炎患者112例为研究对象,按照耶氏肺孢子菌(PJ)核酸阳性或者巨细胞病毒(CMV)核酸阳性肺炎患者分为PJP组($n=62$)和CMP组($n=50$),对两组患者的细胞学分类等情况等进行比较分析。采用多因素 Logistic 回归分析 PJP 患者的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析 BALF 细胞学分类对 PJP 和 CMP 患者的预测价值。结果 PJP 组患有免疫低下的患者数、乳酸脱氢酶、肺泡灌洗液巨噬细胞和淋巴细胞水平均明显高于 CMP 组,差异有统计学意义($\chi^2=33.623, t=4.863, 3.133, P<0.05$)。多因素回归分析显示,合并脑血管疾病、免疫功能低下、氧分压、肺巨噬细胞、肺中性粒细胞、肺淋巴细胞是 PJP 患者的独立危险因素($OR=6.763, 342.993, 1.017, 1.171, 1.111, 1.219, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, BALF 细胞学分类检测诊断 PJP 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.829、0.723、0.824。结论 BALF 细胞学分类检测对 PJP 和 CMP 患者是具有较高的诊断价值,可为临床诊断提供参考依据。

[关键词] 肺孢子菌肺炎; 巨细胞病毒性肺炎; BALF; 免疫力低下

The value of cytological classification of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia

ZHU Hanhan¹, GAO Yu¹, QU Meihua¹, HAN Shouhua², CHEN Lei², TANG Yuanyuan^{1*}

(1. Translational Medicine Center, 2. Department of Clinical Laboratory, Weifang Second People's Hospital, Weifang, Shandong, China, 261041)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze and discuss the value of cytological classification of bronchoalveolar lavage fluid in the differential diagnosis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. **Methods** From April 2016 to April 2023, a total of 112 pneumonia patients admitted to the Respiratory Department or ICU at Weifang's Second People's Hospital were selected as research subjects. They were divided into the PJP group ($n=62$) and the CMP group ($n=50$) based on their positive nucleic acid test for *Pneumocystis pneumoniae* (PJ) or cytomegalovirus (CMV). A comparative analysis was conducted on the cytological classification and other conditions of the two groups of patients. Multiple logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia patients. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pneumonia. **Results** The number of patients with immunocompromised, combined lactate dehydrogenase, alveolar lavage fluid macrophage and lymphocyte levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=33.623, t=4.863, 3.133, P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that comorbidities with cerebrovascular disease, immune dysfunction, oxygen partial pressure, pulmonary macrophages, pulmonary neutrophils, and pulmonary lymphocytes were independent risk factors for pneumonia patients ($OR=6.763, 342.993, 1.017, 1.171, 1.111, 1.219, P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of pneumonia patients was 0.829, 0.723 and 0.824, respectively. **Conclusion** The combined detection of bronchoalveolar lavage fluid has high diagnostic value in diagnosing patients with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, and can pro-

基金项目:潍坊市卫健委科研项目计划(WFWSJK-2024-025)

作者单位:1. 潍坊市第二人民医院转化医学研究中心, 山东, 潍坊 261041

2. 潍坊市第二人民医院检验科, 山东, 潍坊 261041

*通信作者:唐媛媛, E-mail:tangyuan939@163.com

vide a reference for clinical diagnosis.

[KEY WORDS] *Pneumocystis pneumonia*; *Cytomegalovirus pneumonia*; Bronchoalveolar lavage fluid; Immunodeficiency

耶氏肺孢子菌是机会性真菌病原体,免疫状态低下人群容易发生耶氏肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP), HIV 感染患者最为常见,随着免疫状态疾病治疗水平的提高,糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛使用,发生 PJP 的机率越来越大,甚至免疫正常人群发生 PJP^[1]。免疫抑制者易患的另一种常见感染是巨细胞病毒肺炎(*Cytomegalovirus pneumonia*, CMP),临床表现与 PJP 有很多相似,病死率更高^[2]。两者都存在诊断困难,如难以获得病原体、血清学检测阳性率低以及无法在体外培养病原体。如果不及时诊断和治疗,死亡率很高。因此,两者的早期诊断极其重要。本文通过分析患者资料,总结 PJP 与 CMP 的临床特征,希望为临床诊疗提供一些帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取潍坊市第二人民医院 2016 年 4 月至 2023 年 4 月住院肺炎患者 163 例,其中 6 例 PJ 合并 CMV, 45 例 PJ 或 CMV 核酸阴性,最终获得 112 例患者完整病历资料。根据痰或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)耶氏肺孢子菌(*Pneumocystis jirovecii*, PJ)和巨细胞病毒(*cytomegalovirus*, CMV)核酸阳性的肺炎患者,分为 PJP 组($n=62$)和 CMP 组($n=50$)。

纳入标准:①年龄 ≥ 16 岁;②符合下呼吸道感染诊断标准^[3],主要包括肺炎等;③PJ 核酸阳性;④CMV 核酸阳性。排除标准:①年龄 < 16 岁;②无感染症状;③上呼吸道感染。为准确鉴别两种致病物的临床特征差异,入选患者不能存在 PJ 和 CMV 共同感染。

免疫功能低下宿主的诊断标准^[4-5]:①实体器官移、造血干细胞或骨髓移植术后;②6 个月内的肿瘤化疗史或粒细胞 < 500 个/ μL ;③1 个月内的肿瘤放疗史;④接受免疫抑制剂或糖皮质激素治疗(口服泼尼松 ≥ 10 mg/d, > 3 周,或3个月内有环磷酰胺等免疫抑制剂或生物制剂应用史);HIV 检测阳性。本研究经院伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集纳入患者的年龄、性别、发病和入院日期、基础疾病,临床症状(如是否咳嗽、咳痰)及肺部影像学(包括胸片、CT)、痰或 BALF 的病原学结果、住院病死率等。

1.2.2 病原体检查

所有患者均行痰或 BALF 检查,2 h 内进行细菌、真菌和病毒检查;培养标本均按照标准操作流程进行培养、鉴定及药敏试验。病原体核酸检测,根据广州达安基因股份有限公司的实时聚合酶链反应检测试剂盒说明书进行呼吸道病毒及 PJ 核酸检测。

1.2.3 BALF 细胞形态学检验

BALF 用 300 目尼龙滤网过滤,取冰醋酸酸化后进行显微镜下手工计数有核细胞(未计入上皮细胞)。将过滤后的 BALF 2 000 rpm 离心 7 min,离心半径 10 cm,弃上清,震荡混匀后手工法制片。涂片进行瑞氏-吉姆萨染色,油镜下计数 400~600 个非上皮有核细胞,以百分比显示分类结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验进行两组间比较。分类资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 PJP 的危险因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)以及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析 BALF 细胞学分类对 PJP 和 CMP 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

PJP 组患有免疫低下的患者数、乳酸脱氢酶、肺泡灌洗液巨噬细胞和淋巴细胞水平均明显高于 CMP 组,而年龄、患有脑血管疾病和支气管扩张的患者数、BALF 灰色混浊比例、肺泡灌洗液中性粒细胞、二氧化碳分压、氧分压、碳酸根、二氧化碳总量、剩余碱、实变、起病至入院时间均明显低于 CMP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

合并脑血管疾病、免疫功能低下、氧分压、二氧化碳分压、肺巨噬细胞、肺淋巴细胞、肺中性粒细胞为 PJP 患者的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 BALF 细胞学分类对 PJP 和 CMP 患者的预测价值

BALF 细胞学分类检测预测 PJP 和 CMP 患者的 AUC 值分别为 0.829、0.723、0.824($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

3 讨论

PJ 和 CMV 肺炎是免疫抑制状态下最常见的两种机会性感染,越来越多地出现在非艾滋病免疫抑制患者中。它们不再是罕见疾病,且容易迅速发展为致命的呼吸衰竭^[6]。因此,临床医生应该给予足够的重视,及时对患者进行治疗,减少患者病情发展的风险,这对改善患者病情以及预后具有积极意义。

有文献报道^[7],在免疫功能正常的 PJP 患者中,依靠巨噬细胞吞噬作用和 T 淋巴细胞的免疫反应将 PJ 清除;而在免疫功能低下患者中,由于 CD4+T 淋巴细胞缺失,清除 PJ 能力下降。有研究表明^[8],当患者感染 CMV 时,白细胞计数通常降低,但当合并其他病原菌感染时,白细胞计数常常高

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

项目	CMP组 (50例)	PJP组 (62例)	t/χ^2 值	P值
性别(男/女)	37/13	46/16	0.001	0.981
年龄	67.22±12.08	61.73±15.38	-2.064	0.041
症状和体征				
发热	20(40.0)	36(58.1)	3.613	0.057
咳嗽	38(76.0)	46(74.2)	0.048	0.826
呼吸困 难	4(8.0)	8(12.9)	0.696	0.404
咳痰	18(36.0)	26(42.0)	0.409	0.525
实验室检查				
白细胞计数	10.71±4.29	10.20±5.90	-0.515	0.608
淋巴细胞计数	1.26±0.69	1.17±0.81	-0.588	0.558
中性粒细胞计数	8.74±4.05	8.31±6.04	-0.439	0.661
单核细胞计数	0.53±0.35	0.50±0.27	-0.530	0.597
超敏C反应蛋白	33.56±33.01	27.98±17.30	-1.077	0.285
降钙素原	0.34±0.50	1.55±6.00	1.547	0.127
乳酸脱氢酶	243.54±88.39	362.15±207.57	4.039	<0.001
细胞形态学				
肺巨噬细胞(%)	4.31±4.96	19.98±19.08	4.863	<0.001
肺中性粒细胞(%)	93.09±6.66	67.83±29.02	-5.199	<0.001
肺淋巴细胞(%)	2.12±2.32	11.51±18.29	3.133	<0.003
肺嗜酸性粒细胞(%)	0.40±0.78	0.66±1.64	0.814	0.418
血气分析				
二氧化碳分压	44.46±15.33	37.97±9.31	-2.595	0.011
氧分压	93.04±48.76	73.26±23.88	-2.589	0.012
碳酸根	30.32±7.26	27.28±7.24	-2.160	0.033
二氧化碳总量	32.56±8.15	27.70±4.70	-3.688	<0.001
剩余碱	6.33±7.24	3.06±5.54	-2.645	0.009
血氧饱和度	94.85±4.49	91.92±12.34	-1.574	0.119
氧合指数	515.87±81.13	528.00±90.65	0.721	0.473
基础病				
无基础疾病	20(40.0)	22(35.5)	0.241	0.624
脑血管疾病	12(24.0)	4(6.5)	6.961	0.008
结缔组织病	4(8.0)	10(16.1)	1.672	0.196
肿瘤	4(8.0)	6(9.7)	0.096	0.757
冠心病	7(14.0)	8(13.0)	0.029	0.865
肺结核	3(6.0)	3(4.8)	0.074	0.786
支气管扩张	8(16.0)	0(0.0)	10.683	0.001
肾病	0(0.0)	4(6.5)	1.734	0.188
血液系统疾病	0(0.0)	4(6.5)	1.734	0.188
是否免疫低下	8(16.0)	44(71.0)	33.623	<0.001
起病至入院天数	29.42±21.06	17.16±11.09	-3.721	<0.001

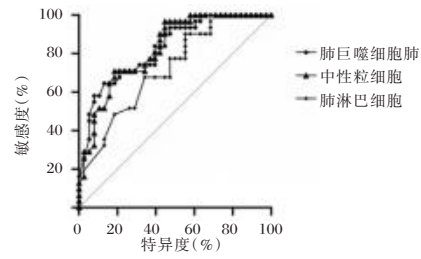


图1 ROC曲线

于正常水平,淋巴细胞减少是免疫抑制患者病毒感染的重要危险因素之一。本研究发现PJP组肺泡灌洗液巨噬细胞和淋巴细胞水平均明显高于CMP组。

BALF的细胞形态学、病原学及分子生物学等一系列检查,在呼吸系统疾病,尤其是下呼吸道疾病的诊断、疗效观察、预后判断及发病机制研究等方面有重要的意义^[9]。临床上,BALF主要用于弥漫性实质性肺疾病或间质性肺疾病的诊断和鉴别诊断。单一BALF检查对大多数肺实质性疾病不具备特异性,但BALF作为一种相对无创的诊断工具,有助于缩小鉴别诊断的范围,结合其他检测手段可能在一定程度上反应出某些疾病^[10]。文献报道^[11-12],BALF中性粒细胞的百分比、血清降钙素原水平和CRP水平有助于区分患有肺部并发症且免疫功能受损宿主的细菌和非细菌感染。Stolz等^[13]研究结果显示,BALF中性粒细胞比例和PCT是细菌感染的独立预测因素。本研究采用ROC曲线BALF细胞学分类对PJP和CMP患者的价值进行评估,结果发现,BALF细胞学分类预测PJP和CMP患者的AUC分别为0.829、0.723、0.824。

有研究报告称^[14],PJP和CMP可同时发生在28%至69%的HIV感染患者中。在36例PJP患者中,约42%的患者并发CMP,表明免疫抑制患者发生PJP并发CMP的概率不低^[14]。关于PJP与CMV感染的关系,有文献报道称,活化的CMV可以促进PJP的生长,这可能是由于CMV直接刺激PJP增殖,也可能作为抑制细胞免疫的协同因子参与PJP感染^[8]。路明等^[15]研究表明,PJP+CMP组和单纯PJP组年龄、性别、BALF细胞计数与分类及病死率方面差异无统计学意义。

表2 多因素 Logistic 回归分析

指标	赋值	β 值	S.E.值	Wald值	OR(95% CI)值	P值
肺巨噬细胞	以原数值输入	0.158	0.051	9.541	1.171(1.059~1.294)	0.002
肺中性粒细胞	以原数值输入	0.106	0.034	9.531	1.111(1.039~1.188)	0.002
肺淋巴细胞	以原数值输入	0.198	0.089	4.960	1.219(1.024~1.452)	0.026
二氧化碳分压	以原数值输入	0.047	0.02	5.795	1.048(1.009~1.089)	0.016
氧分压	以原数值输入	0.017	0.007	5.817	1.017(1.009~1.031)	0.016
脑血管疾病	无=0,有=1	1.911	0.716	7.122	6.763(1.661~27.529)	0.008
免疫功能低下	无=0,有=1	5.838	1.806	10.443	342.993(9.946~11828.442)	0.001

表3 BALF细胞学分类对PJP和CMP患者的预测价值

指标	临界值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P值
肺巨噬细胞	3.50	0.514	86.8	64.5	0.829	0.734~0.923	<0.05
肺淋巴细胞	5.10	0.351	44.7	90.3	0.723	0.605~0.841	<0.05
肺中性粒细胞	93.00	0.525	71.0	81.6	0.824	0.728~0.920	<0.05

三维滚轮前庭训练对单侧前庭功能减退患者血浆 ACTH、A II、ADM 水平和直立位耐力的影响

许丽芬¹ 祁霞¹ 马晓莹² 赵云^{3*}

[摘要] **目的** 探究三维滚轮前庭训练对单侧前庭功能减退(UVH)患者血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)、血管紧张素 II(A II)、肾上腺髓质素(ADM)水平和直立位耐力的影响。**方法** 选择2023年3月至2024年12月海军青岛特勤疗养中心收治的92例UVH患者为研究对象,按随机数字表法分成对照组(46例)和研究组(46例)。对照组予以电动转椅训练,研究组予以三维滚轮前庭训练。比较两组的血浆激素(ACTH、A II、ADM)水平、前庭功能、直立位耐力及满意度的差异。**结果** 训练后,两组血浆 ACTH、A II、ADM 水平、前庭功能稳定性合格率、直立时间均高于同组训练前,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 Graybiel 评分、立位耐力阳性率均低于同组训练前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组满意度高于对照组,差异有统计学意义(97.83% vs 82.61%, $P<0.05$)。**结论** 三维滚轮前庭训练用于 UVH 患者的效果显著,能有效提高 ACTH、A II、ADM 水平,增强前庭刺激适应性及前庭功能稳定,提高直立位耐力及干预满意度。

[关键词] 单侧前庭功能减退;三维滚轮前庭训练;促肾上腺皮质激素;血管紧张素 II;肾上腺髓质素

Effects of three-dimensional roller vestibular training on plasma ACTH, A II, ADM levels and upright position endurance in patients with unilateral vestibular hypofunction

XU Lifen¹, QI Xia¹, MA Xiaoying², ZHAO Yun^{3*}

(1. Department of Sensory Physiology Training, Navy Qingdao Special Duty Sanatorium, Qingdao, Shandong, China, 266000; 2. Department of Laboratory Pathology, 3. Military Medical and Specialty Department, 971 Hospital of the People's Liberation Army Navy, Qingdao, Shandong, China, 266000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of three-dimensional roller vestibular training on levels of plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), angiotensin II (A II), adrenomedullin (ADM) and upright position endurance in patients with unilateral vestibular hypofunction (UVH). **Methods** A total of 92 patients with UVH were admitted to the Navy Qingdao Special Service Sanatorium and enrolled as research subjects between March 2023 and December 2024. Using the random number table method, they were divided into two groups: the control group (46 cases, receiving electric chair training) and the study group (46 cases, receiving three-dimensional roller vestibular training). The levels of plasma hormones (ACTH, A II, ADM), vestibular function, upright position endurance and satisfaction were compared between the two groups. **Results** After training, levels of plasma ACTH, A II, and ADM, as well as the qualification rate of vestibular function stability and upright time, increased in both groups. These increases were higher in the study group than in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$), Graybiel scores and the positive rate of upright position endurance decreased in both groups, with lower values observed in the study group compared to the control group. These differences were also statistically significant ($P<0.05$). The satisfaction level of the study group was significantly higher than that of the control group (97.83% vs 82.61%, $P<0.05$). **Conclusion** The application effect of three-dimensional roller vestibular training is significant in UVH patients. It can effectively increase levels of ACTH, A II, and ADM, enhance adaptability to vestibular stimulation and stability of vestibular function, improve in an upright position, and increase satisfaction with the intervention.

[KEY WORDS] UVH; Three-dimensional roller vestibular training; ACTH; A II; ADM

基金项目:中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心科研项目(TLKY06)

作者单位:1. 海军青岛特勤疗养中心感官生理训练科, 山东, 青岛 266000

2. 中国人民解放军海军第九七一医院检验病理科, 山东, 青岛 266000

3. 中国人民解放军海军第九七一医院军事医学与特科学科, 山东, 青岛 266000

*通信作者:赵云, E-mail: 0203010128@163.com

单侧前庭功能减退(unilateral vestibular hypofunction, UVH)是一类因听神经瘤、前庭神经炎、Hunt综合征等导致外周前庭系统失衡的疾病的统称^[1]。主要表现为头晕、视物模糊、恶心呕吐、行走/站立不稳等自主神经反应,虽具有自限性,但残留症状的患者仍存在20%,且病情反复、迁延难愈,不利于患者的身心健康发展^[2]。目前临床尚无特效药物治疗UVH,一般采用扩血管、营养神经、镇静等药物或外科手术,但实践发现^[3],这种治疗手段仅可从侧面延缓前庭功能持续损伤进程,对于已损伤的半规管及耳石器功能作为有限,故临床多推荐前庭功能训练(Vestibular function training, VFT)以建立前庭代偿,调节前庭功能稳定性。目前临床主要采用以电动转椅、视动笼等为主的被动VFT及以平衡摆、旋梯、活动滚轮等为主的主动VFT^[4],虽具有一定的效果,但也存在着训练维度单一、仅可进行角/线性加速度刺激、训练时效短等局限^[5]。近来由空军军医大学自主研发的三维滚轮系统在VFT中的应用愈发广泛,相比于以往训练方法,该技术从3个轴向实现了对前庭系统的全面生理刺激及角/线性加速度的精确定量,对于调节前庭功能稳定具有重要作用^[6]。为进一步分析该设备的训练效果,本文以92例UVH患者为对象进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2023年3月至2024年12月海军青岛特勤疗养中心收治的92例UVH患者为研究对象,按随机数字表法分成对照组(46例)和研究组(46例),对照组男20例,女26例;年龄平均(28.41±3.52)岁;病程平均(150.68±15.96)d;病侧左/右22/24例。研究组男22例,女24例;年龄平均(29.25±3.41)岁;病程平均(151.24±16.27)d;病侧左/右25/21例。两组一般资料对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①UHV诊断标准符合《周围前庭功能低下前庭康复临床指南》^[7],病程>90d;②年龄20~50岁,认知及沟通正常可配合评估与训练;③受训前1d未服用会影响前庭自主神经活性的药物、饮品等,无不良嗜好;④所有患者均对本研究知情同意。排除标准:①既往无头颈部外伤史、心肺疾病、前庭系统或运动系统疾病;②合并颈椎病、眩晕、脑血管疾病、上呼吸道感染等影响前庭功能;③合并恶性肿瘤、免疫疾病、脏器功能不全、凝血功能障碍、精神疾病等;④不配合本研究训练方法或中途退出。本研究符合《赫尔辛基宣言》伦理标准。

1.2 方法

对照组采用空军招飞前庭测试标准进行电动转椅训练,嘱受训者端坐于电动转椅上,设置转动速度180°/s,头托左右摆动角度各30°,摆动频率2s/次,持续时间90s,闭眼后启动转椅开始训练,每日1次,连续训练7d。分别以首日及第8d结果为训练前、后结果。

研究组采用空军军医大学航空航天医学系自主研发的三维滚轮VFT系统予以干预,维持训练室内合适的温湿度,禁止强光照射。入室后受训者胸前佩戴生理参数记录检测

仪,左上臂固定电子血压计,静坐5min后再端坐于三维滚轮前庭功能训练器(北京顺天恒瑞科技发展有限公司制)座椅上,固定好安全带并放下安全压杆,闭眼后打开训练系统控制台,设定内、中、外框转动的角速度分别每秒90°、90°、60°,角加速度均10°/s²,三个轴向滚轮转速均为16r/min,各轴训练时间第1~2d为1min,3~4d为2min,5~6d为3min,每次训练后停止10~20min再开始下一轴向训练。训练过程中若出现不适反应或无法耐受时立即终止实验,连续训练7d。分别于训练前及训练后1d参照对照评估前庭功能。

1.3 观察指标

1.3.1 血浆激素水平

训练前后采集受训者晨起静脉血3mL,置于抗凝管以3000r/min、10cm半径离心10min后取上层血浆应用ELISA法测定促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、血管紧张素II(Angiotensin II, AII)、肾上腺髓质素(Adrenomedullin, ADM)水平。正常范围:ACTH为5~60pg/mL、AII为10~30ng/L、ADM为<100pg/mL。

1.3.2 前庭功能

训练前后应用Graybiel运动病评分量表评估前庭自主神经症状,总分16分,分值与症状严重程度呈反比^[8];前庭功能稳定性共分为0~Ⅲ度,以可完成电动转移检查且前庭反应分级为0~Ⅰ度者为合格^[9]。

1.3.3 直立位耐力

训练前后采用第四军医大学研制的倾斜床评估,以保持直立位期间心率血压<90/56mmHg,或心率>120次/min,或脉压差<20mmHg,或出现明显晕厥症状无法坚持直立,即可判定为阳性^[10],记录两组直立时间、立位耐力阳性率。

1.3.4 满意度

干预后参照相关文献^[11]自制满意度调查表(Cronbach's $\alpha=0.914$,内容效度CVI=0.828,有效问卷回收率100.0%)从干预操作、生理应激反应、前庭功能稳定合格率、立位耐力阳性等方面评价,总分100分,以评分>90分、61~90分、<60分计为非常满意、满意、不满意,满意率=1-不满意率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 28.0进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间及组内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,采用 χ^2/Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆激素水平对比

训练后,两组血浆ACTH、AII、ADM水平均高于同组训练前,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组前庭功能对比

训练后,两组Graybiel评分低于同组训练前,前庭功能稳定性合格率均高于同组训练前,且研究组改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组血浆激素水平对比 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

组别	n	ACTH		A II		ADM	
		训练前	训练后	训练前	训练后	训练前	训练后
研究组	46	19.68±4.52	36.78±9.65 ^a	42.69±12.74	60.37±15.48 ^a	28.85±7.34	40.59±10.58 ^a
对照组	46	20.15±4.47	30.54±8.39 ^a	43.21±12.65	54.64±14.89 ^a	29.68±7.51	34.17±10.23 ^a
t值		0.501	3.310	0.196	3.072	0.536	2.959
P值		0.617	0.001	0.845	0.003	0.593	0.004

注:与同组训练前比较,^aP<0.05。

表2 两组前庭功能对比 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

组别	n	Graybiel评分(分)		前庭功能合格率	
		训练前	训练后	训练前	训练后
研究组	46	9.36±3.21	4.13±1.86 ^a	31(67.39)	44(95.65) ^a
对照组	46	9.28±3.15	5.27±2.13 ^a	28(60.87)	37(80.43) ^a
t/ χ^2 值		0.121	2.734	0.425	5.059
P值		0.904	0.008	0.514	0.024

注:与同组训练前比较,^aP<0.05。

2.3 两组直立位耐力对比

训练后,两组直立位耐力阳性率低于同组训练前,直立时间高于同组训练前,且研究组改善程度优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组直立位耐力对比 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	直立位耐力阳性率		直立时间(s)	
		训练前	训练后	训练前	训练后
研究组	46	16(34.78)	1(2.17) ^a	512.65±121.26	967.38±59.67 ^a
对照组	46	19(41.13)	9(19.57) ^a	516.87±120.54	813.52±68.75 ^a
t/ χ^2 值		0.415	7.180	0.167	11.463
P值		0.519	0.007	0.867	<0.001

注:与同组训练前比较,^aP<0.05。

2.4 两组满意度对比

研究组满意度高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 两组满意度对比 [n(%)]

组别	n	满意度			满意率
		非常满意	满意	不满意	
研究组	46	28(60.87)	17(36.96)	1(2.17)	45(97.83)
对照组	46	22(47.83)	16(34.78)	8(17.39)	38(82.61)
χ^2 值					6.035
P值					0.014

3 讨论

前庭系统是人体平衡和空间感知的重要组成部分,具有维持身体平衡、视觉稳定及空间定向的功能^[12]。若出现UVH不仅会引发前庭自主神经症状影响生理机能,还会增加晕动病、空间定向障碍等并发症发生的风险,对于某些特殊职业群体而言甚至有造成飞行、运动事故的可能^[13]。研究证实^[14],在一定条件下通过对患者长时间定期反复施加前庭刺激可帮助形成前庭习服现象,从而有效降低前庭自主反应,促进前庭功能恢复。因此选择适宜的VFT手段治疗UVH显得尤为重要。

电动转椅是目前UVH患者VFT最常见的方法之一,其主要是基于科里奥利加速度刺激法通过模拟或超过头部位

常运动速度的转椅旋转对前庭系统产生反复的刺激,来提高受训者前庭功能对这种强刺激的适应性并形成前庭习服,从而提高对头部运动变化的感知及控制能力,实现促进前庭功能恢复的目的^[15]。石林瑶等^[5]曾将电动转椅训练用于改善大学生前庭功能的研究中,结果也证实了该方法对于前庭功能的作用。但有研究发现^[16],前庭功能主要依靠半规管(水平、垂直)及耳石器维持,电动转椅训练却仅对水平半规管具有一定的刺激作用,对于垂直半规管及耳石器的刺激作用有限,训练后持续时效短,效果并不理想。

为此,2004年空军军医大学自主研制出一种用于VFT的专项设备——三维滚轮前庭功能训练器,该设备主要通过电力驱动外、中、内框转动使受训者重心发生偏移,促使其在三个轴向上进行被动复合运动,实现对前庭系统的全面刺激,加速前庭习服产生,增强前庭稳定性^[6]。此外,该设备的应用还显著弥补了传统电动转椅训练的劣势,如可同时对前庭半规管及耳石器进行刺激,旋转轴向更加全面等,干预效果更加显著^[17]。

本文结果显示,训练后两组血浆ACTH、A II、ADM水平均高于同组训练前,且研究组高于对照组。前庭习服是前庭功能训练的生理基础,李大鹏等^[18]指出,前庭习服的产生与学习过程中中枢系统受前庭刺激后的代偿性激活相关,ACTH、A II、ADM便是这一过程中释放的常见的神经递质或激素,均参与前庭核向心血管中枢、呕吐中枢产生习服效应的机制,其水平越高提示产生的习服效应越强,越易产生前庭习服增强前庭功能稳定性。Saman等^[19]研究发现,运动病敏感度低即对前庭刺激适应性强的受训者血浆ACTH水平更高,与本研究结果相符。本文结果显示,训练后两组直立位耐力阳性率低于同组训练前,直立时间高于同组训练前,且研究组改善程度优于对照组,表明应用三维滚轮设备对UVH患者进行前庭训练更可增强直立位耐力,进一步从侧面反映了该方法对于维持心血管调节功能的作用,从而最终提高UVH患者对各项干预工作的满意度。

综上所述,三维滚轮前庭训练作为一种新的训练设备在促进前庭习服产生,提高UVH患者前庭功能稳定性,增强直立位耐力方面均具有重要的价值,值得应用。

参考文献

- [1] Karabulut M, Viechtbauer W, Van Laer L, et al. Chronic unilateral vestibular hypofunction: insights into etiologies, clinical subtypes, diagnostics and quality of life [J]. J Clin Med, 2024, 13(18):5381.

- [2] Karabulut M, Van Laer L, Halleman A, et al. Chronic symptoms in patients with unilateral vestibular hypofunction: systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1177314.
- [3] 赵东,姜子刚,刘硕.居家前庭康复对单侧前庭功能下降患者的疗效观察[J].*中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2023,30(12):805-807.
- [4] Shi L, Zhao J, Lu J, et al. Effects of two kinds of vestibular function training on reducing motion sickness in college students[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1433065.
- [5] 石林瑶,卢佳美,赵璟,等.两种前庭功能训练对改善大学生运动病敏感性和前庭功能稳定性的效果[J].*听力学及言语疾病杂志*, 1-6[2025-02-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1391.R.20241219.1013.014.html>.
- [6] 潘益凯,张刘伟,杨涵,等.三维滚轮单向旋转测试在人体前庭功能稳定性和心血管功能评价中的应用[J].*心脏杂志*, 2022,34(3):334-338.
- [7] Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an updated clinical practice guideline from the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association[J]. *Neurol Phys Ther*, 2021, 46(2): 118-177.
- [8] Zhao Q, Ning BF, Zhou JY, et al. Transcutaneous electrical acustimulation ameliorates motion sickness induced by rotary chair in healthy subjects: a prospective randomized crossover study[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8):1421-1430.
- [9] 孙喜庆,肖海峰.陆军航空医学[M].西安:第四军医大学出版社, 2012:145-149.
- [10] 翟丽红,徐先荣,金占国,等.改装体检直升机与歼击机飞行员立位耐力比较[J].*解放军医学院学报*, 2020,41(1):28-31+39.
- [11] 王晓霞.心理护理联合口腔吞咽康复训练对老年脑卒中吞咽功能障碍患者心理状态、吞咽功能、依从性及满意度的影响[J].*临床医学研究与实践*, 2025,10(7):175-178.
- [12] Cullen KE. Vestibular motor control[J]. *Handb Clin Neurol*, 2023, 195:31-54.
- [13] Brink A, Keramidias ME, Bergsten E, et al. Influence of spatial orientation training in a centrifuge on the ability of fighter pilots to assess the bank angle during flight without visual references[J]. *J Neurophysiol*, 2024, 132(3): 710-721.
- [14] Chen J, Liu Z, Xie Y, Jin S. Effects of vestibular rehabilitation training combined with anti-vertigo drugs on vertigo and balance function in patients with vestibular neuronitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1278307.
- [15] 王林杰,何思扬,邹朋,等. Zipf定律在科里奥利加速度刺激心率动力学分析中的应用[J].*载人航天*, 2024,30(4):419-425.
- [16] Wilcke PK, Hoffmann AS, Praetorius M. Vestibular testing - from the 1950s to today[J]. *HNO*, 2025, 73(1): 71-80.
- [17] 孙弘丽,宋艳琪,高原,等.三维滚轮训练对人体前庭功能稳定性和心血管功能的影响[J].*心脏杂志*, 2020,32(6):626-630.
- [18] 李大鹏,张红蕾,李佳,等.飞行训练对飞行学员前庭功能及血浆促肾上腺皮质激素水平的影响[J].*中国眼耳鼻喉科杂志*, 2014,14(6):382-384.
- [19] Saman Y, Sharif M, Lee A, et al. Sex-disease dimorphism underpins enhanced motion sickness susceptibility in primary adrenal insufficiency: a cross-sectional observational study[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(4): 1199-1206.

(上接第 2109 页)

综上所述,BALF细胞学分类与PJP的病情密切相关,且BALF细胞学分类对PJP和CMP患者的预测价值较高,可为临床预测PJP和CMP患者提供参考依据。

参考文献

- [1] 任腾,刘伟,焦娇,等.耶氏肺孢子菌肺炎的临床特征分析[J].*中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2022, 15(4):473-476.
- [2] 孟静,肖建生,宫念樵,等.肺孢子菌与巨细胞病毒导致的间质性肺炎的早期鉴别诊断[J].*武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(2):266-270.
- [3] 王嘉妮,周忻,任传路,等.LPS、PCT与PDGF联合检测对COPD急性期合并下呼吸道感染的诊断价值[J].*中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(3):336-339+345.
- [4] Li L, Wang C, Sun L, et al. Clinical characteristics and prognostic risk factors of mortality in patients with interstitial lung diseases and viral infection: a retrospective cohort study [J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70(11):001449.
- [5] 孙国磊,李雨娟.成人呼吸道合胞病毒下呼吸道感染临床特征和预后分析[J].*中国实用内科杂志*, 2021, 41(7):593-599.
- [6] 杨红红,孟慧玲,李明丹,等.艾滋病肺孢子菌肺炎患者合并巨细胞病毒共感染的危险因素分析[J].*中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(6):670-674.
- [7] Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, et al. *Pneumocystis jirovecii*: a review with a focus on prevention and treatment [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(12):1579-1592.
- [8] Zou J, Qiu T, Zhou J, et al. Clinical manifestations and outcomes of renal transplantation patients with pneumocystis jirovecii pneumonia and cytomegalovirus co-infection[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:860644.
- [9] 杨丽微,仇有喜,杨松.支气管肺泡灌洗液中细胞分类及炎症因子水平与MPP合并气道黏液栓患儿预后的关联性分析[J].*中国临床新医学*, 2023, 16(10):1065-1070.
- [10] 君安医学细胞平台专家委员会.支气管肺泡灌洗液细胞形态学检验中国专家共识(2023)[J].*现代检验医学杂志*, 2023, 38(3):11-16+23.
- [11] 陈刚,柴燕玲.支气管肺泡灌洗液相关检测在肺部疾病中的应用进展[J].*中国老年保健医学*, 2021, 19(1):113-116.
- [12] 潘建亮,梁婷婷,侯建华.支气管肺泡灌洗液细胞学检查联合淋巴细胞免疫分析对卒中相关性肺炎危重患者临床疗效的影响[J].*中国免疫学杂志*, 2025,41(7):1763-1767.
- [13] Stolz D, Stulz A, Müller B, et al. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest*, 2007, 132(2): 504-14.
- [14] Merchant EA, Flint K, Barouch DH, et al. Co-infection with coronavirus disease 2019, previously undiagnosed human immunodeficiency virus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and cytomegalovirus pneumonitis, with possible immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *IDCases*, 2021, 24: e01153.
- [15] 路明,李昂,张静.非人免疫缺陷病毒免疫抑制患者肺孢子菌肺炎合并巨细胞病毒肺炎的临床特征[J].*中国老年学杂志*, 2020, 40(2):313-315.

AAPR在预测胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎中的临床价值

李艳艳^{1*} 徐静¹ 冯章东¹ 牛旭¹ 周小芳¹ 韩婧¹ 王迪²

[摘要] **目的** 探讨白蛋白(ALB)与碱性磷酸酶(ALP)比值(AAPR)在预测胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎中的临床价值。**方法** 选取2022年6月至2023年4月首都医科大学附属北京潞河医院收治的136例行腹腔镜胆囊切除术治疗的胆囊结石患者为研究对象,统计患者围手术期并发胰腺炎情况,患者术后并发胰腺炎纳入发生组($n=21$),未并发胰腺炎则纳入未发生组($n=115$)。比较两组患者ALB、ALP、AAPR;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估ALB、ALP、AAPR对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎中的预测效能;采用多因素Logistic回归分析胆囊结石患者术后并发胰腺炎的影响因素。**结果** 发生组血清ALP水平高于未发生组,ALB水平及AAPR低于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示,血清ALB、ALP、AAPR对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的AUC(95%CI)分别为0.831(0.786~0.885)、0.765(0.716~0.819)、0.904(0.852~0.954);特异度分别是0.652、0.565、0.870;灵敏度分别是0.905、0.905、0.857。单因素分析显示,发生组多发胆囊结石数量、结石直径 >1 cm、胆囊壁厚度 ≤ 3 mm所占比例均大于未发生组,血清同型半胱氨酸、降钙素原水平均高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,胆囊结石数量多发($OR=7.478$, 95%CI: 1.945~28.747)、结石直径 ≤ 1 cm($OR=4.623$, 95%CI: 1.241~17.222)、胆囊壁厚度 ≤ 3 mm($OR=5.900$, 95%CI: 1.953~17.822)、降钙素原水平升高($OR=8.559$, 95%CI: 2.635~27.798)、AAPR ≤ 0.33 ($OR=3.136$, 95%CI: 2.010~4.894)是胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** AAPR降低与胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎有关,可作为预测胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的潜在生物标记物。

[关键词] 白蛋白/碱性磷酸酶比值;胆囊结石;胰腺炎;预测

Clinical value of AAPR in predicting postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones

LI Yanyan^{1*}, XU Jing¹, FENG Zhangdong¹, NIU Xu¹, ZHOU Xiaofang¹, HAN Jing¹, WANG Di²

(1. Department of Hepatobiliary Pancreas Surgery, 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 101049)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of albumin (ALB) to alkaline phosphatase (ALP) ratio (AAPR) in predicting postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones. **Methods** A total of 136 cases with gallbladder stones who underwent laparoscopic cholecystectomy from June 2022 to April 2023 were selected for this study. The occurrence of postoperative pancreatitis was recorded, and the patients were divided into the occurrence group ($n=21$) and the non-occurrence group ($n=115$) based on whether they developed postoperative pancreatitis. The levels of ALB, ALP, and AAPR were compared between the two groups. The predictive value of ALB, ALP, and AAPR for postoperative pancreatitis in cases with gallbladder stones was evaluated using the ROC curve. The influencing factors of postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones were explored through multivariate logistic regression. **Results** The serum ALP level in the occurrence group was higher than that in the non-occurrence group ($P<0.05$), while the ALB level and AAPR were lower ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC (95% CI) of serum ALB, ALP, and AAPR for predicting postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones were 0.831 (0.786~0.885), 0.765 (0.716~0.819), and 0.904 (0.852~0.954). The specificity was 0.652, 0.565 and 0.870, respectively. The sensitivities were 0.905, 0.905 and 0.857, respectively. Univariate analysis showed that the number of multiple gall-

基金项目:北京市教委项目(KM20201002503)

作者单位:1.首都医科大学附属北京潞河医院肝胆胰脾外科,北京101049

2.首都医科大学附属北京潞河医院医学检验科,北京101049

*通信作者:李艳艳, E-mail:Yanyan602617@163.com

stones, the proportion of stone diameter >1 cm, and the thickness of gallbladder wall ≤ 3 mm in the occurrence group were greater than those in the non-occurrence group, and the serum homocysteine and calcitonin levels in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group on average ($P < 0.05$). Multiple gallbladder stones ($OR = 7.478$, 95% CI : 1.945~28.747), stone diameter ≤ 1 cm ($OR = 4.623$, 95% CI : 1.241~17.222), gallbladder wall thickness ≤ 3 mm ($OR = 5.900$, 95% CI : 1.953~17.822), elevated procalcitonin level ($OR = 8.559$, 95% CI : 2.635~27.798), and AAPR ≤ 0.33 ($OR = 3.136$, 95% CI : 2.010~4.894) were independent risk factors for postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones ($P < 0.05$). **Conclusion** A decreased AAPR is associated with postoperative pancreatitis in patients with gallbladder stones and can be used as a potential biomarker for predicting postoperative pancreatitis in these patients.

[KEY WORDS] Albumin/alkaline phosphatase ratio; Gallbladder stones; Pancreatitis; Prediction

胆囊结石是临床常见的胆道系统疾病,在成年人中尤为普遍,其发病率随着年龄增长而上升^[1]。腹腔镜胆囊切除术因其疼痛轻微、创伤小、恢复快等特点,已成为治疗胆囊结石的首选方法^[2]。但是术后患者可能会遭遇诸如胆管损伤、胰腺炎等并发症,其中胰腺炎较为常见^[3]。胰腺炎不仅加剧患者术后疼痛,延长住院时间,还可能引发胰腺脓肿,对患者生命安全构成威胁^[4]。因此,对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的风险进行早期评估至关重要。白蛋白(albumin, ALB)与碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)比值(albumin to alkaline phosphatase ratio, AAPR)已被证明在预测多种肿瘤及炎症方面具有一定的价值^[5-6]。对此,本研究拟分析AAPR在预测胆囊结石患者术后并发胰腺炎中的临床应用价值,以期临床制定有效的预防和治疗策略提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2022年6月至2023年4月首都医科大学附属北京潞河医院收治的136例行腹腔镜胆囊切除术治疗的胆囊结石患者为研究对象,其中男55例,女81例;年龄42~67(56.20 \pm 7.47)。纳入标准:①影像学检查确诊胆囊结石,且符合相关诊断标准^[7];②于本院行腹腔镜胆囊切除术治疗;③首次接受治疗;④患者或家属签署知情同意书。排除标准:①近期存在腹部手术史;②胰腺炎病史;③患恶性肿瘤;④重要器官功能异常。剔除标准:①手术期间中转开腹;②术后因感染等原因引起胰腺炎;③无法配合本研究。本研究已通过本院伦理委员会的审查与批准。

1.2 方法

1.2.1 血清ALB、ALP水平检测

于术后首日,自患者外周肘静脉采集2 mL血液样本,以3 500 r/min的速率,离心半径10 cm,离心处理10 min,分离血清。采用全自动生化分析仪(济南欧莱博技术有限公司)对分离得到的血清样本进行ALB、ALP含量的定量分析,并据此计算AAPR,计算公式为AAPR=ALB/ALP。所有检测所用试剂盒均购自北京九强生物技术股份有限公司,操作步骤均严格遵照各自的产品说明书执行。

1.2.2 胰腺炎判定及分级

围手术期并发胰腺炎评估参照《急性胰腺炎基层诊疗指南(实践版·2019)》^[8]标准执行,符合以下3项规定中任意

2项即可判定为胰腺炎:①临床症状:急性发作的、持续性的、剧烈的上腹痛,疼痛向背部放射;②实验室指标:血清淀粉酶水平 \geq 正常值上限3倍;③影像学证据:超声、腹部X线平片(DR)或磁共振成像(MRI)显示胰腺形态学改变(包括胰腺肿大、胰周渗出或胰腺坏死)。根据术后有无并发胰腺炎,将患者分为发生组($n=21$)与未发生组($n=115$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)进行描述,行 t 检验;计数资料使用 $[n(\%)]$ 描述,行卡方检验。通过构建受试者工作特征(ROC)曲线评估ALB、ALP以及AAPR对胆囊结石患者术后并发胰腺炎的预测效能。采用多因素Logistic回归分析方法探究影响胆囊结石患者术后并发胰腺炎的因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清ALB、ALP、AAPR比较

发生组血清ALP水平高于未发生组,ALB水平及AAPR低于非发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清ALB、ALP、AAPR比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALB(g/L)	ALP(U/L)	AAPR
发生组	21	30.65 \pm 6.79	110.48 \pm 11.36	0.29 \pm 0.15
未发生组	115	35.95 \pm 8.64	103.78 \pm 11.21	0.36 \pm 0.14
t 值		2.662	2.514	2.084
P 值		0.009	0.013	0.039

2.2 血清ALB、ALP、AAPR对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的预测价值

血清ALB、ALP、AAPR对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的AUC分别为0.831、0.765、0.904。见表2、图1。

表2 血清ALB、ALP、AAPR对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度
ALB	0.831	0.786~0.885	33.3g/L	0.652	0.905
ALP	0.765	0.716~0.819	107.13U/L	0.565	0.905
AAPR	0.904	0.852~0.954	0.33	0.870	0.857

2.3 胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的单因素分析

发生组多发胆囊结石数量、结石直径>1 cm、胆囊壁厚度 ≤ 3 mm所占比例均大于未发生组,血清同型半胱氨酸、降钙素原水平均高于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

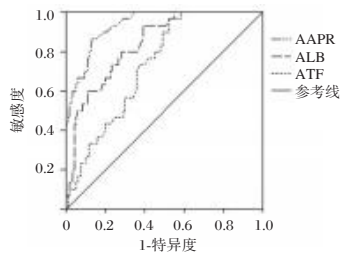


图1 ROC曲线图

表3 胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的单因素分析
[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	分类	发生组 (n=21)	未发生组 (n=115)	t/ χ^2 值	P值
性别	男	8(38.10)	47(40.87)	0.057	0.812
	女	13(61.90)	68(59.13)		
年龄		58.65±7.48	55.74±7.42	1.651	0.101
胆囊大小	正常	11(52.38)	59(51.30)	0.008	0.928
	增大或缩小	10(47.62)	56(48.70)		
胆囊结石数量	单发	6(28.57)	86(74.78)	17.326	<0.001
	多发	15(71.43)	29(25.22)		
结石直径	>1 cm	5(23.81)	75(65.22)	12.570	<0.001
	≤1 cm	16(76.19)	40(34.78)		
胆囊壁厚度	>3 mm	7(33.33)	89(77.40)	16.603	<0.001
	≤3 mm	14(66.67)	26(22.60)		
同型半胱氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)		11.54±2.74	7.23±1.62	9.918	<0.001
降钙素原 (ng/mL)		1.78±0.46	0.53±0.17	22.226	<0.001

2.4 胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的多因素回归分析

以胆囊结石患者切除术后是否并发胰腺炎为因变量(否=0;是=1),将胆囊结石数量、结石直径、胆囊壁厚度、血清同型半胱氨酸水平、降钙素原水平、ALB、ALP、AAPR作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,发现胆囊结石数量多发、结石直径≤1 cm、胆囊壁厚度≤3 mm、降钙素原升高、AAPR≤0.33是患者术后并发胰腺炎的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的多因素分析

变量	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
胆囊结石数	单发=0;多发=1	2.012	0.687	8.577	7.478(1.945~28.747)	0.003
结石直径	>1 cm=0;≤1 cm=1	1.531	0.671	5.206	4.623(1.241~17.222)	0.023
胆囊壁厚度	>3 mm=0;≤3 mm=1	1.775	0.564	9.905	5.900(1.953~17.822)	0.002
降钙素原	以原数值输入	2.147	0.601	12.762	8.559(2.635~27.798)	<0.001
AAPR	>0.33=0;≤0.33=1	1.143	0.227	25.354	3.136(2.010~4.894)	<0.001

的发生密切相关,临床监测 AAPR 有助于评估患者术后状况,以便对高危患者尽早进行临床干预,降低预后不良的风险。

综上所述,AAPR 在评估胆囊结石患者术后并发胰腺炎的风险中展现出一定的预测价值,有望作为预测该并发症的生物标志物。

参考文献

[1] Ramai D, Heaton J, Abomhya A, et al. Adler DG. Frailty Is Independently Associated with Higher Mortality and Readmis-

3 讨论

胆囊结石是肝胆系统常见疾病,其全球患病率呈显著上升趋势。胰腺炎是腹腔镜胆囊切除术后一种常见且严重的并发症,该并发症具有起病急骤、进展迅速及预后不良等特征^[9]。因此,深入探究与胆囊结石患者术后并发胰腺炎相关的生物标志物,以便早期评估患者的术后状况,并采取针对性的个体化预防措施,对于改善患者的预后具有极其重要的意义。

本研究发现,发生组血清 ALB 水平低于非发生组。ALB 在机体中扮演着多重角色,其参与受损细胞的修复过程,能够增强机体的免疫力。此外,ALB 还属于负相急性期蛋白,在危重病情条件下,其合成量与合成速度均呈现下降趋势,因此常被用作评估临床危重症患者机体状态的重要指标^[10]。本研究发现,发生组血清 ALP 水平高于未发生组。ALP 则属于磷酸单酯水解酶家族,广泛分布于人体的各种组织和体液中,能够催化核苷酸、蛋白质等分子的脱磷酸化反应。高炎症状态时,ALP 可出现病理性升高,通过介导蛋白质的去磷酸化过程有效降低细菌脂多糖的活性,从而发挥抗炎作用^[11]。AAPR 作为一种结合 ALB 与 ALP 的新型指标,相较于单一指标,AAPR 展现出更高的特异度和灵敏度,目前已在恶性肿瘤的诊断及预后评估中得到了广泛应用^[12]。本研究发现,发生组 AAPR 比值低于非发生组。既往研究显示^[13-14],炎症反应产生的炎性介质能够干扰 ALB 的合成,进而引起血清 ALB 浓度降低;同时,炎症反应还能刺激机体,使血清 ALP 水平升高。ALB 水平降低与 ALP 水平升高最终表现为 AAPR 比值的降低。作为反映机体炎症、营养状态的复合指标,AAPR 过低预示着患者存在免疫力低下、营养不良及炎症反应^[15]。

本研究 ROC 曲线显示,AAPR 对胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎的预测 AUC(0.904)高于 ALB、ALP 单独预测结果(0.831、0.765)。表明 AAPR 的诊断效能优于单一指标。进一步多因素分析显示,AAPR≤0.33 是患者术后并发胰腺炎的独立危险因素,提示 AAPR 与胆囊结石患者切除术后并发胰腺炎

sions in Patients with Acute Biliary Pancreatitis; A Nationwide Inpatient Study[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(6):2196-2203.
[2] Coletta D, Mascioli F, Balla A, et al. Minilaparoscopic Cholecystectomy Versus Conventional Laparoscopic Cholecystectomy. An Endless Debate[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2021, 31(6): 648-656.
[3] 郭长伟. 早期腹腔镜胆囊切除术治疗胆源性胰腺炎的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(3): 21-25.
[4] Ackermann TG, Cashin PA, Alwan M, et al. The Role of Laparoscopic Cholecystectomy After Severe and/or Necrotic

ILC2、*miR-15b*、KL-6 在早产儿支气管肺发育不良中的变化及意义

马欢欢 李伟娜 何仙 郭秀亚 郗学敏*

[摘要] **目的** 探究外周血2型固有淋巴细胞(ILC2)、微小核糖核酸-15b(*miR-15b*)、涎液化糖链抗原6(KL-6)在早产儿支气管肺发育不良(BPD)中的变化及意义。**方法** 回顾性选取2022年1月至2024年1月保定市妇幼保健院收治的BPD早产儿180例为BPD组。按照BPD早产儿病情严重程度分成轻中度组(134例)、重度组(46例),另选取同期非BPD早产儿103例作为对照组。对比各组外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6水平。通过多变量Logistic回归模型探究早产儿BPD的风险因素;利用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6水平单独及联合检测对早产儿BPD的预测效能。**结果** 对比三组ILC2、*miR-15b*和KL-6水平:重度组>轻中度组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic分析得出,宫内感染、外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6水平是早产儿BPD的危险因素($P<0.05$),而胎龄、出生体重是早产儿BPD的保护因素($P<0.05$);外周血ILC2、*miR-15b*和KL-6以及三者联合检测的ROC曲线面积分别为0.676、0.747、0.759、0.849,联合预测优于单一预测($P<0.05$)。**结论** BPD早产儿的外周血ILC2、*miR-15b*和KL-6呈高表达,三者联合检测对于早产儿BPD具有较高的预测价值。

[关键词] 早产儿;支气管肺发育不良;2型固有淋巴细胞;微小核糖核酸-15b;涎液化糖链抗原6

Alteration and significance of ILC2, *miR-15b* and KL-6 in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

MA Huanhuan, LI Weina, HE Xian, GUO Xiuya, QIE Xuemin*

(Department of Neonatology, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Hebei Province; Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To assess the alterations and implications of peripheral blood inherent lymphocyte kind 2 (ILC2), microRNA-15b (*miR-15b*), and mucosal soluble glycoprotein antigen 6 (KL-6) in bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** 180 preterm infants with BPD were enrolled at Baoding Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to January 2024 and served as the BPD group. The infants were categorized based on the severity of their BPD, with 134 cases classified as mild-moderate and 46 cases as severe. 103 infants without BPD, matched for age and gestational age, were chosen as the control group. The levels of ILC2, *miR-15b*, and KL-6 in the infants' peripheral blood were the dependent variables in this study. The risk factors for BPD in preterm infants were explored using a multivariate logistic regression model. The diagnostic accuracy of peripheral blood ILC2, *miR-15b*, and KL-6 levels individually and combined in preterm infants was assessed using receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. **Results** ILC2, *miR-15b*, and KL-6 concentrations were evaluated across three cohorts: severe group >mild-moderate group >control group, with statistically significant disparities ($P<0.05$). Logistic analysis revealed that intrauterine infections, ILC2, *miR-15b*, and KL-6 concentrations were risk factors for preterm BPD ($P<0.05$), while gestational age and birth weight were protective factors for BPD in preterm infants ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) values for peripheral blood ILC2, *miR-15b*, and KL-6, and the composite of the three, were 0.676, 0.747, 0.759, and 0.849, respectively, and the integrated evaluation showed superiority over the stand-alone prediction ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of ILC2, *miR-15b*, and KL-6 in the peripheral blood of preterm infants with BPD indicated a high predictive capability for preterm BPD.

[KEY WORDS] Preterm infants; Bronchopulmonary dysplasia; Type 2 intrinsic lymphocytes; MicroRNA-15b; Salivary liquefaction glycan chain antigen 6

基金项目:保定市科技计划项目(2341ZF120)

作者单位:河北省保定市妇幼保健院新生儿科,河北,保定071000

*通信作者:郗学敏, E-mail:qxm333666666@126.com

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种主要发生于胎龄小于32周新生儿的慢性肺部病症,其治疗过程复杂,部分患儿会遗留长期的肺功能异常,甚至死亡^[1]。伴随新生儿重症监护技术的稳步发展,超低体重新生儿的生存率提高,然而BPD发病率也随之提高^[2]。因此及时开展新生儿BPD的评估工作,为患儿制定精准、适宜的临床治疗策略,以恢复其肺功能、延长患儿生存时间有着重要意义。2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)主要分布在肺黏膜等人体组织中,在病理状态下,气道遭受外界因素刺激,ILC2会过度活化,通过释放促炎介质来强化Th2免疫反应,导致肺部受损^[3]。报道指出^[4],微小核糖核酸-15b(microRNA-15b, *miR-15b*)能对血管细胞增殖、分化和凋亡阶段进行调控,当*miR-15b*表达量上升会对新生血管与侧支动脉产生阻碍作用。涎液化糖链抗原6(Krebs von den Lungen-6, KL-6)是一种能反映肺间质受损的生物标志物,其在正常肺组织中含量极低,然而一旦发生间质性肺病或肺损伤,其在血浆中的表达量明显上升^[5]。本研究旨在对比BPD早产儿的外周血ILC2、*miR-15b*和KL-6水平,以探讨其在早产儿BPD中的变化及预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年1月至2024年1月保定市妇幼保健院收治的BPD早产儿180例为BPD组。纳入标准:①符合2018年BPD的诊疗准则^[6];②胎龄小于32周;③临床资料完整;④监护人已签署知情同意书。排除标准:①合并免疫介导疾病;②存在心、肝、肾等重大器官病变;③先天性心脏病;④遗传代谢性疾病或染色体异常;⑤先天性发育畸形。另选取同期非BPD早产儿103例作为对照组,本研究已通过河北省保定市妇幼保健院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有新生儿的母亲年龄、性别、胎龄、出生体重、出生方式、产前应用类固醇激素、宫内感染、宫内窘迫、出生1 min阿氏评分(Apgar评分)、肺表面活性物质、枸橼酸咖啡因使用等基本资料。

1.2.2 实验室指标检测

出生7 d后收集新生儿指尖血液1.5 mL,其中0.5 mL用于血常规测试;另1 mL经静置30 min后,使用Fresco™ 21型微量离心机(购自赛默飞世尔科技公司)以4 500 r/min进行离心,离心半径设定为8.2 cm,持续15 min,保留血细胞沉淀与血清。采用Ficoll密度梯度离心法(试剂盒购自天津灏洋公司)从血细胞沉淀中分离外周血单个核细胞,细胞数量为 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 个。提取后按顺序加入PerCP/Cy5-CD45抗体、FITC-Lin抗体、PE-CRTH2抗体、PE/Cy7-CD161抗体与APC-CD127抗体,混匀后于4℃反应30 min, PBS重悬,2 000 r/min离心5 min后去除上清液,再重悬,通过美国BD公司FACSCanto流式机进行测定,以CD45⁺Lin⁻CRTH2⁺CD1

61⁺CD127⁺的细胞鉴定为ILC2,且经FlowJo V10软件进行数据处理。取上面保留的部分血清,通过酶联免疫吸附法对KL-6水平(试剂盒购自武汉赛洛菲公司)进行了定量分析。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U6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-15b*, F为5-TAGCAGCA-CATAATGGTTTGTG-3, R为5-GCGTAGCAGCACATCATGG-3; U6, F为5-CTCGCTTCGGCAGCACA-3, R为5-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3。PCR扩增参数如下:预变性:95℃ 5 min,变性:95℃ 30 s,退火和延伸:95℃ 5 s, 60℃ 30 s,进行40个循环。通过2^{-ΔΔCt}方法计算*miR-15b*相对表达量,每个样品测定4次,取均值。

1.2.3 新生儿分组

采取2018年发布的BPD的判别标准^[6]鉴定早产儿BPD:胎龄低于32周的早产儿在影像学检查发现持续性肺实质病变,并在胎龄36周时,至少持续3 d经吸氧操作以保持动脉血氧饱和度在90%~95%之间。BPD严重程度划分如下:I级属于轻度,II级属于中度,III~III A级属于重度。按照BPD早产儿病情严重程度分成轻中度组(134例)、重度组(46例)。

1.3 统计学方法

选取SPSS 26.0软件进行统计。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较运用单因素方差分析;计数资料以 $n(\%)$ 描述,以 χ^2 比较;多因素使用Logistic回归统计,并采取ROC曲线评估外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6在早产儿BPD的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿支气管肺发育不良的单因素分析

比较各组母亲年龄、性别、出生方式、产前应用类固醇激素、血红蛋白、肺表面活性物质、枸橼酸咖啡因使用,较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。比较各组胎龄、出生体重、宫内感染、宫内窘迫、1 min Apgar评分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对比三组ILC2、*miR-15b*和KL-6水平:重度组>轻中度组>对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 早产儿支气管肺发育不良的多因素分析

把早产儿BPD作为因变量,纳入单因素分析中差异具有统计学意义的变量:胎龄、出生体重、宫内感染、宫内窘迫、1 min Apgar评分,外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6水平为自变量(见表2),进行多因素Logistic分析,发现宫内感染、外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6水平是早产儿BPD的危险因素,而胎龄、出生体重是早产儿BPD的保护因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6对早产儿支气管肺发育不良的预测价值

外周血ILC2、*miR-15b*、KL-6以及3者联合检测早产儿BPD的ROC曲线面积分别为0.676、0.747、0.759、0.849,联合预测优于单一预测($P < 0.05$)。见表3、图1。

表1 早产儿支气管肺发育不良的单因素分析 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

组别	重度组(46例)	轻中度组(134例)	对照组(103例)	F/χ^2 值	P 值
母亲年龄(岁)	30.38±5.14	30.74±4.98	29.51±4.46	1.902	0.151
性别					
男	24(52.17)	73(54.48)	49(47.57)	1.119	0.571
女	22(47.83)	61(45.52)	54(52.43)		
胎龄(周)	28.97±0.93 ^{ab}	30.85±1.06 ^a	31.27±0.89	93.157	<0.001
出生体重(g)	1216.39±172.95 ^{ab}	1370.74±183.18 ^a	1524.51±207.06	44.849	<0.001
出生方式					
顺产	19(41.30)	61(45.52)	44(42.72)	0.327	0.849
剖宫产	27(58.70)	73(54.48)	59(57.28)		
产前应用类固醇激素	32(69.57)	85(63.43)	73(70.88)	1.608	0.448
血红蛋白(g/L)	139.81±12.76	142.59±13.28	144.47±18.39	1.512	0.222
宫内感染(%)	22(47.83)	59(44.03)	2(1.94)	58.839	<0.001
宫内窘迫(%)	9(19.57)	22(16.42)	3(2.91)	13.011	0.002
1 min Apgar(分)					
≥7	14(30.43)	51(38.06)	89(86.41)	67.616	<0.001
<7	32(69.57)	83(61.94)	14(13.59)		
肺表面活性物质应用	37(82.22)	104(77.61)	84(81.55)	0.584	0.747
使用枸橼酸咖啡因	38(82.61)	121(90.30)	89(86.41)	2.093	0.351
ILC2(%)	0.79±0.12 ^{ab}	0.72±0.09 ^a	0.63±0.12	44.793	<0.001
<i>miR-15b</i>	5.14±1.02 ^{ab}	4.25±0.93 ^a	2.06±0.79	253.626	<0.001
KL-6(ng/mL)	94.32±10.54 ^{ab}	85.06±9.10 ^a	69.38±8.54	145.308	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻中度组比较,^b $P<0.05$ 。

表2 早产儿支气管肺发育不良的多因素分析

因素	赋值	β 值	$S.E.$ 值	Wald χ^2	OR值	95% CI	P 值
胎龄	连续变量	-0.915	0.332	7.596	0.401	0.192~1.168	0.006
出生体重	连续变量	-1.084	0.427	6.445	0.338	0.192~1.119	0.011
宫内感染	是=1,否=0	1.157	0.316	13.406	3.180	1.468~9.089	<0.001
宫内窘迫	是=1,否=0	0.273	0.525	0.270	1.314	0.844~4.991	0.603
1 min Apgar评分	≥7分=1,<7分=0	-0.109	0.128	0.725	0.897	0.199~2.049	0.394
ILC2	连续变量	0.863	0.277	9.706	2.370	0.993~6.450	0.002
<i>miR-15b</i>	连续变量	0.472	0.126	14.033	1.603	0.351~3.655	<0.001
KL-6	连续变量	1.058	0.294	12.950	2.881	1.262~8.006	<0.001

表3 外周血 ILC2、*miR-15b*、KL-6对早产儿支气管肺发育不良的预测价值

项目	截断值	AUG	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P 值
ILC2	0.855	0.676	0.578~0.774	0.391	0.955	0.346	<0.001
<i>miR-15b</i>	4.550	0.747	0.664~0.830	0.804	0.619	0.423	<0.001
KL-6	88.50	0.759	0.674~0.844	0.826	0.657	0.483	<0.001
联合检测		0.849	0.782~0.915	0.913	0.679	0.592	<0.001

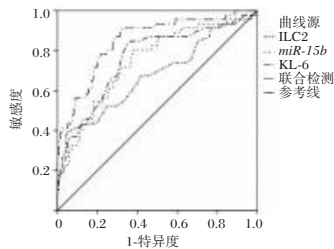


图1 ROC曲线图

3 讨论

当前BPD的致病机理尚未完全明晰。有研究认为^[7], BPD的发生可能与多种因素相关,包括炎症反应、氧化应激反应、微小核糖核酸调控以及转化生长因子- β 信号通路等。

上述机制相互作用,最终诱发“肺发育异常”。亦有报道指出^[8], BPD的形成是多种原因作用的结果,涉及到遗传易感性、相关并发症、产前因素(如生长受限、宫内感染等)、早产儿因发育不成熟需治疗等。BPD早产儿易存在一系列后遗症,包括喂食困难、生长发育滞后、视听缺陷、神经发育延迟、慢性心肺功能异常等方面,尤其是中重度BPD早产儿,其预后情况更为不佳,致死率更高^[9]。故对早产儿BPD发生风险进行及时评估与预测,对制订BPD早产儿的针对性治疗措施具有重大意义。

在新生儿群体,尤其是早产儿中,适应性免疫仍未发育完善,此阶段下先天性免疫发挥着关键作用。近期,研究者发现了一种名为ILC2的先天免疫细胞,其在肺黏膜组织中分布最为广泛,在早期肺发育进程中扮演重要角色^[10]。研究表明^[11], *miR-15b*能参与血管形成的调控过程,当*miR-15b*大量表达时,可靶向抑制血管内皮生长因子的表达,进而阻碍血管形成。KL-6是一种在II型肺泡上皮细胞中特异表达的促炎介质,可阻碍成纤维细胞凋亡,促进肺纤维化程度,适用于评估肺上皮细胞损伤情况^[12]。本研究对比三组ILC2、*miR-15b*和KL-6水平,结果表明:重度组>轻中度组>对照

组。分析可能的机制为:miR-15b作为血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)的上游调控基因,能靶向作用于VEGFR-2的3'非翻译区,阻碍VEGFR-2表达,从而抑制静脉内皮细胞转移与小血管生成,引发早产儿BPD^[13];BPD患儿的肺功能受损,连同支气管、肺泡上皮细胞均遭受损害,加速II型肺上皮细胞增殖与再生,促进KL-6的合成释放^[14]。王倩文等^[15]通过对比BPD早产儿生后不同时间点的ILC2百分率及其相关因子水平的变化,发现BPD组ILC2、IL-33、TSLP和IL-5水平均较非BPD组高,证明BPD早产儿的ILC2与其相关的因子表达上调,可用于早期BPD诊断。

本研究运用了多因素Logistic回归性分析,结果表明宫内感染、外周血ILC2、miR-15b、KL-6水平是早产儿BPD的危险因素,而胎龄、出生体重是早产儿BPD的保护因素。研究发现^[16],新生儿胎龄越小,出生时的体重越低,在肺部发育过程中囊泡、肺泡的阶段越容易被干扰,胎儿心肺等脏器的生长发育显著欠缺,致使肺受损或修复异常,故加大了BPD的发病风险。本研究经ROC分析得出,血清三水平联合检测预测早产儿BPD的AUC值高于ILC2、miR-15b、KL-6各项的单独检测,这一发现指出外周血ILC2、miR-15b、KL-6联合检测在预测早产儿BPD方面的优越性,这对于临床中尽早识别早产儿BPD且开展对应的治疗手段具有重要的临床价值。

综上所述,BPD早产儿外周血中ILC2、miR-15b和KL-6水平异常上升,可作为辅助预测早产儿BPD与BPD严重程度的有效标志物,且三者联合检测对于预测早产儿BPD的发生有着较高的应用价值。

参考文献

- [1] 张茹,徐发林,李文丽,等.早产儿支气管肺发育不良早期风险预测模型的构建[J].中国当代儿科杂志,2021,23(10):994-1001.
- [2] 林晴晴,谭卉晗,吴永芳,等.脐血TGF-β1、Treg细胞数量水平对早产儿支气管肺发育不良的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1052-1055.
- [3] Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, et al. Type 2 immunity in allergic diseases[J]. Cell Mol Immun, 2025, 17(1): 1-32.
- [4] Fan Z, Yuan X, Yuan Y. Circular RNAs in coronary heart disease: From molecular mechanism to promising clinical application[J]. Int J Mol Med, 2024, 55(1): 11.
- [5] Soccio P, Moriondo G, d'Alessandro M, et al. Role of BAL and serum krebs von den Lungen-6 (KL-6) in patients with pulmonary fibrosis[J]. Biomedicines, 2024, 12(2): 269.
- [6] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop[J]. J Pediatr, 2018, 197(1): 300-308.
- [7] Shukla VV, Ambalavanan N. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(7): 690-695.
- [8] Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Paediatr Anaesth, 2022, 32(2): 174-180.
- [9] 朱绿柳,王草源,任义梅,等.胎龄小于32周早产儿发生支气管肺发育不良及病情程度的风险因素[J].贵州医科大学学报,2024,49(9):1392-1398.
- [10] Spits H, Mjösberg J. Heterogeneity of type 2 innate lymphoid cells[J]. Nature Rev Immun, 2022, 22(11): 701-712.
- [11] Gentile AM, Lhamyani S, Mengual Mesa M, et al. A network comprised of miR-15b and miR-29a is involved in vascular endothelial growth factor pathway regulation in thymus adipose tissue from elderly ischemic cardiomyopathy subjects[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14456.
- [12] 丁杰,张冰,邹芙蓉.支气管肺发育不良新生儿肺泡灌洗液KL-6、ET-1、SP-A水平变化及意义[J].山东医药,2024,64(16):86-88.
- [13] Li S, Liang S, Xie S, et al. Investigation of the miRNA-mRNA Regulatory Circuits and Immune Signatures Associated with Bronchopulmonary Dysplasia[J]. J Inflamm Res, 2024, 31(1): 1467-1480.
- [14] 陈蒙蒙,郭静,金娟,等.肺泡表面活性物质联合无创高频振荡通气对早产儿支气管肺发育不良患儿血清KL-6、ET-1、SP-A和TGF-β1水平的影响[J].武汉大学学报(医学版),2021,42(5):797-801.
- [15] 王倩文,朱玥,王秋霞,等.2型固有淋巴细胞及其相关因子在支气管肺发育不良中的变化及意义[J].中国当代儿科杂志,2023,25(2):179-185.
- [16] 单良,李娟,杨荣平.攀西地区呼吸窘迫综合征早产儿并发支气管肺发育不良危险因素研究[J].华南预防医学,2021,47(10):1241-1244+1249.
- [5] Pancreatitis in the Setting of Modern Minimally Invasive Management of Pancreatic Necrosis [J]. Pancreas, 2020, 49(7): 935-940.
- [5] 黄德峰,郭熔哲,张国耀.白蛋白与碱性磷酸酶比值变化对晚期胃癌患者化疗效果及生存的评估作用[J].实用癌症杂志,2024,39(10):1707-1710.
- [6] 李月梅,杨伟钦.血清ALB、β2-MG、ALP在血液透析患者中的表达及与炎症反应的相关性[J].临床医学研究与实践,2025,10(4):41-44.
- [7] 何相宜,施健.中国慢性胆管炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018年)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(6):1231-1236.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等.急性胰腺炎基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2019,18(9):827-831.
- [9] 梁会,王惠梅,杨玮蔚,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板计数与淋巴细胞比值及脂蛋白在急性胰腺炎患者中的检测价值[J].感染、炎症、修复,2024,25(3):226-229.
- [10] 张超,柏祥云,薛风华.AST/ALT、白蛋白与肝癌患者病理特征及TACE治疗预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):930-934.
- [11] 王志星,王卫,舒道坤.醒脑静对脑挫裂伤患者神经功能及炎症因子水平的影响[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(6):51-54.
- [12] 曾令雕,缪辉来.AAPR在肿瘤预后中的作用研究进展[J].临床医学研究与实践,2020,5(14):190-193.
- [13] Deng M, Ng SWY, Cheung ST, et al. Clinical application of Albumin-Bilirubin (ALBI) score: The current status [J]. Surgeon, 2020, 18(3): 178-186.
- [14] Peng X, Wang X, Hua L, et al. Prognostic and Clinical Value of the Systemic Immune-Inflammation Index in Biliary Tract Cancer: A Meta-Analysis [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 6988489.
- [15] Li J, Zuo M, Zhou X, et al. Prognostic Significance of Preoperative Albumin to Alkaline Phosphatase Ratio in Patients with Glioblastoma [J]. J Cancer, 2021, 12(19): 5950-5959.

(上接第2116页)

特应性皮炎患者血清IL-34、IL-35水平及其临床意义

陈祥¹ 李胜² 胡冰清³ 蒋最明¹ 罗文辉⁴ 林慧¹ 唐满玲^{1*}

[摘要] **目的** 了解特应性皮炎(AD)患者血清中白细胞介素34(IL-34)、白细胞介素35(IL-35)水平及其临床意义。**方法** 收集2020年6月至2020年10月于株洲市中心医院皮肤科确诊的60例AD患者血液样本为实验组,收集同期29例健康体检者血液样本为对照组,检测两组样本中IL-34、IL-35、总免疫球蛋白E(tIgE)、特异性免疫球蛋白E(sIgE)及嗜酸性粒细胞水平;分析IL-34、IL-35与AD临床资料间的相关性及对AD的诊断价值。**结果** 对照组相比,实验组IL-34水平显著升高,IL-35水平显著降低,差异有统计学意义($t=12.97, 12.82, P<0.05$);IL-34、IL-35水平在儿童期、青少年与成人期($t=0.95, t=1.03, P$ 均 >0.05)及男、女性AD患者中差异无统计学意义($t=0.35, t=0.43, P$ 均 >0.05);嗜酸性粒细胞水平在两组间差异无统计学意义($t=0.56, P>0.05$);IL-34与IL-35水平之间无显著相关性($r=0.182, P>0.05$);血清IL-34在病情轻度组、中度组、重度组中呈增加趋势,差异有统计学意义($F=10.960, P<0.05$),而IL-35只在重度AD患者中显著降低,差异有统计学意义($F=7.443, P<0.05$);嗜酸性粒细胞水平在各组间差异无统计学意义($F=0.578, P>0.05$)。与 $tIgE\leq 100$ kU/L组、100~200 kU/L组相比,血清IL-34在 $tIgE\geq 200$ kU/L组中显著升高,差异有统计学意义($F=22.49, P<0.05$),而IL-35在三组中差异无统计学意义($F=1.09, P>0.05$)。血清IL-34、IL-35对诊断AD均具有较高AUC值,AUC值分别为0.982、0.981。**结论** 血清IL-34、IL-35表达水平对AD有一定的诊断价值。

[关键词] 特应性皮炎; IL-34; IL-35; IgE; 诊断标志物

Serum levels of IL-34 and IL-35 in patients with atopic dermatitis and its clinical significance

CHEN Xiang¹, LI Sheng², HU Bingqing³, JIANG Zuiming¹, LUO Wenhui¹, LIN Hui¹, TANG Manling^{1*}

(1. Laboratory Medicine Center, 2. Nephrology Department, Zhuzhou Central Hospital, 4. Department of Dermatology, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou, Hunan, China, 412007; 3. The First School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 524023)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the levels of serum interleukin-34 (IL-34) and interleukin-35 (IL-35) in patients with Atopic Dermatitis (AD) and its clinical significance. **Methods** The blood samples of 60 AD patients diagnosed in the Dermatology Department of Zhuzhou Central Hospital from June 2020 to October 2020 were collected as the experimental group. Blood samples from 29 healthy subjects during the same period were collected as the control group. The levels of IL-34, IL-35, total immunoglobulin E (tIgE), specific immunoglobulin E (sIgE) and eosinophils in the two groups were detected. The correlation between IL-34, IL-35, and clinical data of AD patients and the diagnostic value of AD was analyzed. **Results** Compared to the control group, the experimental group showed a significant increase in IL-34 levels significant decrease in IL-35 levels, with statistically significant difference ($t=12.97, 12.82, P<0.05$). There were no significant differences in IL-34 and IL-35 levels in childhood, adolescents and adults ($t=0.95, t=1.03, P$ both >0.05), and in male and female patients with AD ($t=0.35, t=0.43, P$ both >0.05). There was no significant difference in the level of eosinophils between the experimental group and the control group ($t=0.56, P>0.05$). There was no significant correlation between IL-34 and IL-35 levels ($r=0.182, P>0.05$). Serum IL-34 levels increased in patients with mild, moder-

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2023JJ50218)

作者单位:1. 株洲市中心医院检验医学中心,湖南,株洲 412007

2. 株洲市中心医院肾内科,湖南,株洲 412007

3. 广东医科大学第一临床医学院,广东,广州 524023

4. 株洲市中心医院皮肤科,湖南,株洲 412007

*通信作者:唐满玲, E-mail: tangmanl678@126.com

ate and severe AD ($F=10.960$, $P<0.05$), while IL-35 was significantly reduced only in patients with severe AD, showing statistical significance ($F=7.443$, $P<0.05$). There was no statistically significant difference in eosinophil levels among the groups ($F=0.578$, $P>0.05$). In comparison to the group with total IgE levels ≤ 100 kU/L and 100~200 kU/L, the group with total IgE ≥ 200 kU/L had higher serum IL-34 levels, with statistical significance ($F=22.49$, $P<0.05$). However, there was no significant change in IL-35 levels among the three groups ($F=1.09$, $P>0.05$). Both IL-34 and IL-35 showed high AUC values for the diagnosis of AD, with AUC values of 0.982 and 0.981, respectively. **Conclusion** The levels of serum IL-34 and IL-35 expression have a specific diagnostic value for AD.

[KEY WORDS] Atopic dermatitis; Interleukin-34; Interleukin-35; Immunoglobulin E; Diagnostic marker

特应性皮炎 (Atopic Dermatitis, AD) 以 Th1/Th2 细胞分化失衡为基本特征, 由 Th2 型炎症导致的细胞因子分泌异常在 AD 发病中起着重要作用^[1]。目前, 靶向细胞因子的生物制剂对治疗 AD 显示出较好疗效, 为 AD 的治疗提供了新的方向, 然而 AD 的靶向治疗仍处于早期阶段, 仍需要大量研究数据作为支撑^[2]。IL-34、IL-35 是较新发现的细胞因子, IL-34 具有促进单核-巨噬细胞增殖分化的作用, 是潜在的促炎因子, Guttman-Yassky 等^[3-4]发现, IL-34 在儿童 AD 病变皮肤中表达上调, 在犬 AD 血清中其水平增加。IL-35 是 IL-12 家族新成员, 研究表明其具有免疫抑制和抗炎作用^[5], 但也有研究证明其促进炎症发生^[6], IL-35 与 AD 间的关系值得进一步探究, 尤其是与 AD 病情程度等的关系。因此, 本研究通过检测 AD 患者血清 IL-34、IL-35 水平, 分析 IL-34、IL-35 与患者临床资料间的相关性及其临床意义, 为 AD 病情评估和诊疗提供数据支撑。

1 材料方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 6 月至 2020 年 10 月在株洲市中心医院皮肤科确诊的 60 例 AD 患者血清为实验组, 所有患者诊断符合 Williams 标准^[7]; ②有哮喘或过敏性鼻炎 (4 岁以下儿童的一级亲属有特应性疾病史); ③有全身皮肤干燥史④可见的屈侧湿疹; ⑤2 岁前发病)。实验组男性 32 例, 女性 28 例, 平均年龄 (16.6±10.7) 岁。另选取同期在本院体检且无过敏性疾病史, 近期末使用糖皮质激素和免疫抑制剂的 29 名健康者为对照组, 对照组男性 15 名, 女性 14 名, 平均年龄 (19.1±11.2) 岁。两组在一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究利用受试者剩余血液样本, 风险级别为不大于最小风险, 本研究经院伦理委员会批准 (2021161-01), 并获得免除患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清样本收集

两组受试者的血清样本均为当天完成临床检测之后收集, 该标本于 4℃ 条件下, 经 3 500 rpm 离心 10 min, 离心半径为 15 cm, 吸取血清至冻存管, -80℃ 条件下保存用于后续检测。

1.2.2 血清 IL-34、IL-35 水平检测

采用双抗体两步夹心酶联免疫吸附法检测样本中 IL-34、IL-35 水平。IL-34、IL-35 检测试剂盒由上海江莱生物

科技有限公司提供, 详细操作均严格按照说明书执行。

1.2.3 血清 IgE 水平检测

采用德国 Mediviss 公司 Allergy Screen 变应原定量免疫综合组试剂条检测血清 IgE 水平, 详细操作均严格按照说明书执行, 输出的特异性免疫球蛋白 E 结果为定量数据, 总免疫球蛋白 E 结果为三分类数据, 包括 ≤ 100 kU/L、100~200 kU/L、 ≥ 200 kU/L。该试剂盒检测的过敏原包括 8 种常见吸入性过敏原: 户尘螨、猫毛皮屑、狗毛皮屑、蟑螂、桑树、柳、蒿、屋尘; 8 种常见食入性过敏原: 牛奶、牛肉、芒果、腰果、蟹、贝、虾、鸡蛋白。

1.2.4 外周血嗜酸性粒细胞水平检测

两组受试者均空腹状态下抽取 2 mL 抗凝静脉全血, 抗凝剂为 EDTA-2K, 采用日本 Sysmex 公司 XN-2800 全自动血细胞分析仪检测嗜酸性粒细胞水平。

1.2.5 AD 病情严重程度评分及分组

采用欧洲特应性皮炎评分指数 (scoring atopic dermatitis index, SCORAD)^[8] 评估 AD 病情程度, SCORAD 评分小于及等于 24 分为轻度组, SCORAD 评分 25~50 分为中度组, SCORAD 评分 51 分及以上为重度组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行绘图。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验。数据间相关性分析采用 Pearson 检验。受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线采用 Medcalc 15.2.2 软件绘制, 并分析曲线下面积 (Area under the curves, AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组样本 IL-34、IL-35 和嗜酸性粒细胞水平比较

与对照组相比, 实验组 IL-34 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($t=12.97$, $P<0.05$), 而 IL-35 水平显著降低, 差异有统计学意义 ($t=12.82$, $P<0.05$)。IL-34、IL-35 水平在儿童期、青少年与成人期 ($t=0.95$ 、 1.03 , P 均 >0.05) 及男、女性 AD 患者中差异无统计学意义 ($t=0.35$ 、 0.43 , P 均 >0.05)。嗜酸性粒细胞水平在两组间差异无统计学意义 ($t=0.56$, $P>0.05$)。见表 1。

表1 两组 IL-34、IL-35 及嗜酸性粒细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄	IL-34(pg/mL)	IL-35(pg/mL)	嗜酸性粒细胞(10^9 个/mL)
实验组	60	16.6±10.7	1 368±194 ^a	41.4±10.0 ^a	0.26±0.23
儿童期	29	8.3±1.9	1 456±202	38.2±10.4	0.27±0.18
青少年与成人期	31	25.2±9.3	1,387±181	40.1±10.0	0.23±0.20
男性	28	13.3±7.3	1 449±199	39.6±11.6	0.30±0.21
女性	32	17.7±11.3	1 414±197	40.1±9.3	0.24±0.30
对照组	29	19.1±11.2	782±212	70.7±10.3	0.22±0.20

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 AD患者血清IL-34与IL-35水平之间的相关性

采用pearson相关分析检验AD患者血清IL-34与IL-35水平之间的相关性。结果显示,两者并无显著相关性($r=0.182, P>0.05$)。见图1。

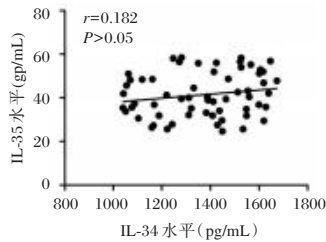


图1 AD患者血清中IL-34与IL-35水平之间的相关性

2.3 三组AD患者IL-34、IL-35和嗜酸性粒细胞水平比较

根据SCORAD评分,将AD患者分为轻度、中度和重度三组。血清IL-34在病情轻度组、中度组、重度组中呈增加趋势,而IL-35只在重度AD患者中显著降低,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。嗜酸性粒细胞水平在各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 三组AD患者IL-34、IL-35和嗜酸性粒细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-34 (pg/mL)	IL-35 (pg/mL)	嗜酸性粒细胞计数 (10^9 个/mL)
轻度组	29	1 296±181	42.35±9.65	0.28±0.20
中度组	20	1 392±204 ^a	44.12±10.31	0.22±0.15
重度组	11	1 513±107 ^a	34.08±7.46 ^{ab}	0.27±0.21
F值		10.960	7.443	0.578
P值		0.004	0.024	0.786

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

2.4 AD患者IL-34、IL-35水平与tIgE相关性分析

60例AD患者中有41例sIgE阳性。将tIgE水平分为 ≥ 200 kU/L, 100~200 kU/L, ≤ 100 kU/L三组,统计分析三组AD患者IL-34、IL-35水平情况。结果显示,总IgE ≥ 200 kU/L组IL-34水平显著高于总IgE 100~200 kU/L和总IgE ≤ 100 kU/L组($F=22.49, P<0.05$),而IL-35在三组AD患者中差异无统计学意义($F=1.09, P>0.05$)。见图2-3。

2.5 外周血IL-34、IL-35水平对AD的诊断价值

IL-34诊断AD的AUC值为0.982,IL-35诊断AD的AUC值为0.981。血清IL-34诊断AD的最佳Cut-off值为1 096 pg/mL,血清IL-35诊断AD的最佳Cut-off值为54.05 pg/mL。见表3、图4。

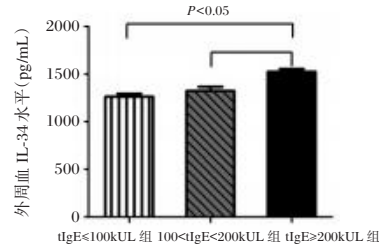


图2 不同tIgE水平AD患者IL-34水平比较

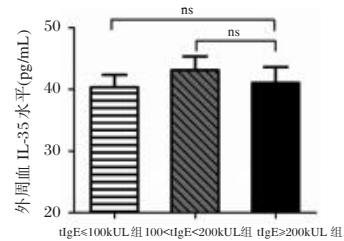


图3 不同tIgE水平AD患者IL-35水平比较

表3 IL-34、IL-35对AD患者的ROC曲线分析

指标	AUC	截断值 (pg/mL)	敏感度 (%)	特异性 (%)	95% CI	约登指数
IL-34	0.982	1 096	86.7	99.5	0.928-0.998	0.867
IL-35	0.981	54.05	85.0	99.4	0.927-0.997	0.850

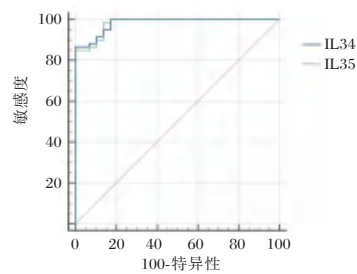


图4 外周血IL-34、IL-35水平对AD的诊断效能

3 讨论

AD是一种慢性炎症性、异质性皮肤疾病,患者体内的免疫因子表达存在差异,对同一治疗方案治疗效果不同,尤其是中度至重度AD患者,使用包括免疫抑制剂和生物制剂在内的系统疗法控制效果不佳。因此,充分了解AD免疫失调的分子机制,基于炎症介质等制定个性化治疗具有重要意义^[9]。

本研究结果显示,IL-34、IL-35是参与AD发病的细胞因子,并具有较好的临床价值。IL-34在AD患者血清中水平

升高,与前人报道 IL-34 在儿童 AD 病变皮肤中表达上调,在犬 AD 血清中水平增加的研究结果一致^[3-4],表明 IL-34 在 AD 中发挥促炎作用。IL-35 在 AD 患者血清中水平降低,表明其是一个抗炎因子,这与 Kiwan 等^[10]的研究结果一致。AD 根据年龄分为婴儿期、儿童期、青年与成人期及老年期,儿童期以 Th2 型炎症为主,成人期以 Th2/Th22 型混合炎症为主^[9],本研究结果显示,IL-34、IL-35 在儿童期、青少年与成人期中差异无统计学意义($P>0.05$),表明 IL-34、IL-35 可能是这两种 AD 类型共同变化的细胞因子,但由于本研究入组 AD 患者数量较少,未纳入婴儿及老年期患者标本,尚需在更多样 AD 人群中验证 IL-34、IL-35 水平。另外,本研究发现 IL-34、IL-35 之间并无显著相关性,这可能与实验样本量不够有关,也可能与 AD 免疫失调后触发负反馈机制有关^[11]。分析与 AD 病情严重程度间的关系是临床价值研究的重要内容,比如 IL-17、IL-31 等细胞因子与 AD 病情具有良好相关性^[12-13]。本研究亦发现 IL-34、IL-35 与 AD 病情严重程度间具有相关性,但仍需加大样本量来进行验证。这些结果初步表明 IL-34、IL-35 不仅参与 AD 发病,而且是潜在预示病情程度的指标。

tIgE 及 sIgE 已作为相关研究^[14]提出的中国 AD 诊断标准之一,且 tIgE 水平与 AD 病情正相关。为此,本研究比较分析了 tIgE 水平与 IL-34、IL-35 间的相关性。结果显示,IL-34 在 tIgE \geq 200 kU/L 时升高更显著,而 IL-35 与 tIgE 无显著相关性。这可能与 AD 有外源性 AD 和内源性 AD 之分,内源性 AD 患者缺乏 sIgE, tIgE 水平正常有关。

临床上,由于 AD 发病模式和临床症状不同,实验室指标 sIgE、tIgE 及嗜酸性细胞也不具有高特异性和灵敏性,容易造成 AD 患者漏诊和误诊^[15]。因此,亟需特异性生物标志物来辅助 AD 诊断。本研究通过绘制 ROC 曲线,评估了 IL-34、IL-35 诊断 AD 的特异性、灵敏性及最佳 Cut-off 值。结果发现,IL-34 诊断 AD 的 AUC 值为 0.982,IL-35 诊断 AD 的 AUC 值为 0.981,特异性均达到近 100%,这可能与样本入组时,选择的病例为典型 AD 患者,并处于急性期有关。当然,本研究收集的临床样本数量有限,尚需扩大样本量进一步验证 IL-34、IL-35 的最佳 Cut-off 值。

综上所述,本文初步探讨了 AD 患者血清 IL-34、IL-35 水平及其临床意义,虽然样本量不大,但入组对象均有典型的临床症状,所以具有一定的代表性和可信度。从本研究结果来看,IL-34、IL-35 均参与 AD 发病,与 AD 病情严重程度由相关性,对诊断 AD 具有较高的 AUC 值,提示 IL-34、IL-35 作为潜在标志物和生物制剂靶点值得进一步研究。

参考文献

- [1] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4130.
- [2] Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, et al. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1053-1065.
- [3] Guttman-Yassky E, Diaz A, Pavel AB, et al. Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(12): 1358-1370.
- [4] Gow DJ, Jackson H, Forsythe P, et al. Measurement of serum Interleukin 34 (IL-34) and correlation with severity and pruritus scores in client-owned dogs with atopic dermatitis [J]. *Vet Dermatol*, 2020, 31(5): 359-e94.
- [5] Xie F, Hu Q, Cai Q, et al. IL-35 Inhibited Th17 Response in Children with Allergic Rhinitis [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2020, 82(1): 47-52.
- [6] Li Y, Yao L, Liu S, et al. Elevated serum IL-35 levels in rheumatoid arthritis are associated with disease activity [J]. *J Investig Med*, 2019, 67(3): 707-710.
- [7] Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working-Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis [J]. *Br J Dermatol*, 1994, 131(3): 383-396.
- [8] Ständer S. Atopic Dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1136-1143.
- [9] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 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.
- [10] Kiwan AH, Mohamed HAK, Hashim OAE, et al. Pro-Inflammatory versus Anti-Inflammatory cytokines in atopic dermatitis patients: A case control study [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(11): 6163-6168.
- [11] Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2131.
- [12] Byeon JH, Yoon W, Ahn SH, et al. Correlation of serum interleukin-31 with pruritus and blood eosinophil markers in children with atopic dermatitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(1): 59-65.
- [13] 王丽丽, 谢明慧, 卢祥婷. Claudin-1 和白细胞介素与特应性皮炎严重程度的相关性 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30(30): 5590-5594.
- [14] Liu P, Zhao Y, Mu ZL, et al. Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(7): 757-762.
- [15] 高莹, 邓维. 儿童特应性皮炎的诊断及鉴别诊断 [J]. *中国医刊*, 2020, 55(10): 1061-1064.

勘误声明

2025年6月第17卷第6期1106页,题目为:《输尿管结石术后尿源性脓毒症患者外周血 IL-17A、PAR 和 SII 表达及其预后价值》,作者单位将“江苏省淮安市第一人民医院”改为“南京医科大学附属淮安第一医院”。

两种剂型亮丙瑞林对中枢性性早熟女童血清LH、FSH及FT4的影响

王云^{1,2} 牟晓艳² 王昭军² 张功³ 王亚³ 闵真立^{1*}

[摘要] **目的** 探讨两种剂型亮丙瑞林对中枢性性早熟女童血清黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及游离甲状腺素(FT4)的影响。**方法** 选取212例在2023年1月至2024年5月由安徽省儿童医院接诊的中枢性性早熟女童为研究对象,按随机数表法分为一个月剂型组(1M)和三个月剂型(3M)组,各106例。1M组每月注射一次亮丙瑞林,3M组每三个月注射一次亮丙瑞林,持续治疗1年,比较两组血清激素水平、青春期发育情况、生长指标、超声生长参数、不良反应发生情况、注射恐惧、年治疗费用情况。**结果** 治疗后,两组LH、FSH、FT4水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间LH、FSH、FT4水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间乳房退化/停滞、阴毛生长增加情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组卵巢容积、乳核面积、最大卵泡直径均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间卵巢容积、乳核面积、最大卵泡直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3M组出现局部硬结的比例低于1M组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组无菌性脓肿、假性脑瘤、阴道出血情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3M组患儿出现注射恐惧及抗拒比例及年治疗费用低于1M组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 两种剂型亮丙瑞林治疗中枢性性早熟疗效相当,三个月剂型更利于长期治疗。

[关键词] 亮丙瑞林;一个月剂型;三个月剂型;黄体生成素;卵泡刺激素;游离甲状腺素4;中枢性性早熟

Effects of two formulations of leuprolide on serum LH, FSH and FT4 in girls with central precocious puberty

WANG Yun^{1,2}, MI Xiaoyan², WANG Zhaojun², ZHANG Gong³, WANG Ya³, MIN Zhenli^{1*}

(1. Medical College of Wuhan University of Science and Technology Wuhan, Hubei, China, 430081; 2. Department of Emergency, 3. Department of Child Health Care, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230051; 4. School of Pharmacy, Medical College, Wuhan University of Science and Technology Wuhan, Hubei, China, 430081)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of two dosage forms of leuprolide on serum luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and free thyroxine (FT4) in girls with central precocious puberty. **Methods** A total of 212 girls diagnosed with central precocious puberty were admitted to Anhui Provincial Children's Hospital from January 2023 to May, 2024 and enrolled in the study. Using the random number table method, they were divided into two groups: a one-month dosage (1M) group and a three-month dosage (3M) group, with 106 cases in each group. The 1M group received monthly injections of leuprolide, while the 3M group received injections once every three months. Both groups underwent treatment for a duration of one year. The study compared the two groups in terms of serum hormone levels, adolescent development, growth indicators, ultrasonic growth parameters, incidence of adverse reactions, fear of injections, and annual treatment costs. **Results** After treatment, the levels of LH, FSH, and FT4 in both groups decreased significantly ($P<0.05$). There were no significant differences in LH, FSH and FT4 levels between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in breast regression/stagnation and pubic hair growth between the two

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b101)

作者单位:1. 武汉科技大学医学院,湖北,武汉 430081

2. 安徽省儿童医院急诊科,安徽,合肥 230051

3. 安徽省儿童医院儿童保健科,安徽,合肥 230051

*通信作者:闵真立, E-mail:1741979382@qq.com

groups ($P>0.05$). After treatment, the ovarian volume, breast nucleus area and maximum follicle diameter in both groups were significantly reduced ($P<0.05$). There were no significant differences in ovarian volume, breast bud area, and maximum follicle diameter between the two groups ($P>0.05$). The incidence of local induration in the 3M group was significantly lower than that in the 1M group ($P<0.05$). There were no significant differences in aseptic absences, pseudotumor cerebri and vaginal bleeding between the two groups ($P>0.05$). Compared to the 1M group, the 3M group had significantly lower levels of injection fear and resistance, as well as a lower annual treatment cost ($P<0.05$). **Conclusion** Both formulations of leuprolide have similar efficacy in treating central precocious puberty. However, the 3-month formulation of leuprolide is more suitable for long-term treatment.

[KEY WORDS] Leuprolide; One-month dosage form; Three-month dosage form; Luteinizing hormone; Follicle stimulating hormone; Free thyroxine; Central precocious puberty

中枢性性早熟是指儿童体内促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing Hormone, GnRH)提前分泌,下丘脑-垂体-性腺轴过早激活,导致女童出现乳房发育、男童出现睾丸增大等性发育迹象^[1-2]。黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)、卵泡刺激素(Follicle-Stimulating Hormone, FSH)是下丘脑-垂体-性腺轴的关键激素,中枢性性早熟患儿下丘脑GnRH分泌机制异常,刺激垂体前叶合成过量LH、FSH, LH、FSH进入血液循环到达性腺,促进生殖系统的生理功能和第二性征发育,导致青春早期特征出现^[3]。游离甲状腺素4(Free Thyroxine, FT4)是甲状腺分泌的重要激素,可调节生长发育等生理过程,甲状腺功能异常被认为是促进中枢性性早熟的因素之一,FT4过量可促进性器官发育亢奋、骨骼过早融合,最终导致成年身高降低^[4]。亮丙瑞林是由日本武田公司研发的一种GnRH类似物,其缓释微球注射剂最早在1989年开始用于治疗中枢性青春早熟症,可直接作用于下丘脑-垂体-性腺轴,使体内性激素水平降低,从而对性激素依赖性疾病产生治疗作用^[5]。明确哪一种剂型更适用于治疗中枢性性早熟,有助于优化临床实践方案,推动个体化和标准化治疗,因此本研究以212例中枢性性早熟女童为研究对象,旨在观察两种剂型亮丙瑞林的治疗效果,并探讨不同剂型对血清LH、FSH及FT4的影响。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选取212例在2023年1月至2024年5月由安徽省儿童医院接诊的中枢性性早熟女童为研究对象,按随机数表法分为1M组和3M组,各106例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

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

	<i>n</i>	骨龄(岁)	病程(月)	年龄(岁)	初潮
1M组	106	9.62±0.73	5.21±1.48	7.34±1.07	67(63.21)
3M组	106	9.48±0.69	5.34±1.17	7.52±1.21	56(52.83)
<i>t/χ²</i> 值		1.435	0.709	1.147	2.343
<i>P</i> 值		0.153	0.479	0.253	0.126

纳入标准:①符合《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》^[6]中的相关标准;②8岁前出现第二性征;③性发育谭纳(Tanner)分期标准^[7]2~3期;④患儿家属对本次研究内

容知情,并签署知情同意书。排除标准:①正在接受其他性早熟治疗;②存在下丘脑-垂体疾病、甲状腺疾病、性腺疾病病史;③外源性性早熟、外周性早熟;④对亮丙瑞林过敏。本研究已经通过安徽省儿童医院医学伦理委员会审核。

1.2 方法

1M组患儿接受注射用醋酸亮丙瑞林微球(国药准字HJ20130661, Takeda Pharmaceutical Company Limited, 规格3.75 mg)治疗。剂量3.75 mg一次,每4周注射一次。持续治疗1年。3M组患儿接受注射用醋酸亮丙瑞林微球(国药准字HJ20150230, Takeda Pharmaceutical Company Limited, 规格11.25 mg)治疗,剂量11.25 mg一次,每12周注射一次。持续治疗1年。

1.3 观察指标

1.3.1 血清激素水平

于治疗前及治疗1年后,使用促凝管收集两组外周静脉血2 mL,静置2 h,提前将离心机预冷至4℃,将转速、离心半径调整为3 000 rpm、10cm,放入血样离心10 min后,取上清液,全自动电化学免疫分析仪检测血清中的LH、FSH、FT4水平。

1.3.2 青春期发育情况

于治疗前及治疗1年后,应用英国儿科医生James Tanner提出的Tanner分期标准评估两组是否出现乳房Tanner分期缩小及阴毛生长增加。其中乳房Tanner分期/阴毛生长Tanner分期的Stage1为仅乳头轻微隆起/无阴毛;Stage2为乳头和乳晕隆起,乳晕增大/阴毛稀疏细软;Stage3为乳房和乳晕进一步增大,轮廓未分离/阴毛浓密、卷曲;Stage4为乳晕和乳头隆起高于乳房/阴毛质地接近成人;Stage5为乳房发育成熟/阴毛覆盖耻骨区域,三角分布。乳房Tanner分期不变则为乳房停滞,分期缩小则为乳房退化;阴毛分期增大则阴毛生长增加。

1.3.3 超声生长参数

于治疗前及治疗后,使用彩色超声诊断仪检测两组卵巢容积、乳核面积、最大卵泡直径。

1.3.4 不良反应发生情况

通过注射前触诊观察是否存在局部硬结、无菌性脓肿,通过神经系统症状筛查确认是否出现假性脑瘤,通过定期门诊随访收集阴道出血不良反应发生情况。

1.3.5 注射恐惧及抗拒、年治疗费用情况

观察并收集两组注射恐惧及抗拒情况,通过医院内部信息系统自动收集两组的年治疗费用。

1.4 统计学处理

使用SPSS 21.0软件对本研究数据进行统计学处理,采用Shapiro-Wilk检验对所有计量资料进行分析,服从正态分布的计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较用配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清激素水平比较

治疗后,两组LH,FSH,FT4水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间LH,FSH,FT4水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 两组青春期发育情况比较

两组间乳房退化/停滞、阴毛生长增加情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 两组血清激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LH(IU/L)		FT4(pmol/L)		FSH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1M组	106	10.74±4.83	1.68±0.31 ^a	21.92±6.75	16.834.27 ^a	13.16±2.87	2.81±0.35 ^a
3M组	106	11.89±4.70	1.63±0.26 ^a	20.84±7.13	15.714.49 ^a	13.39±3.24	2.74±0.41 ^a
t 值		1.757	1.272	1.132	1.861	0.547	1.337
P 值		0.080	0.205	0.259	0.064	0.585	0.183

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组青春期发育情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	乳房退化/停滞	阴毛生长增加
1M组	106	69(65.09)	4(3.77)
3M组	106	74(69.81)	6(5.66)
χ^2 值		0.537	0.420
P 值		0.464	0.517

2.3 两组超声生长参数比较

治疗后,两组卵巢容积、乳核面积、最大卵泡直径均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间卵巢容积、乳核面积、最大卵泡直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组超声生长参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	卵巢容积(cm^3)		乳核面积(cm^2)		最大卵泡直径(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1M组	106	2.85±1.23	1.76±0.62 ^a	9.28±1.07	3.54±0.51 ^a	7.43±2.16	4.24±1.69 ^a
3M组	106	2.72±1.19	1.64±0.71 ^a	9.13±1.04	3.68±0.59 ^a	7.28±2.67	4.57±1.82 ^a
t 值		0.782	1.311	1.035	1.848	0.450	1.368
P 值		0.435	0.191	0.302	0.066	0.653	0.173

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组不良反应发生情况比较

3M组出现局部硬结的比例低于1M组($P<0.05$);两组无菌性脓肿、假性脑瘤、阴道出血情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

2.5 两组注射恐惧及抗拒情况及年治疗费用比较

3M组患儿出现注射恐惧及抗拒比例及年治疗费用低于1M组($P<0.05$)。见表6。

表5 两组不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	局部硬结	无菌性脓肿	假性脑瘤	阴道出血
1M组	106	11(10.38)	2(1.89)	1(0.94)	5(4.72)
3M组	106	3(2.83)	0(0.00)	3(2.83)	4(3.77)
χ^2 值		4.895	0.504	0.255	0.000
P 值		0.027	0.477	0.614	1.000

表6 两组注射恐惧及抗拒情况及年治疗费用比较

组别	n	注射恐惧及抗拒 [$n(\%),(\bar{x}\pm s)$]	年治疗费用(万)
1M组	106	31(29.24)	3.23±0.21
3M组	106	16(15.09)	3.04±0.17
t/χ^2 值		6.151	7.240
P 值		0.013	<0.001

3 讨论

性早熟是一种较为常见的儿科内分泌疾病,发病率为0.01%~0.02%,女童发病率高于男童^[8]。中枢性性早熟的病因包括中枢神经系统结构异常、遗传等先天性因素和中枢神经系统疾病或损伤、肥胖、饮食等后天性因素^[9]。

中枢性性早熟会造成许多负面影响,包括月经初潮提前、骨骼生长成熟加快、最终身高相对较低等,并给患儿带来心理压力、社会适应问题^[10]。寻找科学合适的方案延迟下丘脑-垂体-性腺轴激活,使患儿各项生理指标变化更符合正常发育的节奏,可减轻患儿心理困扰,降低家庭负担和社会压力。

程其会等^[11]研究报道,采用生长激素联合一个月剂型亮丙瑞林治疗后,中枢性性早熟女童性激素水平降低,发育延迟,LH、FSH的差值明显升高。Huang等^[12]通过回顾性研究发现,接受3M亮丙瑞林治疗的特发性中枢性性早熟女童,治疗一年后,患儿血清LH、FSH均明显降低,青春期进展缓慢。本研究结果显示,与治疗前相比,两组LH、FSH、FT4水平均显著下降,但组间LH、FSH、FT4水平比较,差异无统计学意义,提示两种剂型亮丙瑞林用于治疗中枢性性早熟,均可调节性腺的发育和性激素的合成与分泌,且效果相当。亮丙瑞林是一种GnRH激动剂,通过模拟内源性GnRH的作用,通过微球缓慢释放后,可与中枢性性早熟患儿垂体前叶的GnRH受体结合,注射初期会刺激LH和FSH短暂释放,随着微球中的药物持续释放,GnRH受体构象发生改变,垂体细胞表面的GnRH受体数量减少,对GnRH的敏感性降低,LH与FSH的生成与释放被抑制,患儿的卵泡生长、发育停滞,雌激素分泌源头因此被阻断,雌激素水平迅速下降并维持在青春期前水平,进而导致垂体对TRH的敏感性降低,TSH相应将减少,通过下丘脑-垂体-甲状腺轴抑制FT4分泌,避免中枢性性早熟患儿骨骼过早愈合,从而延缓骨龄进展、增加成年身高^[13-14]。两种剂型亮丙瑞林微球缓释剂均以PLGA和PLA为微球的骨架材料,亮丙瑞林分子均匀分布于该乳酸聚合物基质中,并借助微球内部的窄小孔道实现零级释放,不受内环境干扰,在患儿体内可维持相对恒定的血药浓度,避免血药浓度出现大幅波动情况,在注射后,两组体内的亮丙瑞林均可在较长时间内发挥有效作用,在持续抑制下丘脑-垂体-性腺轴释放促性激素、延迟第二性征发育方面具有相似效果,故治疗后,组间LH、FSH、FT4水平无显著性差异。

本研究结果显示,相比一个月剂型,三个月剂型可减少患儿注射恐惧和抗拒情况发生,降低年治疗费用,提示在进行长期治疗时,采用三个月剂型更具有经济优势。1M组年就诊次数多于3M组,频繁的注射会给患儿带来较大的心理压力,对于需要接受长期、规律、持续治疗的中枢性性早熟患儿,采用3M亮丙瑞林,患儿依从性更高,在一定程度上可降低治疗负担^[15]。

综上所述,两种剂型亮丙瑞林治疗中枢性性早熟疗效相当,三个月剂型更便于长期治疗。

参考文献

- [1] 王显敏,陈云鸿,曾钰,等. 醋酸亮丙瑞林对特发性中枢性性早熟女童血清IGF-1、IGFBP-3水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(9): 1613-1617.
- [2] Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(12): 886-896.
- [3] 王秀萍,周珍,雷恩泽,等. 九味楮实方对中枢性性早熟模型大鼠代谢的调节作用[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(9): 2165-2169.
- [4] 金松鹤,陈小飞. 大补阴丸联合促性腺激素释放激素拮抗剂治疗女童性早熟临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(22): 20-23.
- [5] 郭宁子,张伊洁,孙悦,等. 注射用醋酸亮丙瑞林微球杂质控制研究[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(21): 1962-1968.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(1): 16-22.
- [7] Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls[J]. *Arch Dis Child*, 1969, 44(235): 291-303.
- [8] 石星磊. 亮丙瑞林治疗儿童中枢性性早熟的效果分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S1): 52.
- [9] Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, et al. The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(2): 193-221.
- [10] Chotipakornkul N, Onsoi W, Numskulrat N, et al. The utilization of basal luteinizing hormone in combination with the basal luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone ratio as a diagnostic tool for central precocious puberty in girls[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2023, 28(2): 138-143.
- [11] 程其会,杨宇箭,秦学玉,等. 生长激素联合醋酸亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效及安全性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 87-91.
- [12] Huang S, Zhang L, Gao C, et al. Efficacy and safety of leuprorelin 3-month depot(11.25 mg) for idiopathic central precocious puberty treatment of Chinese girls: a single-center retrospective study[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2023, 37(1): 15-20.
- [13] Cheng CW, Fang WF, Tang KT, et al. Possible interplay between estrogen and the BAFF may modify thyroid activity in Graves' disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21350.
- [14] Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(3): 335-344.
- [15] 叶枫,金圣娟,杜彩琪,等. 亮丙瑞林3M剂型在中枢性性早熟治疗中的有效性及安全性研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(23): 1828-1832.

TLR7、IL-17和肺部超声评分与肺部感染患者病情程度的关系

周晔明¹ 郝义伟² 高静文² 沈慧芳^{1*}

[摘要] **目的** 探讨Toll样受体7(TLR7)、白细胞介素-17(IL-17)和肺部超声评分(LUS)与肺部感染患者病情程度的关系。**方法** 纳入2022年4月至2025年3月于南京医科大学第四附属医院诊疗的肺部感染患者108例为病例组并根据临床肺部感染评分分为轻症组($n=65$)和重症组($n=43$),另纳入同期36名健康体检者为对照组。比较各组受试者的TLR7、IL-17、LUS水平和基础临床资料,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对肺部感染严重程度的预测价值。**结果** 病例组TLR7、IL-17、LUS水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);单因素分析显示,重症组肺部感染患者氧合指数($OI\leq 250$ mmHg)比例、呼吸频率 ≥ 30 次/分比例、LUS、TLR7、IL-17水平均高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$);logistic分析显示, $OI\leq 250$ mmHg比例($OR=2.075$)、LUS($OR=2.492$)、TLR7($OR=2.971$)、IL-17($OR=1.212$)水平升高均为重症肺部感染的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线显示,TLR7、IL-17、LUS三者联合预测重症肺部感染的曲线下面积为0.963(95% CI:0.932~0.994),优于单一检测($P<0.05$)。**结论** LUS、TLR7、IL-17水平随着肺部感染患者病情加重而升高,且三者联合检测在病情评估中表现出更高的预测价值。

[关键词] Toll样受体7;白细胞介素-17;肺部超声评分;肺部感染;病情程度

Correlation between TLR7, IL-17, and lung score with disease severity in patients with pulmonary infection

ZHOU Yeming¹, HAO Yiwei², GAO Jingwen², SHEN Huifang^{1*}

(1. Department of Emergency Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University Nanjing, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 2. Taishan Sub-district Community Health Service Center, Jiangbei New Area, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between Toll-like receptor 7 (TLR7), interleukin-17 (IL-17), lung ultrasound score (LUS), and disease severity in patients with pulmonary infection. **Methods** A total of 108 patients diagnosed with pulmonary infections at the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from April 2022 to March 2025 were enrolled as the case group. Based on the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), they were subdivided into a mild group ($n=65$) and a severe group ($n=43$). Additionally, 36 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period were included as the control group. The levels of TLR7, IL-17, and LUS, along with baseline clinical data, were compared among the groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the predictive value of these indicators for the severity of pulmonary infection. **Results** The levels of TLR7, IL-17, and LUS in the case group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Univariate analysis revealed that the severe group had a higher proportion of patients with an oxygenation index ($OI\leq 250$ mmHg), respiratory rate ≥ 30 breaths/min, and elevated LUS, TLR7, and IL-17 levels compared to the mild group ($P<0.05$). Logistic regression analysis identified $OI\leq 250$ mmHg ($OR=2.075$), LUS ($OR=2.492$), TLR7 ($OR=2.971$), and IL-17 ($OR=1.212$) as independent risk factors for severe pulmonary infection ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the combined detection of TLR7, IL-17, and LUS yielded an area under the curve (AUC) of 0.963 (95% CI: 0.932~0.994) for predicting severe pulmonary infection, outperforming individual indicators ($P<0.05$). **Conclusion** Levels of LUS, TLR7, and IL-17 increase as the severity of pulmonary infection worsens. The combined detection of these markers shows predictive value for assessing the disease.

[KEY WORDS] Toll-like receptor 7; Interleukin-17; Lung ultrasound score; Pulmonary infection; Disease severity

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020036)

作者单位:1.南京医科大学第四附属医院急诊医学科,江苏,南京210000

2.南京江北新区泰山街道社区卫生服务中心,江苏,南京210000

*通信作者:沈慧芳, E-mail:s502157883@163.com

肺部感染作为呼吸系统高发疾病,具有进展快、预后差等特点,若未能得到及时有效治疗,可导致肺通气功能受损,进而进展为呼吸衰竭,严重威胁患者生命^[1]。因此,在肺部感染患者发病初期采用可靠、有效的指标对患者病情严重程度进行精确评估具有重要意义。研究表明,炎症级联反应在肺部感染病情发展中占据着重要地位,其中相关细胞因子可能参与肺部感染发生和病情发展^[2]。Toll样受体7(Toll-like receptor 7, *TLR7*)为天然免疫系统中的模式识别受体,可通过识别病原体核酸进而介导机体免疫炎症反应^[3]。白细胞介素-17(Interleukin-17, *IL-17*)主要在CD4⁺T细胞中表达和分泌,可诱导上皮细胞分泌促炎介质,是参与肺部感染的潜在媒介^[4]。此外,随着超声技术发展,肺部超声已逐渐运用于肺部疾病的诊断和监测中。其中肺部超声评分(Lung Ultrasound Score, LUS)是一种半定量评估方式,可有效评估患者肺部通气功能,已运用于呼吸窘迫综合征和急性肺损伤的临床监测中^[5]。本研究通过检测健康人群与轻、重症肺部感染患者 *TLR7*、*IL-17* 及 LUS 的表达水平,以探讨其与患者病情的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2022年4月至2025年3月于南京医科大学第四附属医院诊疗的肺部感染患者108例为病例组。另纳入同期36名健康体检者为对照组。对照组中男女比例为20/16;平均年龄为(59.61±9.22)岁;平均体质指数(Body Mass Index, BMI)为(22.38±2.15)kg/m²。病例组中男女比例为63/45;平均年龄为(60.09±8.72)岁;平均BMI为(22.49±2.07)kg/m²。两组一般资料相比,无统计学差异($P>0.05$)。

纳入标准:①均符合肺部感染的相关指征并经X线检查或痰培养确诊^[6];②年龄>18岁且入组前1周未接受抗感染治疗;③凝血功能正常且临床资料完整。排除标准:①合并过敏性肺炎、恶性肿瘤、间质性肺疾病、肺血管炎等肺部疾病;②合并严重创伤、结缔组织病、免疫缺陷或其他部位感染者;③存在精神疾病或沟通障碍者。本研究已通过南京医科大学第四附属医院伦理委员会审核,伦理编号:AM-2022L032,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 *TLR7*、*IL-17*水平检测

抽取所有入组者空腹静脉血5 mL于两抗凝管中,其中1号管3 mL,2号管2 mL。1号管分离出单个核细胞后,采用TRIzol试剂(日本Takara公司)提取总RNA后进行反转录。检测产物浓度后以实时荧光定量PCR对产物进行扩增,内参为GADPH,采用2^{-ΔΔCt}法计算*TLR7*的相对表达量。引物序列(上海吉玛制药技术有限公司)具体为:*TLR7*上游:5'-CCCCATTCCTTGTGCGCCG-3';下游:5'-ACCATCTGGGGGCACATGCT-3'。*GADPH*上游:5'-TCGTGGAAGGACTCATGACC-3';下游:5'-AGGGATGATGTTCTGGAGAG-3'。

2号管以2 500 rpm离心(半径:20 cm)15 min后,以酶联免疫吸附法及配套试剂(上海纪宁生物科技有限公司)检测血清*IL-17*水平。

1.2.2 LUS检测

采用飞利浦CX50型超声诊断仪对所有受试者进行肺部超声检查,受试者取仰卧位,由同一位高年资医师以低频凸阵探头沿肋间隙进行扫描,采用双肺十二区评分法,根据A、B线状况进行评分^[7]。LUS分数范围为0~36分,分数越高表明肺部通气功能越低。

1.2.3 分组依据及信息收集

将临床肺部感染评分<6分的肺部感染患者分为轻症组($n=65$),>6分的归入重症组($n=43$)^[8]。

以电子病历系统收集两组肺部感染患者年龄、性别、BMI、氧合指数(Oxygenation index, OI)、呼吸频率、合并基础疾病比例及吸烟史。

1.3 统计学方法

以SPSS 23.0处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,行*t*检验;计数资料以*n*(%)表示,行 χ^2 检验。以单因素及多因素Logistic回归分析*TLR7*、*IL-17*和LUS与肺部感染患者病情程度的关系,绘制受试者工作特性曲线(ROC)评估*TLR7*、*IL-17*和LUS对肺部感染患者病情程度的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组*TLR7*、*IL-17*、LUS水平比较

病例组*TLR7*、*IL-17*、LUS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*TLR7*、*IL-17*、LUS水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>TLR7</i> mRNA	<i>IL-17</i> (pg/mL)	LUS(分)
病例组	108	1.32±0.28	63.44±18.79	12.81±3.56
对照组	36	0.97±0.13	20.06±13.51	0.08±0.07
<i>t</i> 值		7.232	12.781	21.404
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肺部感染患者临床资料的单因素分析

单因素分析显示,重症组肺部感染患者氧合指数(OI)≤250 mmHg比例(81.40%)、呼吸频率≥30次/分比例、LUS、*TLR7*、*IL-17*水平均高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 影响肺部感染患者病情的多因素分析

以重症肺部感染为因变量, OI(>250 mmHg=0、≤250 mmHg=1)、呼吸频率(<30次/分=0、≥30次/分=1)、LUS、*TLR7*、*IL-17*(连续变量)作为自变量,行Logistic回归分析。结果显示, OI≤250 mmHg比例、LUS、*TLR7*、*IL-17*水平升高均为重症肺部感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 *TLR7*、*IL-17*、LUS对重症肺部感染的预测价值

ROC曲线显示,*TLR7*、*IL-17*、LUS三者联合预测重症肺部感染的曲线下面积(AUC)为0.963,高于单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表2 肺部感染患者临床资料的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	n	重症组(n=43)	轻症组(n=65)	t/χ^2 值	P值
性别				0.134	0.715
男	63	26(60.47)	37(56.92)		
女	45	17(39.53)	28(43.08)		
OI(mmHg)				5.492	0.018
≤250	74	35(81.40)	39(60.00)		
>250	34	8(18.60)	26(40.00)		
呼吸频率(次/分)				5.286	0.022
≥30	46	22(51.16)	19(29.23)		
<30	52	21(48.84)	46(70.77)		
糖尿病				0.146	0.702
有	28	12(27.91)	16(24.62)		
无	80	31(72.09)	49(75.38)		
高血压				0.200	0.655
有	35	15(34.88)	20(30.77)		
无	73	28(65.12)	45(69.23)		
高脂血症				0.519	0.471
有	31	14(32.56)	17(26.15)		
无	77	29(67.44)	48(73.85)		
吸烟史				2.373	0.124
有	58	27(62.79)	31(47.69)		
无	50	16(37.21)	34(52.31)		
年龄(岁)		61.46±6.42	59.18±5.73	1.923	0.056
BMI(kg/m ²)		22.44±1.35	22.52±1.68	0.261	0.794
LUS(分)		14.77±2.19	11.51±1.83	8.374	<0.001
TLR7 mRNA		1.52±0.26	1.19±0.21	7.264	<0.001
IL-17(pg/mL)		70.47±8.61	58.79±7.30	7.574	<0.001

表3 影响肺部感染患者病情的多因素分析

因素	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
OI	0.730	0.332	4.835	2.075	1.083-3.978	0.028
呼吸频率	0.748	0.411	3.312	2.113	0.944-4.728	0.069
LUS	0.913	0.248	13.553	2.492	1.533-4.051	<0.001
TLR7	1.089	0.355	9.410	2.971	1.482-5.958	0.002
IL-17	0.192	0.056	11.755	1.212	1.086-1.352	0.001

表4 TLR7、IL-17、LUS对重症肺部感染的预测价值

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
TLR7	61.265	0.842	0.767-0.917	93.00	63.70	<0.001
IL-17	1.315	0.860	0.788-0.931	81.40	76.90	<0.001
LUS	12.230	0.879	0.811-0.946	95.30	72.30	<0.001
联合检测		0.963	0.932-0.994	88.40	95.40	<0.001

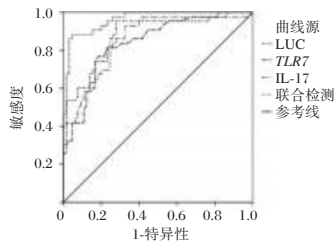


图1 ROC曲线图

3 讨论

肺部感染是指病原微生物侵入至肺实质和/或肺间质所引发的炎症性疾病^[9]。其中病情严重的患者可因系统性炎症反应而累及循环、神经等多个系统,导致多器官功能衰竭

甚至死亡。建立准确、及时的病情分级系统,对于指导个体化治疗方案的选择与改善患者预后具有重要意义。

本研究结果表明,病例组TLR7、IL-17、LUS水平均高于对照组,提示三者与肺部感染病情的发生、发展相关。且多因素分析也表明,LUS、TLR7、IL-17水平升高均为重症肺部感染的独立危险因素,进一步证实了上述指标与肺部感染患者病情密切相关。既往研究表明^[10],肺部感染的病理进程始终伴随炎症反应的失控状态,主要表现为促炎介质的过度释放与抗炎机制的代偿不足。TLR7主要表达于肺泡巨噬细胞内体膜上,在识别病原体后可通过髓样分化因子88依赖通路,招募肿瘤坏死因子受体相关因子6等衔接蛋白进而激活核因子 κ B和丝裂原活化蛋白激酶通路,上调IL-6等促炎因子表达,从而形成正反馈环路,加重肺实变和组织缺氧^[11]。其次,TLR7可通过促进IL-8表达,募集中性粒细胞浸润至肺泡腔,而中性粒细胞可释放弹性蛋白酶等破坏肺泡上皮屏障并增加肺血管通透性,从而引发肺水肿。同时,持续激活的TLR7可促使巨噬细胞持续向M1型极化,在上调IL-12等炎症介质表达的同时抑制M2型巨噬细胞分化,延缓炎症消退,进而加重肺部感染患者病情。Miles等^[12]研究也发现,TLR7缺陷小鼠对流感病毒的吞噬和杀伤能力高于野生型小鼠,可能与肺部自然杀伤细胞活性减弱,Th2信号转导增强相关。此外,TLR7还可促进Th17细胞分化及IL-17分泌,而IL-17可与TLR7协同,进一步增强IL-6等因子表达,从而放大全身炎症反应,加剧患者病情^[13]。同时,IL-17还可通过增强NOD样受体蛋白3炎症小体活性,促进IL-1 β 和IL-18释放,加剧炎症损伤^[14]。此外,IL-17还可直接诱导肺成纤维细胞分泌转化生长因子- β ,驱动肺间质纤维化,降低肺顺应性,加重通气功能障碍。Xie等^[15]研究也表明,抑制IL-17水平可有效减轻脓毒症诱导的急性肺损伤。LUS是一种通过超声影像特征半定量评估肺通气状态的临床工具,具有可重复性强、无辐射等优点,可清晰反映肺部渗出情况。游淑红等^[16]研究指出,在肺间质疾病中LUS的诊断效能与高分辨率电子计算机断层扫描相当。进一步采用ROC曲线分析TLR7、IL-17、LUS水平对肺部感染患者病情程度的预测价值。结果显示,TLR7、IL-17、LUS及三者联合预测重症肺部感染的AUC分别为0.842、0.860、0.879以及0.963,提示TLR7、IL-17、LUS三者联合检测预测重症肺部感染的效能较单一检测更好。此外,本研究还发现OI≤250 mmHg也与重症肺部感染相关,提示临床应及早对肺部感染进行血气分析,预防病情进一步发展。

综上所述,LUS、TLR7、IL-17水平随着肺部感染患者病情加重而升高,且三者病情评估中均表现出一定预测价值。

参考文献

- [1] 王冰洁,杨思璇,施晨倩,等.高血压脑出血患者肺部感染影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(11):1439-1442.
- [2] 高彦军,贾小梅.TLR4、NF- κ B及miR-146a、miR-21预测子宫切除术后患者肺部感染的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(2):291-294+299.

(下转第2135页)

膝关节骨性关节炎患者 AMPK、Sirt1 及 ROS、MDA 水平的临床意义

邵芳 马勇 杨峻 吴振华 岳茂明 乔雷刚*

[摘要] **目的** 研究膝关节骨性关节炎(KOA)患者血清 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)、沉默信息调节因子 1(Sirt1)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)水平的临床意义。**方法** 选择 2023 年 1 月至 2024 年 10 月期间重庆市奉节县人民医院收治的 108 例 KOA 患者作为 KOA 组,另取同期体检且一般资料与 KOA 匹配的 100 名志愿者作为对照组。比较两组血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平的差异;比较轻中度 KOA 患者与重度 KOA 患者血清指标及临床资料的差异;采用 logistic 回归分析 KOA 严重程度的影响因素;采用 ROC 曲线分析血清指标对重度 KOA 的诊断价值。**结果** KOA 组的血清 AMPK、Sirt1 水平低于对照组,ROS、MDA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度 KOA 亚组的血清 AMPK、Sirt1 水平低于轻中度 KOA 亚组,ROS、MDA 水平高于轻中度 KOA 亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 logistic 回归分析显示,血清 AMPK、Sirt1 水平升高是重度 KOA 的保护因素,ROS、MDA 水平升高是重度 KOA 的危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平单独诊断重度 KOA 的 AUC 为 0.731、0.744、0.776、0.762,联合诊断的 AUC 为 0.915,联合诊断的 AUC 高于单独诊断($P<0.05$)。**结论** 随着 KOA 病情加重,血清 AMPK 及 Sirt1 下降、而 ROS 及 MDA 水平上升,四项血清指标对重度 KOA 具有诊断价值。

[关键词] 膝关节骨性关节炎; AMP 依赖的蛋白激酶; 沉默信息调节因子 1; 活性氧; 丙二醛

Clinical significance of AMPK, Sirt1, ROS and MDA levels in patients with osteoarthritis of knee joint

SHAO Fang, MA Yong, YANG Jun, WU Zhenhua, YUE Maoming, QIAO Leigang*

(Department of Orthopedics, Fengjie County People's Hospital, Chongqing, China, 404600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical significance of serum AMP-activated protein kinase (AMPK), silent information regulator 1 (Sirt1), reactive oxygen species (ROS) and malondialdehyde (MDA) levels in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 108 patients with KOA from Fengjie County People's Medical Hospital in Chongqing between January 2023 and October 2024 were selected as the KOA group. Another 100 volunteers, whose general data matched those with KOA during the same period, were chosen as the control group. The serum levels of AMPK, Sirt1, ROS, and MDA were compared between the two groups, and the serum indicators and clinical data of patients with mild to moderate KOA and patients with severe KOA were compared. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the severity of KOA, and ROC curve analysis was used to analyze the diagnostic value of serum indicators for severe KOA. **Results** The levels of serum AMPK and Sirt1 in the KOA group were lower than those in the control group, while the levels of ROS and MDA were higher than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Serum AMPK and Sirt1 levels in the severe KOA subgroup were lower than those in the mild-moderate KOA subgroup, and ROS and MDA levels were higher than those in the mild-moderate KOA subgroup, also with statistical significance ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in other clinical data compared to mild-moderate KOA subgroup ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that increased serum levels of AMPK and Sirt1 were protective factors for severe KOA, while increased serum levels of ROS and MDA were risk factors for severe KOA ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum AMPK, Sirt1, ROS, and MDA levels in diagnosing severe KOA alone were 0.731, 0.744, 0.776, and 0.762, respectively. The AUC of the combined diagnosis was 0.915, significantly higher than that of the diagnosis

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM111)

作者单位:重庆市奉节县人民医院骨科,重庆 404600

*通信作者:乔雷刚, E-mail:13220392846@163.com

alone ($P<0.05$). **Conclusion** With the exacerbation of KOA, serum levels of AMPK and Sirt1 decreased, while levels of ROS and MDA increased. These four serum indicators have diagnostic value for severe KOA.

[KEY WORDS] Knee osteoarthritis; AMP-activated protein kinase; Silent information regulator 1; Reactive oxygen species; Malondialdehyde

膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是老年人群常见的骨关节退行性改变,其临床症状包括关节疼痛、肿胀以及畸形,直接影响老年患者的日常生活。目前临床上轻中度 KOA 的治疗以软骨保护药物、非甾体类药物等保守治疗手段为主,而重度 KOA 的主要治疗手段是关节置换术^[1]。准确评估 KOA 的病情严重程度、深入认识 KOA 病情进展的影响因素对指导治疗具有重要意义。关节软骨细胞变性、骨质增生是 KOA 的主要病理生理特征,参与以上病理生理改变的生物学因素包括炎症反应、氧化应激反应等^[2-3]。AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1(Silent information regulator 1, Sirt1)是细胞内感受能量变化、调控炎症反应及氧化应激反应的重要通路,AMPK 能够激活 Sirt1 并调控能量代谢、减轻组织损伤、抑制炎症及氧化应激反应^[4]。相关的细胞实验显示^[5]:激活 AMPK/Sirt1 能够减轻 KOA 软骨细胞损伤并抑制氧化应激、减少活性氧(Reactive oxygen species, ROS)及丙二醛(Malondialdehyde, MDA)生成。本研究对膝关节骨性关节炎患者 AMPK、Sirt1 及 ROS、MDA 水平的临床意义展开分析,旨在初步认识 AMPK/Sirt1 通路调控氧化应激反应在 KOA 发生及病情进展中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2023 年 1 月至 2024 年 10 月期间重庆市奉节县人民医院收治的 108 例 KOA 患者作为 KOA 组。纳入标准:①符合指南中疾病的诊断标准^[6];②临床资料完整;③均留取血清样本。排除标准:①有膝关节手术病史;②合并骨关节结核、骨肿瘤、骨质疏松等其他骨关节疾病;③使用过糖皮质激素、免疫制剂等药物;④心肝肾功能不全;⑤合并甲状腺疾病、甲状旁腺疾病。另取同期体检且一般资料与 KOA 匹配的 100 名志愿者作为对照组,均无骨关节疾病病史。KOA 组中男性 40 例、女性 68 例,年龄 55~74 岁、平均(62.51±7.85)岁,体质指数(22.19±3.58)kg/m²;对照组中男性 42 例、女性 58 例,年龄 53~73 岁、平均(61.92±7.71)岁,体质指数(22.68±3.85)kg/m²。两组间一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,取得入组患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平检测

入组当天于空腹时采集 KOA 患者的静脉血 3 mL,体检当天于空腹时采集对照组的静脉血 3 mL,按照半径 10 cm、速度 3 000 r/min 离心 10 min,收集血清。采用酶联免疫吸附实验检测 AMPK、Sirt1、MDA 水平。AMPK 试剂盒(货号 JLC6579)、Sirt1 试剂盒(货号 JLC5461)购自上海晶抗生物工程有限公司,MDA 试剂盒(货号 EU2577)武汉菲恩生物科

技有限公司。采用荧光探针实验检测 ROS 水平,ROS 试剂盒(货号 BB-475015)南京峰峰生物医药科技有限公司。

1.2.2 KOA 病情严重程度评估及分组

参照指南^[6]对 KOA 患者进行奎森关节功能评分,根据评分结果判断 KOA 病情严重程度。总分 24 分,得分越高、KOA 病情越严重,1~4 分为轻度 KOA,5~10 分为中度 KOA,超过 10 分为重度 KOA。将轻度和中度 KOA 患者作为轻中度 KOA 亚组,将重度 KOA 患者作为重度 KOA 亚组。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 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;采用 logistic 回归分析 KOA 严重程度的影响因素;采用 ROC 曲线及曲线下面积(AUC)描述和分析血清指标对 KOA 严重程度的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KOA 组与对照组血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平的比较

KOA 组的血清 AMPK、Sirt1 水平低于对照组,ROS、MDA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 KOA 组与对照组血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AMPK ($\mu\text{g/L}$)	Sirt1 ($\mu\text{g/L}$)	ROS (mmol/L)	MDA (mmol/L)
KOA 组	108	17.69±2.62	14.61±2.05	7.62±0.98	101.51±15.29
对照组	100	21.33±3.28	20.98±3.35	5.41±0.75	85.42±12.44
<i>t</i> 值		8.874	16.676	18.158	8.286
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 轻中度 KOA 亚组与重度 KOA 亚组血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平的比较

将 KOA 组中轻度和中度 KOA 患者作为轻中度 KOA 亚组,共 70 例,将重度 KOA 患者作为重度 KOA 亚组,共 38 例。重度 KOA 亚组的血清 AMPK、Sirt1 水平低于轻中度 KOA 亚组,ROS、MDA 水平高于轻中度 KOA 亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 轻中度 KOA 亚组与重度 KOA 亚组临床资料的比较

轻中度 KOA 亚组与重度 KOA 亚组间年龄、性别、体质指数、病程以及高血压患病率、糖尿病患病率、冠心病患病率的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 影响 KOA 严重程度的多因素 logistic 回归分析

采用多因素 logistic 回归分析分析 KOA 严重程度的影响因素,将血清 AMPK、Sirt1、ROS、MDA 水平的实测值作为

表2 轻中度KOA亚组与重度KOA亚组血清AMPK、Sirt1、ROS、MDA水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

KOA严重程度	n	AMPK ($\mu\text{g/L}$)	Sirt1 ($\mu\text{g/L}$)	ROS (mmol/L)	MDA (mmol/L)
轻中度KOA亚组	70	18.62 \pm 3.14	16.88 \pm 2.35	6.75 \pm 0.86	93.52 \pm 13.27
重度KOA亚组	38	15.98 \pm 3.09	10.43 \pm 2.78	9.22 \pm 1.10	116.23 \pm 16.89
t值		4.196	12.761	12.894	7.701
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 轻中度KOA亚组与重度KOA亚组临床资料的比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

KOA严重程度	n	年龄	性别		体质量指数(kg/m ²)	病程(年)	高血压	糖尿病	冠心病
			男	女					
轻中度KOA亚组	70	62.11 \pm 8.32	24(34.29)	46(65.71)	22.37 \pm 3.38	3.26 \pm 0.54	31(44.29)	13(18.57)	7(10)
重度KOA亚组	38	63.28 \pm 9.41	16(42.11)	22(57.89)	21.86 \pm 4.47	3.42 \pm 0.66	20(52.63)	6(15.79)	5(13.16)
t/ χ^2 值		0.666	0.646		0.667	1.358	0.688	0.131	0.249
P值		0.507	0.422		0.506	0.177	0.407	0.717	0.618

表4 KOA严重程度影响因素的logistic回归分析

变量	β 值	SE值	OR值	95% CI	Wald χ^2 值	P值
AMPK	-0.352	0.074	0.703	0.552~0.894	7.568	<0.001
Sirt1	-0.221	0.052	0.802	0.723~0.875	8.791	<0.001
ROS	0.195	0.049	1.215	1.029~1.945	6.035	0.008
MDA	0.288	0.066	1.334	1.151~1.756	6.588	0.006

表5 血清AMPK、Sirt1、ROS、MDA水平诊断重度KOA的ROC曲线分析

诊断指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
AMPK	0.731	0.626~0.837	76.47	65.79	<0.001
Sirt1	0.744	0.653~0.835	62.82	76.32	<0.001
ROS	0.776	0.683~0.869	69.23	76.32	<0.001
MDA	0.762	0.670~0.853	69.23	73.68	<0.001
联合诊断	0.915	0.858~0.972	80.88	89.47	<0.001

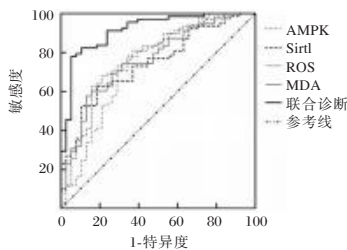


图1 ROC曲线图

3 讨论

KOA引起的关节疼痛直接影响患者日常生活,随着病情由轻中度KOA进展至重度KOA时,患者会出现关节畸形、肢体功能障碍,具有较高的致残率。现代生物医学研究认为,炎症反应、氧化应激反应过度激活是导致KOA发生以及病情加重的重要生物学因素。因此,研究炎症标志物、氧化应激标志物以及相关的信号通路有助于认识KOA的分子机制、发现KOA病情加重的预测分子,有助于对KOA进行早期干预并改善关节功能、降低致残率。

AMPK是细胞内的能量感受器,生理状态下AMPK的正常表达有助于维持细胞能量平衡、调控细胞各项生命活

自变量,将KOA严重程度作为因变量(轻中度KOA=0、重度KOA=1),结果显示:血清AMPK、Sirt1水平升高是重度KOA的保护因素,ROS、MDA水平升高是重度KOA的危险因素($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清AMPK、Sirt1、ROS、MDA水平对重度KOA的诊断效能

血清AMPK、Sirt1、ROS、MDA单独诊断重度KOA的AUC为0.731、0.744、0.776、0.762,联合诊断重度KOA的AUC为0.915,联合诊断的AUC高于单独诊断($P<0.05$)。见表5、图1。

在衰老、感染、应激等因素的作用下AMPK表达下降,进而引起组织发生退行性改变或损伤^[7-8]。Sirt1是受到AMPK调控的下游蛋白,该蛋白能够调控核因子- κ B、NADPH氧化酶的表达并发挥抗炎、抗氧化作用^[9]。在多种疾病模型中,AMPK表达下降会导致Sirt1表达下降,进而削弱Sirt1的抗炎及抗氧化等活性并导致组织损伤加重^[10-11]。相关的动物实验结果显示^[12]:AMPK及Sirt1的表达水平在KOA的动物模型中均显著下降,上调两种蛋白的表达能够对KOA的病理损伤具有改善作用。本研究结果显示:KOA患者血清中两种蛋白的水平与对照组比较均呈下降趋势,与KOA动物模型中AMPK及Sirt1表达下降的动物实验研究结果相似^[12]。进一步亚组分析的结果显示:重度KOA患者的血清AMPK及Sirt1水平较轻度KOA患者下降。分析可能原因是,AMPK及Sirt1的减少导致抗炎及抗氧化作用减弱,进而引起关节软骨损伤加重并使病情由轻中度发展至重度。

王政臻等^[5]对AMPK/Sirt1通路在KOA中的作用展开动物实验,结果显示该通路通过调控关节软骨细胞的氧化应激反应参与KOA的发生发展,含药血清干预通过激活AMPK/Sirt1通路使KOA软骨细胞的氧化应激反应减弱,进而减轻细胞损伤、降低细胞凋亡。氧化应激是目前受到广泛认可的KOA相关生物学因素。ROS生成过多会引起氧化应激,同时与脂质发生过氧化反应并导致细胞结构损害、生成产物MDA^[13]。相关临床研究资料显示^[14]:通过治疗手段减少MDA生成能够改善KOA患者的关节疼痛及关节功能。本研究的检测结果显示:KOA患者血清中ROS和MDA的水平与对照组比较均呈升高趋势,且重度KOA患者的上述血清ROS和MDA升高趋势较轻度KOA患者更为显著。以上结果提示KOA患者存在ROS和MDA升高现象且这一变化与KOA病情加重有关,可能原因是关节软骨发生氧化应激损伤、产生ROS和MDA的同时伴随病情由轻中度发展至重度。

徐刚等^[15]的研究结果显示:年龄、性别、体质量指数等临床资料与KOA的严重程度不相关。本研究的结果显示:不同严重程度的KOA患者各项临床资料比较无差异,与徐刚等^[15]的研究结果相似,提示常规临床资料可能不影响KOA的病情加重。在logistic回归模型中,分析各项血清指标与KOA病情严重程度的关系可知:血清AMPK/Sirt1水平升高是重度KOA的保护因素,ROS、MDA水平升高是重度KOA的危险因素。ROC曲线分析可知:四项血清指标对重度KOA具有诊断价值且联合诊断具有更好的诊断效能。

综上所述,随着KOA病情加重,血清AMPK及Sirt1下降、而ROS及MDA水平上升,四项血清指标对重度KOA具有诊断价值。

参考文献

- [1] Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2619.
- [2] Yang X, Wang J, Wei C, et al. Association between ethylene oxide exposure and osteoarthritis risk mediated by oxidative stress: evidence from NHANES 2013-2020 [J]. *Med Gas Res*, 2025, 15(2): 348-355.
- [3] Aydin M, Alp Avci G, Yilmaz UI, et al. Evaluation of Oxidative Stress and Cellular Immunity in Grades III-IV Knee Osteoarthritis [J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2024, 12(12):840-845.
- [4] Zhao YS, Shi YK, Li KF, et al. Dexmedetomidine Regulates Macrophage Phenotype Remodeling Through AMPK/SIRT1 to Alleviate Inflammatory Mediators and Lung Injury [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(1): e70108.
- [5] 王政臻, 黄俊卿, 杨彬, 等. 基于AMPK/Sirt1信号通路探讨身痛逐瘀汤含药血清对膝骨性关节炎大鼠软骨细胞的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16): 33-42.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [7] Liu M, Wei X, Zheng Z, et al. AMPK activation eliminates senescent cells in diabetic wound by inducing NCOA4 mediated ferritinophagy [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):63.
- [8] Gao Y, Liu J, Li K, et al. Metformin Alleviates Sepsis-Associated Myocardial Injury by Enhancing AMP-Activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway-Mediated Autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 82(4):308-317.
- [9] Lu Z, Wang H, Ishfaq M, et al. Quercetin and AMPK: A Dynamic Duo in Alleviating MG-Induced Inflammation via the AMPK/SIRT1/NF-kappaB Pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(21):7388.
- [10] Rahmani S, Roohbakhsh A, Pourbarkhordar V, et al. The Cardiovascular Protective Function of Natural Compounds Through AMPK/SIRT1/PGC-1alpha Signaling Pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(12):9998-10009.
- [11] Meng Z, Li M, Wang X, et al. Inula britannica ameliorates alcohol-induced liver injury by modulating SIRT1-AMPK/Nrf2/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 667-678.
- [12] Zhou H, Zou L, Ren H, et al. Cathelicidin-BF regulates the AMPK/SIRT1/NF-kappaB pathway to ameliorate murine osteoarthritis: In vitro and in vivo studie [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 15(134): 112201.
- [13] Erten F, Ozdemir O, Tokmak M, et al. Novel formulations ameliorate osteoarthritis in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(10):7896-7912.
- [14] 史丽璞, 王旭, 郇稳. 医用臭氧对膝骨关节炎患者疼痛程度、关节功能及血清NO、SOD、MDA的影响[J]. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(2): 11-14.
- [15] 徐刚, 吴丽, 张效金, 等. NLRP3、Caspase-1与IL-1 β 水平表达在原发性膝骨性关节炎中的临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9): 1734-1737+1746.

(上接第2131页)

- [3] 王建叔, 王君灵, 张慧云, 等. 过敏原可诱导气道过敏性疾病患者血液中中性粒细胞TLR7表达上调[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(9):1919-1924.
- [4] Luo Y, Li C, Zhou Z, et al. Biological functions of IL-17-producing cells in mycoplasma respiratory infection [J]. *Immunology*, 2021, 164(2):223-230.
- [5] 杨汶铭, 赵红敏, 郑旭, 等. 肺脏超声表现及评分在新生儿呼吸窘迫综合征中的临床应用[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2024, 30(4):507-511.
- [6] 葛均波, 王辰, 王建安. *内科学* [M]. 10版. 北京:人民卫生出版社, 2024.
- [7] Haaksma ME, Smit JM, Heldeweg MLA, et al. Extended Lung Ultrasound to Differentiate Between Pneumonia and Atelectasis in Critically Ill Patients: A Diagnostic Accuracy Study [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5):750-759.
- [8] 祝丽娜, 刘晓华, 董征, 等. 肺部超声评分联合血清sFlt-1、sIL-2R、sTREM-1对肺部感染儿童病情严重程度的评估价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(21):3356-3360.
- [9] 田现伟, 张学平, 李医博, 等. CHD合并心衰患者肺部感染的发生率、病原菌分布特征及影响因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(5):656-660.
- [10] 王势震, 蒋雪莹, 刘京松, 等. 胸腔镜肺癌根治术后肺部感染病原菌及miR-1323/IL-6、IL-23/IL-17表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35(8):1163-1167.
- [11] Huang H, Zhu J, Gu L, et al. TLR7 Mediates Acute Respiratory Distress Syndrome in Sepsis by Sensing Extracellular miR-146a [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 67(3):375-388.
- [12] Miles MA, Liang S, Liang F, et al. TLR7 Promotes Acute Inflammatory-Driven Lung Dysfunction in Influenza-Infected Mice but Prevents Late Airway Hyperresponsiveness [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24):13699.
- [13] 黄岳, 陶磊, 宋建康, 等. 髋部骨折术后新发肺部感染病原菌及外周血TLR7/IL-23/IL-17信号通路表达[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(13):2012-2016.
- [14] Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, et al. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(14):2132.
- [15] Xie B, Wang M, Zhang X, et al. Gut-derived memory $\gamma\delta$ T17 cells exacerbate sepsis-induced acute lung injury in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):6737.
- [16] 游淑红, 彭贵平, 陶荣. 肺超声与HRCT对间质性肺病诊断效能的对照研究[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(2):397-402.

外周血 PLR 联合 MNC/LEU 比值、LDH/ADA 比值检测对结核性胸腔积液的诊断价值

佳莉娟^{1*} 王慧娟¹ 朱娜² 方亚琼¹ 张环环¹

[摘要] 目的 探讨外周血血小板/淋巴细胞比值(PLR)联合单核细胞/白细胞比值(MNC/LEU)及乳酸脱氢酶/腺苷脱氨酶比值(LDH/ADA)在结核性胸腔积液(TPE)诊断中的临床价值。方法 选取2016年12月至2022年12月河南科技大学第一附属医院收治的102例TPE患者(TPE组),并选取同期102例非结核性胸腔积液(NTPE)患者作为对照(NTPE组)。检测并比较两组患者外周血PLR、胸腔积液MNC/LEU和LDH/ADA比值,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对TPE的诊断价值,并评估PLR联合胸腔积液MNC/LEU比值及LDH/ADA比值在TPE诊断中的效能。结果 两组的性别、胸腔积液位置、血红蛋白和胸腔积液蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。TPE组患者年龄和LDH/ADA比值较NTPE组低,外周血PLR和MNC/LEU比值较NTPE组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,高水平外周血PLR、高MNC/LEU比值和低LDH/ADA比值均为TPE发生的影响因素($P<0.05$)。ROC结果显示:外周血PLR、MNC/LEU、LDH/ADA及其联合检测对TPE的诊断ROC下曲线面积(AUC)为0.862、0.762、0.8345和0.921,外周血PLR预测敏感度为77.45%,特异度为90.20%,MNC/LEU预测敏感度为62.50%,特异度为83.33%,LDH/ADA预测敏感度为93.14%,特异度为77.54%,联合检测预测敏感度为83.33%,特异度为94.12%,具有较高预测效能。结论 外周血PLR联合胸腔积液MNC/LEU比值及LDH/ADA比值可作为TPE的辅助诊断指标,联合检测有助于提高TPE的诊断准确性。

[关键词] 结核性胸腔积液;血小板/淋巴细胞比值;单核细胞/白细胞比值;乳酸脱氢酶/腺苷脱氨酶比值

Diagnostic value of peripheral blood PLR combined with MNC/LEU and LDH/ADA in tuberculous pleural effusion

JIA Lijuan^{1*}, WANG Huijuan¹, ZHU Na², FANG Yaqiong¹, ZHANG Huanhuan¹

(1. Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China, 471000; 2. Department of Gastroenterology, Luoyang Jinghua Hospital, Luoyang, Henan, China, 471000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore clinical diagnostic value of peripheral blood platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) combined with mononuclear cell-to-leukocyte ratio (MNC/LEU) and lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio (LDH/ADA) in tuberculous pleural effusion (TPE). **Methods** A total of 102 patients with TPE and 102 patients with non-tuberculous pleural effusion (NTPE) were enrolled in the study at the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology between December 2016 and December 2022. The patients were divided into the TPE group and non-TPE group. Peripheral blood PLR, MNC/LEU and LDH/ADA in pleural effusion were compared between the two groups. The diagnostic value of these three indexes in TPE was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves, and the diagnostic efficiency of combined detection in TPE was evaluated. **Results** There was no significant difference in gender, pleural effusion site, hemoglobin or pleural effusion protein between the two groups ($P>0.05$). The age and LDH/ADA levels in the TPE group were lower than those in the NTPE group, while peripheral blood PLR and MNC/LEU were higher in the TPE group than those in the NTPE group ($P<0.05$). Logistic regression analysis results indicated that high peripheral blood PLR, high MNC/LEU and low LDH/ADA were influencing factors of TPE ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) values for peripheral blood PLR, MNC/LEU, LDH/ADA, and combined detection in the diagnosis of TPE were 0.862, 0.762,

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230472)

作者单位:1.河南科技大学第一附属医院感染科,河南,洛阳 471000

2.洛阳市景华医院消化内科,河南,洛阳 471000

*通信作者:佳莉娟, E-mail:15838538065@163.com

0.8345 and 0.921, respectively. The predictive sensitivity and specificity of peripheral blood PLR were 77.45% and 90.20%. For MNC/LEU, the predictive sensitivity and specificity were 62.50% and 83.33%. LDH/ADA had a predictive sensitivity and specificity of 93.14% and 77.54%. The combined detection had a predictive sensitivity and specificity of 83.33% and 94.12%, showing high predictive efficiency. **Conclusion** Peripheral blood PLR, MNC/LEU, and LDH/ADA levels in pleural effusion can be used as auxiliary diagnostic markers for TPE. Combining these tests can help enhance the accuracy of TPE diagnosis.

[KEY WORDS] Tuberculous pleural effusion; Platelet-to-lymphocyte ratio; Mononuclear cell-to-leukocyte ratio; Lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio

结核性胸腔积液(Tuberculous Pleural Effusion, TPE)是结核性胸膜炎的常见表现,其诊断仍面临一定挑战^[1]。传统的诊断方法包括结核分枝杆菌培养、胸膜活检及影像学检查,但由于结核分枝杆菌培养周期长、阳性率低,组织学检查侵入性较强,临床上亟需寻找快速、准确且微创的诊断方法^[2-3]。近年来,血液和胸腔积液的生物标志物检测在TPE诊断中的价值受到广泛关注^[4]。其中,血小板/淋巴细胞比值(Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR)可反映机体的炎症及免疫状态,在多种感染性和炎症性疾病中具有一定的诊断及预后评估价值^[5]。胸腔积液单核细胞/白细胞比值(Mononuclear Cell-to-Leukocyte Ratio, MNC/LEU)可提示胸腔积液的炎症细胞成分变化^[6],与TPE的发生密切相关^[7]。此外,乳酸脱氢酶/腺苷脱氨酶比值(Lactate Dehydrogenase/ Adenosine Deaminase, LDH/ADA)作为反映组织损伤和细胞代谢的指标,近年来在鉴别结核性和非结核性胸腔积液中也显示出一定的临床价值^[8]。本研究拟探讨外周血PLR联合胸腔积液MNC/LEU比值及LDH/ADA比值检测在TPE诊断中的临床价值,以期为TPE的早期诊断提供新的辅助判断指标,提高临床诊断的准确性,研究内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年12月至2022年12月河南科技大学第一附属医院收治的102例TPE患者(TPE组),并选取同期102例非结核性胸腔积液(NTPE,包括恶性胸腔积液和肺炎伴胸腔积液)患者作为对照(NTPE组)。纳入标准:①研究中204例胸腔积液患者符合文献^[9]中的诊断标准,并通过胸水脱落细胞学进行病理学检查,确定胸腔积液类型;②患者年龄>18岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理准则和要求。排除标准:①合并肺部恶性肿瘤、肺炎、脓胸等其他可能引起胸腔积液的疾病;②近期使用可能影响研究指标的药物,如糖皮质激素、免疫抑制剂等;③患者临床资料不全;④妊娠或哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会通过,患者及家属了解研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集两组患者的一般资料,包括年龄、性别、胸腔积液位置、白细胞、血红蛋白、胸腔积液蛋白。

1.2.2 外周血PLR值计算

患者入院后采集肘静脉血2 mL于EDTA抗凝真空管,充分混匀后使用全自动血液分析仪(希森美康XN-9000,日

本)进行血常规检测。采用流式细胞术结合荧光染色法,配套使用原厂检测试剂(批号:2023XC-01),自动分析血小板(Platelets, PLT)和淋巴细胞绝对值(Lymphocyte Absolute Count, LYM),通过计算PLT/LYM比值获得外周血PLR值。

1.2.3 胸腔积液MNC/LEU、胸腔积液LDH/ADA计算

患者均于入院后行胸腔穿刺抽取10 mL胸腔积液,立即分装至EDTA抗凝管,轻柔混匀后送检。细胞总数采用改良牛鲍计数板人工计数法测定。单个核细胞(Mononuclear Cells, MNC)比例通过离心后取沉淀涂片,瑞氏-吉姆萨染色(贝索生物技术有限公司,批号:BS202305)后在光学显微镜下分类计数200个细胞,计算MNC(淋巴细胞+单核细胞)占比,最终以MNC/LEU比值表示。LDH采用速率法,ADA采用Giusti改良比色法,均使用全自动生化分析仪(罗氏Cobas c501,瑞士)检测,配套试剂分别为罗氏LDH液体试剂(批号:07046222)和贝索ADA检测试剂盒(批号:BS202306)。仪器自动计算LDH与ADA的浓度比值。白细胞、血红蛋白通过上述血液分析仪同步获取,胸腔积液蛋白采用双缩脲法,使用同一生化分析仪及罗氏总蛋白试剂(批号:07046190)完成检测,所有操作均严格遵循试剂说明书及实验室标准操作规程。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析影响TPE发生的因素;采用ROC分析外周血PLR、MNC/LEU、LDH/ADA及其联合检测对TPE的诊断效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和实验室指标比较

两组的性别、胸腔积液位置、血红蛋白和胸腔积液蛋白水平表,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TPE组患者年龄和LDH/ADA比值较NTPE组低,外周血PLR和MNC/LEU比值较NTPE组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 影响TPE的多因素Logistic回归分析

将患者胸腔积液类型作为因变量(TPE=1, NTPE=0),将表1中有差异的因素纳入回归模型中,患者年龄、白细胞、外周血PLR、MNC/LEU和LDH/ADA比值均为连续变量。Logistic回归分析结果显示,高水平外周血PLR、高MNC/LEU比值和低LDH/ADA比值均为TPE发生的影响因素($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组一般资料和实验室指标比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	TPE组 (n=102)	NTPE组 (n=102)	χ^2 值	P值
性别			0.850	0.357
男	75(73.53)	69(67.65)		
女	27(26.47)	33(32.35)		
年龄(岁)	47.15±2.61	63.58±3.07	41.180	<0.001
胸腔积液位置 n(%)			6.008	0.738
左侧	42(41.18)	38(37.25)		
右侧	59(57.84)	62(60.78)		
双侧	1(0.98)	2(1.96)		
白细胞($\times 10^9/L$)	6.59±1.32	8.86±1.45	11.692	<0.001
血红蛋白(g/L)	130.21±19.54	128.36±20.14	0.666	0.506
胸腔积液蛋白(g/dL)	49.23±2.04	49.48±2.13	0.856	0.393
外周血 PLR	325.64±32.15	251.24±29.64	17.184	<0.001
MNC/LEU	91.04±12.12	72.16±10.23	12.022	<0.001
LDH/ADA	15.96±1.77	36.29±6.92	35.815	<0.001

表2 影响 TPE 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI 下限	95% CI 上限	P值
年龄	0.986	0.652	2.287	2.680	0.747	9.621	0.131
白细胞	0.624	0.425	2.156	1.866	0.811	4.293	0.143
外周血 PLR	1.002	0.421	5.665	2.724	1.193	6.216	0.018
MNC/LEU	0.869	0.332	6.851	2.385	1.244	4.571	0.009
LDH/ADA	-1.235	0.412	8.985	0.291	0.130	0.652	0.003

2.3 ROC 分析外周血 PLR、MNC/LEU、LDH/ADA 及其联合检测对 TPE 的诊断效能

ROC 结果显示:外周血 PLR、MNC/LEU、LDH/ADA 及其联合检测对 TPE 的诊断 ROC 下曲线面积(AUC)为 0.862、0.762、0.8345 和 0.921,外周血 PLR 预测敏感度为 77.45%,特异度为 90.20%,MNC/LEU 预测敏感度为 62.50%,特异度为 83.33%,LDH/ADA 预测敏感度为 93.14%,特异度为 77.54%,联合检测预测敏感度为 83.33%,特异度为 94.12%,具有较高预测效能。见表 3、图 1。

表3 ROC 分析外周血 PLR、MNC/LEU、LDH/ADA 及其联合检测对 TPE 的诊断效能

变量	截点值	敏感度(%)	特异性(%)	AUC	P值
外周血 PLR	287.876	77.45	90.20	0.862	<0.001
MNC/LEU	81.348	62.75	83.33	0.762	<0.001
LDH/ADA	19.079	93.14	77.54	0.834	<0.001
联合检测		83.33	94.12	0.921	<0.001

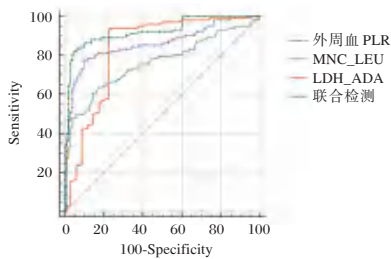


图1 ROC 曲线图

3 讨论

胸腔积液是临床上常见且复杂的病症,病因多样^[10]。结核病是全球医学难题之一,据世界卫生组织估计,2015年全

球新增结核病患者约 1040 万,其中发展中国家受影响最为严重^[11]。TPE 主要由结核分枝杆菌侵袭胸膜引起,可导致机体发生超敏反应,诱发渗出性炎症,致使胸腔积液积聚^[12]。目前,TPE 的确诊主要依赖胸腔积液抗酸杆菌涂片、结核分枝杆菌培养和病理检查。其中,胸腔镜下活检的病理检查被视为确诊的金标准^[13]。然而,由于胸腔积液和胸膜组织中结核分枝杆菌含量较低,检测或培养不一定能检出病菌,加之培养周期较长,可能导致患者未能及时确诊和接受治疗。研究表明,痰液培养、积液培养和胸膜活检的诊断率在 48%~79% 之间波动,具有较高误诊或漏诊的风险^[14]。因此,寻找高效、安全、快速且易于推广的 TPE 诊断方法,对于提高早期诊断的准确性和效率至关重要。

研究显示^[15],PLR 的升高与 TPE 患者的炎症状态及免疫调节机制密切相关。血小板在免疫炎症过程中不仅可作为凝血因子发挥作用,还能通过释放细胞因子、趋化因子和生长因子影响免疫细胞的募集和激活。在慢性感染状态下,血小板通常会增多,而淋巴细胞数量则因感染诱导的免疫抑制或淋巴细胞凋亡而减少,从而导致 PLR 升高。在 TPE 中,结核分枝杆菌引发的慢性肉芽肿性炎症使机体长期处于低度炎症状态,刺激骨髓释放更多的血小板,同时伴随细胞免疫失衡,使淋巴细胞减少。因此,PLR 可作为 TPE 炎症状态的间接标志,其升高反映了机体对结核感染的炎症反应程度。在结核感染过程中,细胞免疫反应在控制感染和炎症调节中起核心作用。TPE 的发生机制主要涉及胸膜内的单核吞噬细胞和 T 细胞活化,其中 MNC 在胸膜腔内聚集,并释放多种促炎因子,如肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ ,以增强抗结核免疫反应。与非结核性胸腔积液(恶性积液/心力衰竭相关性积液)相比,TPE 的炎症细胞浸润以淋巴细胞为主,而非中性粒细胞,这导致胸腔积液 MNC/LEU 比值明显升高。因此,该比值的升高提示 TPE 的发生,并有助于与其他类型胸腔积液进行鉴别诊断。

本研究结果显示,LDH/ADA 比值的降低与 TPE 发生有关。ADA 是一种参与嘌呤代谢的关键酶,在 T 细胞活化和增殖过程中起重要作用。TPE 患者的 ADA 水平通常较高,这是由于结核感染激活胸膜腔内的 T 淋巴细胞特别是 CD4⁺T 细胞分泌大量 ADA 以促进细胞免疫应答。因此,尽管 LDH 水平可能因组织损伤或炎症而升高,但 ADA 的增幅更为显著,导致 LDH/ADA 比值下降。相比之下,在其他类型的胸腔积液中,LDH 升高通常更为明显,而 ADA 水平变化不显著,因此 LDH/ADA 比值相对较高。ROC 曲线分析结果显示,外周血 PLR、胸腔积液 MNC/LEU 比值和 LDH/ADA 比值单独检测均具有一定的诊断价值,其中 LDH/ADA 的敏感度最高(93.14%),但特异度相对较低(77.54%),而 PLR 的特异度较高(90.20%),但敏感度稍低(77.45%)。单一指标在诊断 TPE 时可能存在一定的局限性,而三者联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)达到 0.921,显示出更高的敏感度(83.33%)和特异度(94.12%),表明联合检测可以更准确地鉴别 TPE,提高早期诊断的准确性。

(下转第 2142 页)

肛瘻术后切口感染的病原菌分布、耐药性及LRG1、sTREM-1、VEGF对其预测价值分析

杨彩云* 刘海龙 张辰宇

[摘要] **目的** 探究肛瘻术后切口感染的病原菌分布、耐药性及富亮氨酸 α -2糖蛋白-1(LRG1)、可溶性髓系细胞触发受体1(sTREM-1)、血管内皮生长因子(VEGF)对其的预测价值。**方法** 回顾性选取2022年3月至2024年3月驻马店市中心医院243例肛瘻手术患者的临床资料,根据术后是否发生切口感染分为感染组(36例)与非感染组(207例),统计并分析肛瘻术后切口感染患者的病原菌分布,分析主要病原菌的耐药性,比较两组LRG1、sTREM-1、VEGF水平,分析三者单独及联合检测对肛瘻术后切口感染的诊断价值。**结果** 243例肛瘻手术患者发生术后切口感染36例,发生率为14.81%。共培养出病原菌36株,其中革兰阴性菌28株,占77.78%,主要为大肠埃希菌;革兰阳性菌8株,占22.22%,主要为金黄色葡萄球菌。大肠埃希菌对氨苄西林、头孢唑林耐药严重,对阿米卡星、亚胺培南较为敏感;金黄色葡萄球菌对头孢唑林、庆大霉素耐药严重,对利福平、利奈唑胺较为敏感。与未感染组相比,感染组血清LRG1、sTREM-1水平高,VEGF水平低,差异有统计学意义($P<0.05$);三者联合检测对肛瘻术后切口感染的诊断的曲线下面积(AUC)值高于单独检测的AUC值($P<0.05$),且联合检测的敏感度为86.11%,特异度为92.27%。**结论** 肛瘻手术患者术后切口感染发生率较高,主要检出病原菌耐药性存在差异,LRG1、sTREM-1、VEGF联合检测对肛瘻术后切口感染诊断价值高。

[关键词] 肛瘻;切口感染;富亮氨酸 α -2糖蛋白-1;可溶性髓系细胞触发受体1;血管内皮生长因子

Pathogenic bacteria distribution, drug resistance and predictive value of LRG1, sTREM-1 and VEGF in postoperative incision infection of anal fistula

YANG Caiyun*, LIU Hailong, ZHANG Chenyu

(Department of Colorectal Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the pathogenic bacteria distribution, drug resistance and the predictive value of leucine-rich α -2 glycoprotein-1 (LRG1), soluble myeloid cell trigger receptor 1 (sTREM-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in postoperative incision infection after anal fistula. **Methods** A retrospective selection of clinical data was conducted on 243 patients who underwent anal fistula surgery at Zhumadian Central Hospital from March 2022 to March 2024. They were divided into an infected group (36 cases) and a non-infected group (207 cases) based on whether incision infection occurred after surgery. The distribution of pathogenic bacteria in patients with anal fistula postoperative incision infection was statistically analyzed, and the drug resistance of the main pathogenic bacteria was examined. The levels of LRG1, sTREM-1, and VEGF were compared between the two groups, and the diagnostic value of these three indicators alone and in combination for detecting postoperative anal fistula incision infection was analyzed. **Results** Postoperative incision infections occurred in 36 out of 243 patients who underwent anal fistula operations, resulting in an incidence rate of 14.81%. A total of 36 strains of pathogenic bacteria were cultured, with 28 being gram-negative, accounting for 77.78%, mainly *Escherichia coli*. Additionally, there were 8 strains of gram-positive bacteria, accounting for 22.22%, mainly *Staphylococcus aureus*. *Escherichia coli* showed high resistance to ampicillin and cefazolin, but was more sensitive to amikacin and imipenem. *Staphylococcus aureus* exhibited high resistance to cefazolin and gentamicin, but was sensitive to rifampicin and linezolid. Compared to the non-infected group, the infected group showed significantly higher levels of LRG1 and sTREM-1 in serum, along with lower levels of VEGF ($P<0.05$). The combined detection of the three methods for diagnosing postoperative incision infections had a higher AUC value compared to single detection methods ($P<0.05$), with a sensitivity and

基金项目:河南省科研基金资助项目(2022LK0310)

作者单位:驻马店市中心医院肛肠科,河南,驻马店463000

*通信作者:杨彩云, E-mail:Zxy0612@163.com

specificity of 86.11% and 92.27%, respectively. **Conclusion** The incidence of postoperative incision infection in patients who underwent anal fistula operations is higher, and the drug resistance of the main detected pathogenic bacteria varies. The combined detection of LRG1, sTREM-1, and VEGF has high diagnostic value for incision infection after anal fistula operation.

[KEY WORDS] Anal fistula; Incision infection; Leucine-rich α -2 glycoprotein-1; Soluble myeloid cell trigger receptor 1; Vascular endothelial growth factor

肛肠疾病属于临床常见病,包括肛瘘、肛周脓肿、肛裂、痔疮等,其中肛瘘发病人群较广,具有发作易反复且自愈困难的特点^[1-2]。大多数的肛瘘患者都需要采取手术方式进行治疗,但由于肛门部位特殊的生理功能,通常术后不会进行缝合,因而肛瘘手术患者发生术后切口感染的风险较高^[3-4]。随着抗菌药物在临床使用的增加,病原菌出现耐药等情况对术后患者的抗感染治疗带来了极为不利的影响。探究病原菌的分布与耐药性可以为规范化治疗临床抗感染提供更为科学的依据。肛瘘手术患者发生切口感染后,相关的临床指标会随之有一定的变化。富亮氨酸 α -2糖蛋白-1(Leucine-rich α -2 glycoprotein-1, LRG1)对急性期炎症反应应答敏感度较高,有极大潜力成为炎症标志物^[5]。可溶性髓系细胞触发受体1(Soluble myeloid cell trigger receptor 1, sTREM-1)属于触发及介导炎症反应过程中的免疫球蛋白,与疾病感染程度密切相关^[6]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能够诱发新生血管,有利于术后切口的愈合,能够有效降低感染发生风险^[7]。本研究通过探究肛瘘术后切口感染患者的病原菌分布、耐药性,观察LRG1、sTREM-1、VEGF单独及联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断价值,以期对临床肛瘘术后切口感染的预防及早期诊疗提供更多参考。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2022年3月至2024年3月驻马店市中心医院243例肛瘘手术患者的临床资料,根据术后是否发生切口感染分为感染组(36例)与非感染组(207例),其中感染组男18例,女18例,年龄平均(37.23 \pm 4.36)岁,病程平均(16.48 \pm 1.76)男104例,女103例,年龄平均(37.35 \pm 4.41)岁,病程3~38 d,平均(16.52 \pm 1.71) d,两组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

诊断标准:所有患者均符合肛瘘相关诊断标准^[8];感染组患者符合术后切口感染相关诊断标准^[9]。纳入标准:①符合手术指征且在本院进行手术治疗者;②年龄 >18 周岁者;③临床资料、病原菌与药敏试验结果完整者;④无肛瘘手术史者;⑤术前未发生全身性感染者等。排除标准:①发生凝血功能异常者;②合并传染性疾病者;③合并重要器官功能不全者、合并其他严重恶性肿瘤者;④哺乳期与妊娠期者等。本研究试验设计经医院伦理委员会审核并批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、病原菌检测

术后3 d采集患者切口感染创面分泌物,取样后立即置

于无菌试管内送检,标本采集与病原菌鉴定均依据相关规程^[10]进行。使用VITEK2 COMPACT型全自动细菌鉴定系统(法国生物梅里埃公司)对分离菌株进行鉴定试验。

1.2.2 LRG1、sTREM-1、VEGF水平检测

术后第3 d清晨采集患者空腹静脉血5 mL。其中3 mL 3 000 r/min离心(离心半径8 cm)15 min,取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清LRG1、sTREM-1、VEGF水平(试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司)。

1.3 观察指标

1.3.1 肛瘘术后切口感染患者的病原菌分布

根据驻马店市中心医院电子病历系统回顾性收集肛瘘术后切口感染患者的临床资料,统计肛瘘术后切口感染患者病原菌分布,病原菌的分离、培养及鉴定方法同1.2.1。

1.3.2 肛瘘术后切口感染患者主要病原菌的耐药性

根据病原菌鉴定结果对肛瘘术后切口感染患者的主要病原菌进行药敏试验,方法同1.2.1。

1.3.3 两组血清LRG1、sTREM-1、VEGF水平比较

对两组血清LRG1、sTREM-1、VEGF水平进行比较,检测方法同1.2.2。

1.3.4 LRG1、sTREM-1、VEGF单独及联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断价值

采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析LRG1、sTREM-1、VEGF单独及联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断价值。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 26.0软件进行处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,以 χ^2 检验。计量资料经K-S法检验符合正态分布,使用 $(\bar{x}\pm s)$ 来表示,组间比较使用独立样本 t 检验。绘制ROC曲线,分析LRG1、sTREM-1、VEGF单独及联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肛瘘术后切口感染患者的病原菌分布

243例肛瘘手术患者发生术后切口感染36例,构成比为14.81%。36例肛瘘术后切口感染患者共培养出病原菌36株,其中革兰阴性菌28株,占77.78%,主要为大肠埃希菌。革兰阳性菌8株,占22.22%,主要为金黄色葡萄球菌。见表1。

2.2 肛瘘术后切口感染患者主要病原菌的耐药性

大肠埃希菌对氨苄西林、头孢唑林耐药严重,对阿米卡星、亚胺培南较为敏感;金黄色葡萄球菌对头孢唑林、庆大霉素耐药严重,对利福平、利奈唑胺较为敏感。见表2。

表1 肛瘘术后切口感染患者的病原菌分布 (n, %)

病原菌	株数(n=36)	构成比(%)
革兰阴性菌	28	77.78
大肠埃希菌	15	41.67
铜绿假单胞菌	5	13.89
肺炎克雷伯菌	4	11.11
奇异变形菌	2	5.56
阴沟肠杆菌	2	5.56
革兰阳性菌	8	22.22
金黄色葡萄球菌	6	16.67
表皮葡萄球菌	1	2.78
粪肠球菌	1	2.78

表2 肛瘘术后切口感染患者主要病原菌的耐药性 (n, %)

抗菌药物	大肠埃希菌(株数=15)		金黄色葡萄球菌(株数=6)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林	14	93.33		
头孢唑林	13	86.67	6	100.00
环丙沙星	3	20.00		
阿米卡星	0	0.00		
亚胺培南	0	0.00		
庆大霉素	4	26.67	6	100.00
苯唑西林			3	50.00
四环素			2	33.33
利福平			0	0.00
利奈唑胺			0	0.00

2.3 两组血清 LRG1、sTREM-1、VEGF 水平比较

与未感染组相比,感染组血清 LRG1、sTREM-1 水平升高,VEGF 水平降低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组血清 LRG1、sTREM-1、VEGF 水平比较 (x̄±s)

指标	感染组(36例)	未感染组(207例)	t值	P值
LRG1(pg/mL)	10.79±4.75	6.05±2.52	8.897	<0.001
sTREM-1(ng/L)	10.97±4.62	5.41±2.14	11.626	<0.001
VEGF(μg/L)	79.94±16.02	99.37±19.63	11.703	<0.001

2.4 LRG1、sTREM-1、VEGF 单独及联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断价值

ROC 曲线结果显示,LRG1、sTREM-1、VEGF 联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断曲线下面积(AUC)值高于单独检测的 AUC 值(P<0.05),且联合检测的敏感度为 86.11%,特异度为 92.27%。见表4、图1。

表4 LRG1、sTREM-1、VEGF 单独及联合检测对肛瘘术后切口感染的诊断价值 (x̄±s)

指标	截断值	AUC 值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
LRG1(pg/mL)	>8.80	0.805 ^a	0.750-0.853	63.89	86.47
sTREM-1(ng/L)	>8.15	0.815 ^a	0.761-0.862	72.22	88.41
VEGF(μg/L)	≤85.75	0.786 ^a	0.729-0.836	75.00	75.36
联合		0.945	0.909-0.970	86.11	92.27

注:与联合相比,^aP<0.05。

3 讨论

肛瘘属于高发类型疾病,且自愈率低,已有研究显示肛

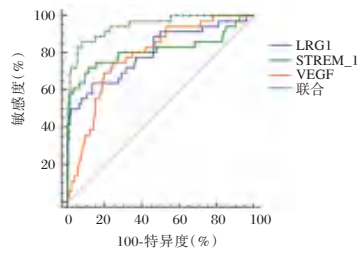


图1 ROC 曲线图

瘘患者术后切口感染率较高^[11]。本研究结果显示,肛瘘手术患者术后切口感染发生率为 14.81%,共培养出病原菌 36 株,占比较多的为革兰阴性菌中的大肠埃希菌,革兰阳性菌中的金黄色葡萄球菌,且大肠埃希菌对氨苄西林、头孢唑林耐药严重,对阿米卡星、亚胺培南较为敏感;金黄色葡萄球菌对头孢唑林、庆大霉素耐药严重,对利福平、利奈唑胺较为敏感。这提示肛瘘手术患者术后切口感染发生风险较高,以革兰阴性菌中的大肠埃希菌,革兰阳性菌中的金黄色葡萄球菌为主,临床上可根据该结果采取科学合理的措施进行针对性治疗,如对于术后切口感染以革兰阴性菌为主的患者应避免使用氨苄西林、头孢唑林,可适量使用阿米卡星、亚胺培南,而对于术后切口感染以革兰阳性菌为主的患者应避免使用头孢唑林、庆大霉素,可适量使用利福平、利奈唑胺等敏感性较强的药物,同时需要密切关注出现部分耐药株的情况,以便及时发现可以迅速采取相应的措施以避免感染的蔓延^[12]。

人 LRG 基因定位于 19 p 13.3 染色体,LRG1 的表达与炎症因子关系密切,LRG1 作为急相蛋白,对肛瘘手术患者术后切口感染所导致的急性期炎症反应应答敏感度较高^[13]。促炎因子 sTREM-1 主要在先天免疫细胞上表达,能够通过糖蛋白配体结合促进炎症因子的分泌,与肺部感染、脓毒症等感染性疾病的进展关系密切^[14]。VEGF 主要作用于内皮细胞,被认为是特异性分裂原之一,具有广泛的生理作用,能够促进血管内皮细胞的分化、增殖与迁移,从而诱导血管新生,最终起到促进创面愈合的作用^[15]。本研究中与未感染组相比,感染组血清 LRG1、sTREM-1 水平高,VEGF 水平低,提示肛瘘术后切口感染与 LRG1、sTREM-1 水平异常升高,VEGF 水平异常降低有关。分析原因可能为,肛瘘手术患者进行手术后,机体受损,导致血清 LRG1、sTREM-1 水平显著升高,血清 EGF 水平异常降低,与炎症关系密切的 LRG1、促炎因子 sTREM-1 刺激了炎性细胞,炎症反应被进一步激活,病情恶化,肛瘘手术患者术后切口感染风险加大。在此过程中,促进创伤与组织修复的 VEGF 水平降低,肛瘘手术患者切口愈合迟缓,抗炎作用受到抑制,导致肛瘘手术患者术后切口感染发生风险升高。此外,本研究结果也显示,LRG1、sTREM-1、VEGF 联合检测对肛瘘术后切口感染诊断的 AUC 值高于单独检测,且联合检测的敏感度为 86.11%,特异度为 92.27%,说明 LRG1、sTREM-1、VEGF 联合检测可提高对肛瘘术后切口感染的诊断价值。分析原因可能为,LRG1、sTREM-1、VEGF 存在相互调控的关系,三者相结合能够产生较好的互补效应,有效提高对肛瘘术后切口

感染的诊断价值。

综上,肛瘘手术患者术后切口感染发生率较高,以革兰阴性菌中的大肠埃希菌、革兰阳性菌中的金黄色葡萄球菌为主,大肠埃希菌对氨苄西林、头孢唑林耐药严重,对阿米卡星、亚胺培南较为敏感;金黄色葡萄球菌对头孢唑林、庆大霉素耐药严重,对利福平、利奈唑胺较为敏感。在肛瘘术后切口感染患者血清中LRG1、sTREM-1水平高,VEGF水平低,三者联合检测对肛瘘术后切口感染具有较高的诊断价值。

参考文献

[1] Stijns J, Zimmerman DDE. Anal fistula, there is more than meets the eye! [J]. *Tech Coloproctol*, 2022, 26(5): 331-332.

[2] Amato A, Bottini C, De Nardi P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement [J]. *Tech Coloproctol*, 2020, 24(2): 127-143.

[3] Pescatori M. Surgery for anal fistulae: state of the art [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(10): 2071-2079.

[4] Garg P, Yagnik VD, Kaur G. Increased risk of bleeding with topical metronidazole in a postoperative wound after anal fistula and hemorrhoid surgery: a propensity score-matched case-control study [J]. *Clin Pract*, 2022, 12(1): 133-139.

[5] Liu JJ, Pek SLT, Liu S, et al. Association of plasma leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1 (Irg1) with all-cause and cause-specific mortality in individuals with type 2 diabetes [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(12): 1640-1649.

[6] Klein TT, Kohn E, Klin B, et al. sTREM-1 as a diagnostic biomarker for acute appendicitis in children [J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(9): 1172-1178.

[7] Lampropoulou DI, Bala VM, Zerva E, et al. The potential role of the combined PARP-1 and VEGF inhibition in severe SARS-CoV-2 (COVID-19) infection [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2022, 16(1): 101-111.

[8] 中华中医药学会肛肠分会. 痔、肛瘘、肛裂、直肠脱垂的诊断标准(试行草案) [J]. *中国肛肠病杂志*, 2004, 24(4): 42-43.

[9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.

[10] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 南京: 东南大学出版社, 1991: 365-471.

[11] Vauclair E, Moreno-Lopez N, Orry D, et al. Inflammatory markers for the early detection of post-operative infection: The same threshold for rectal and colic surgery? [J]. *J Vis Surg*, 2021, 158(6): 481-486.

[12] Hassanzadeh H, Baber J, Begier E, et al. Efficacy of a 4-antigen staphylococcus aureus vaccine in spinal surgery: the staphylococcus aureus surgical inpatient vaccine efficacy (STRIVE) randomized clinical trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 77(2): 312-320.

[13] Yasuda R, Arai K, Kudo T, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein and calprotectin in children with inflammatory bowel disease: A multicenter study in Japan [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(7): 1131-1139.

[14] Dholariya S, Parchwani DN, Singh R, et al. Utility of p-SEP, sTREM-1 and SUPAR as novel sepsis biomarkers in SARS-CoV-2 infection [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2022, 37(2): 131-138.

[15] 杨曼, 张红艳, 张宇星, 等. 肛瘘术后感染病原菌及血清VEGF和VEGFR-2与创面愈合的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(3): 415-419.

(上接第 2138 页)

综上所述,外周血PLR联合胸腔积液MNC/LEU比值及LDH/ADA比值可作为TPE的辅助诊断指标,联合检测有助于提高TPE的诊断准确性,可为临床提供重要参考依据。

参考文献

[1] 徐燕, 华勤学, 赵芳娟. 同质医疗理念下系统化护理管理方案在胸腔积液患者护理中的应用 [J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(1): 96-99.

[2] 黄新蕾, 陈建保. 痰涂片、固体培养法、GeneXpert MTB/RIF单独及联合检测结核分枝杆菌能力的比较 [J]. *临床肺科杂志*, 2025, 30(1): 88-91+125.

[3] Yang X, Che N, Duan H, et al. Cell-free Mycobacterium tuberculosis DNA test in pleural effusion for tuberculous pleurisy: a diagnostic accuracy study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(8): 1089.e1-1089.e6.

[4] Söyler Y, Kayacan O, Taner A. Levels of YKL-40 in pleural effusion and blood from patients with pleuritis [J]. *Tuberk Toraks*, 2020, 68(3): 268-277.

[5] 李铎, 黄祖峰, 张璐靓. 老年急性心肌梗死患者血清脂蛋白a、PTX3及PLR与近期预后的关系 [J]. *感染、炎症、修复*, 2025, 26(2): 116-119.

[6] Lei X, Wang J, Yang Z. Diagnostic Accuracy of Pleural Effusion Mononuclear Cells/Leukocyte Ratio in Tuberculous Pleu-

risy [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 639061.

[7] 邹泽琛, 王勇生. 胸腔积液MNC/LEU比值、ADA与外周血PLR对结核性胸腔积液的诊断价值 [J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25(1): 28-32.

[8] 唐文慧, 张伟, 应会领. 血清ADA、LDH及pro-GRP检测在肺结核鉴别诊断中的应用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(10): 1749-1752+1757.

[9] 王黎霞, 成诗明, 周林, 等. 中华人民共和国卫生行业标准-肺结核诊断: WS288-2017 [J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(7): 642-652.

[10] 陈汉才, 胡余敏, 葛建军, 等. 胸水腺苷脱氨酶和乳酸脱氢酶水平检测对感染性胸腔积液的诊断价值分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(5): 695-698.

[11] 刘战地, 张辉, 马伟立, 等. IL-1 β 、IL-12p70及联合检测在结核病诊断中的价值 [J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(4): 525-527.

[12] 杜威, 刘春雨, 王路生, 等. 结核病发病机制的研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2022, 38(3): 217-225.

[13] 鲍晓利, 陶韬, 唐楠. 闭式、超声引导、内科胸腔镜胸膜活检对结核性胸膜炎的诊断价值 [J]. *天津医药*, 2022, 50(6): 613-617.

[14] 朱钟鸣, 孙耕耘. 恶性胸腔积液治疗指南摘要 [J]. *临床肺科杂志*, 2002, 7(4): 49-52.

[15] 雷震, 王震, 郭锋. 外周血NLR、PLR及胸水ADA、LDH在鉴别胸腔积液性质中的应用 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7): 1102-1105.

长期卧床老年患者继发肺部感染的病原学特点、易感因素及对 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 指标的影响

唐明静 金丹* 陈兴芳

[摘要] **目的** 探究长期卧床老年患者继发肺部感染的病原学特点、易感因素及对 *p38* 丝裂原活化蛋白激酶(*p38 MAPK*)、细胞外信号调节激酶(*ERK*)、*c-Jun* N-末端激酶(*JNK*)指标的影响。**方法** 选取2020年1月至2023年2月海安市中医院收治的398例长期卧床老年患者,根据是否发生肺部感染,将其分为感染组(61例)和非感染组(337例)。统计长期卧床老年患者肺部感染现状、病原学分布,采用 *Logistic* 回归法分析其危险因素,比较两组外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达水平,分析外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 对长期卧床老年患者肺部感染的诊断价值。**结果** 398例长期卧床老年患者发生肺部感染61例,肺部感染发生率为15.33%;感染样本有69株菌株被检出,主要菌株是革兰氏阴性菌,革兰氏阳性菌次之;铜绿假单胞菌为主要革兰氏阴性菌;年龄>70岁、有合并糖尿病、有合并肺部疾病、抗菌药物使用时间>7 d、无自主咳嗽能力、有吞咽困难是长期卧床老年患者肺部感染的危险因素($P<0.05$)。感染组外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达水平均高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 联合检测对长期卧床老年患者肺部感染的诊断价值高于单独检测($P<0.05$)。**结论** 长期卧床老年患者肺部感染发生率高,病原菌以革兰氏阴性菌为主;年龄、合并糖尿病、合并肺部疾病、抗菌药物使用时间、自主咳嗽能力、吞咽困难与长期卧床老年患者肺部感染发生密切相关;长期卧床老年患者肺部感染时 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达升高,且 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 联合检测对长期卧床老年患者肺部感染有较高诊断意义。

[关键词] 肺部感染;病原菌; *p38* 丝裂原活化蛋白激酶;细胞外信号调节激酶; *c-Jun* N-末端激酶

Etiological characteristics, susceptibility factors and effects on *p38 MAPK*, *ERK* and *JNK* in elderly patients with long-term bedridden secondary pulmonary infection

TANG Mingjing, JIN Dan*, CHEN Xingfang

(Department of Geriatrics, Hai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu, China, 226600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the etiological characteristics and susceptibility factors of secondary pulmonary infection in bedridden elderly patients and its effects on *p38* mitogen-activated protein kinase (*p38 MAPK*), extracellular signal-regulated kinase (*ERK*) and *c-Jun* N-terminal kinase (*JNK*). **Methods** 398 elderly patients with long-term bed rest admitted to Hai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2020 to February 2023 were selected and divided into an infected group (61 cases) and a non-infected group (337 cases) based on whether pulmonary infection occurred. The current situation and etiological distribution of pulmonary infection in elderly patients with long-term bed rest were analyzed. *Logistic* regression was used to examine the risk factors associated with pulmonary infection. The expression levels of *p38 MAPK*, *ERK*, and *JNK* in the peripheral blood of the two groups were compared. To assess their diagnostic value for pulmonary infection in elderly patients with long-term bed rest. **Results** Among 398 elderly patients who were bedridden for an extended period, 61 cases of pulmonary infection occurred, resulting in a pulmonary infection rate of 15.33%. A total of 69 strains were detected in the infection samples, with Gram-negative bacteria being the main strains, followed by Gram-positive bacteria; *Pseudomonas aeruginosa* was the main Gram-negative bacteria. Age >70 years old, combined with diabetes, pulmonary diseases, antibiotic use time >7 days, lack of spontaneous cough and dysphagia were risk factors for pulmonary infection in elderly patients with long-term bed rest ($P<0.05$). The expression levels of peripheral blood *p38 MAPK*, *ERK*, and *JNK* in the infected group were

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(Z2023034)

作者单位:海安市中医院老年病科,江苏,南通 226600

*通信作者:金丹, E-mail: 173952157@qq.com

higher than those in the non-infected group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The combined diagnostic value of peripheral blood *p38 MAPK*, *ERK*, and *JNK* for pulmonary infection in elderly patients with long-term bed rest was found to be higher than that of individual detection ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of pulmonary infection is high in elderly patients with long-term bed rest, with Gram-negative bacteria being the main pathogenic organisms. Factors such as age, diabetes, lung disease, duration of antibiotic use, ability to cough spontaneously, and dysphagia are closely related to the occurrence of pulmonary infection in this population. The levels of *p38 MAPK*, *ERK*, and *JNK* are elevated in elderly patients with long-term bed rest who have pulmonary infections, and the combined detection of *these markers* has a high diagnostic value for identifying pulmonary infections in this group.

[KEY WORDS] Pulmonary infection; Pathogenic bacteria; p38 mitogen-activated protein kinase; Extracellular signal-regulated kinases; c-Jun N-terminal kinase

长期卧床老年患者因其长期不活动,易导致呼吸无力、咳嗽、吞咽反射迟钝、废用性肌肉萎缩等情况的发生,进而导致肺部感染发生^[1]。肺部感染会加重患者的病情,临床治疗以抗感染为主,如果不能及时、有效治疗,会导致机体免疫抵抗能力削弱,严重时还有可能危及生命^[2]。因此,对长期卧床老年患者肺部感染的影响因素进行分析,并对其诊断指标进行探寻,可助其尽早干预和治疗。*p38* 丝裂原活化蛋白激酶(*p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK*)、细胞外信号调节激酶(*extracellular signal-regulated kinase, ERK*)、*c-Jun N*-末端激酶(*c-Jun N-terminal kinase, JNK*)均与感染性疾病的发生有关,其中 *JNK* 在细胞凋亡、氧化应激反应及多种疾病的发生发展中也发挥作用^[3-4]。本研究根据以上基础探讨长期卧床老年患者肺部感染的病原学特点、易感因素及对 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 指标的影响,以期为临床相关预防治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年2月海安市中医院收治的398例长期卧床老年患者,根据是否发生肺部感染,将其分为感染组(61例)和非感染组(337例)。纳入标准:①感染组患者符合关于肺部感染^[5]的诊断,经胸片、CT诊断;②痰液病原菌阳性;③年龄>60岁;④免疫功能正常;⑤近三个月内未接受药物治疗者等。排除标准:①有血液系统疾病;②合并其他部位感染;③有心脑血管疾病、恶性肿瘤者等。本研究经医学伦理委员会批准,并获得患者或其家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

长期卧床老年患者临床资料收集来自本院电子病历系统,包括性别、年龄、卧床时间、BMI及吸烟史、饮酒史、合并高血压、糖尿病、肺部疾病、住院时间、有无意识障碍、自主咳嗽能力、吞咽困难、侵入性操作、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用数量等。

1.2.2 病原菌检测

采集感染患者咽喉深部痰液样本,随后将样本接种于血琼脂平板与伊红美兰琼脂平板,并于37℃恒温培养箱中培养24 h。参照相关规程^[6]进行菌株培养、鉴定实验,使用仪器为美国碧迪 BD Phoenix M50 全自动微生物鉴定药敏分析仪。

1.2.3 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达水平检测

采集入院时长期卧床老年患者5 mL空腹静脉血,取3 mL提取总RNA(Trizol, Invitrogen公司),NanoDrop2000检测样本A260/A280>1.8提示无污染,逆转录后进行检测。*p38 MAPK*、*JNK*、*ERK*、3'-磷酸甘油醛脱氢酶(*GAPDH*)检测方法为实时荧光定量PCR,使采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法得出*p38 MAPK*、*JNK*、*ERK* mRNA相对水平,以*GAPDH*为内参;引物序列由华大基因设计、合成,其中RT-qPCR的序列引物分别是:*p38 MAPK*:上游引物:5'-TGCTTACCCTTCACCTCAGTG-3',下游引物:5'-CAAACACATCCGTGCTCTG-3';*JNK*:上游引物:5'-TGGATTTGGAGGAACGAAG-3',下游引物:5'-GAAGACGATGGATGCTGAGAG-3';*ERK*:上游引物:5'-GACCTGGAGCAAGCCATTAG-3',下游引物:5'-ACTGTCACCTGGAAGCAGAG-3';*GAPDH*的上游引物5'-TCGGAGTCAACGGATTTGGT-3',下游引物为5'-TTCCCGTTCTCAGCCTTGAC-3'。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行试验数据处理,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布且方差齐,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,用 t 检验;采用Logistic回归法分析长期卧床老年肺部感染危险因素(自变量、因变量分别是有统计学意义指标、肺部感染发生情况);采用方差膨胀因子(*VIF*)检测自变量之间的共线性,当 $VIF>10$ 时,则表明存在共线性,否则,变量无共线性;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线诊断*p38 MAPK*、*ERK*、*JNK*对长期卧床老年患者肺部感染临床价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 长期卧床老年患者肺部感染的现状及病原学分布

398例长期卧床老年患者肺部感染61例,肺部感染发生率为15.33%;感染样本有69株菌株被检出,主要菌株是革兰氏阴性菌,革兰氏阳性菌次之;铜绿假单胞菌为主要革兰氏阴性菌。见表1。

2.2 感染组、非感染组临床特征分析

感染组年龄>70岁、有合并糖尿病/肺部疾病、抗菌药物使用时间>7 d、无自主咳嗽能力、有吞咽困难的长期卧床老年患者占比高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组性别、卧床时间、BMI、吸烟史、饮酒史、合并高血压、住

表1 长期卧床老年患者肺部感染的病原学分布 (n, %)

病原菌种类	株数	占比
革兰氏阴性菌	44	63.77
铜绿假单胞菌	15	21.74
肺炎克雷伯菌	12	17.39
鲍氏不动杆菌	9	13.04
阴沟肠杆菌	5	7.25
大肠埃希菌	3	4.35
革兰氏阳性菌	18	26.09
金黄色葡萄球菌	9	13.04
表皮葡萄球菌	5	7.25
溶血葡萄球菌	2	2.90
肺炎链球菌	2	2.90
真菌	7	10.14
热带假丝酵母	4	5.80
白假丝酵母	3	4.35
总计	69	100.00

院时间、侵入性操作、意识障碍、抗菌药物使用数量等比较均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表2。

2.3 长期卧床老年患者肺部感染的危险因素分析

自变量、因变量分别是有统计学意义指标、肺部感染发生情况,将长期卧床老年患者有肺部感染的赋值为1,长期卧床老年患者无肺部感染的赋值为0,得出长期卧床老年患者肺部感染的危险因素为:年龄 >70 岁、有合并糖尿病、有合并肺部疾病、抗菌药物使用时间 >7 d、无自主咳嗽能力、有吞咽困难 ($OR=2.465, 2.234, 2.275, 2.489, 2.349, 2.492, P<0.05$)。见表3。

2.4 非感染组、感染组外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达水平比较

感染组外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达水平均高于非感染组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表4。

2.5 外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 对长期卧床老年患者肺部感染的诊断价值

外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 单独对长期卧床老年患者肺部感染的诊断 AUC 值低于其联合诊断值 ($P<0.05$),联合敏感度、特异度 (90.16%、80.12%) 高。见表5、图1。

3 讨论

长期卧床老年患者由于机体长期处于疾病状态,免疫系统和其他防御系统受损,容易合并感染,其中肺部感染较为常见,是导致其病情加重的主要原因之一^[7]。因此,确定长期卧床老年患者的易感因素及致病菌分布有重要意义。本研究发现,398例长期卧床老年患者肺部感染发生率为15.33%;感染样本有69株菌株被检出,主要菌株是革兰氏阴

表2 感染组、非感染组临床特征分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	感染组 (61例)	非感染组 (337例)	χ^2/t 值	P值
性别			0.192	0.662
男	32(52.46)	187(55.49)		
女	29(47.54)	150(44.51)		
年龄(岁)			9.120	0.003
≤ 70	26(42.62)	213(63.20)		
>70	35(57.38)	124(36.80)		
卧床时间(年)	5.15 \pm 1.43	4.93 \pm 1.61	0.998	0.319
BMI(kg/m ²)	22.74 \pm 3.08	23.11 \pm 2.87	0.916	0.360
吸烟史			1.028	0.311
无	22(36.07)	145(43.03)		
有	39(63.93)	192(56.97)		
饮酒史			0.379	0.538
无	39(63.93)	229(67.95)		
有	22(36.07)	108(32.05)		
合并高血压			0.157	0.692
无	34(55.74)	197(58.46)		
有	27(44.26)	140(41.54)		
合并糖尿病			4.936	0.026
无	37(60.66)	251(74.48)		
有	24(39.34)	86(25.52)		
合并肺部疾病			9.157	0.002
无	41(67.21)	282(83.68)		
有	20(32.79)	55(16.32)		
住院时间(d)			1.463	0.226
≤ 14	28(45.90)	183(54.30)		
>14	33(54.10)	154(45.70)		
侵入性操作			2.088	0.148
无	51(83.61)	303(89.91)		
有	10(16.39)	34(10.09)		
意识障碍			1.246	0.264
无	53(86.89)	308(91.39)		
有	8(13.11)	29(8.61)		
抗菌药物使用数量(种)			0.899	0.343
≤ 2	39(63.93)	236(70.03)		
>2	22(36.07)	101(29.97)		
抗菌药物使用时间(d)			7.329	0.007
≤ 7	25(40.98)	201(59.64)		
>7	36(59.02)	136(40.36)		
自主咳嗽能力			8.568	0.003
有	36(59.02)	259(76.85)		
无	25(40.98)	78(23.15)		
吞咽困难			7.447	0.006
无	43(70.49)	286(84.87)		
有	18(29.51)	51(15.13)		

性菌,与相关研究^[8-9]结果类似。

年龄 >70 岁、有合并糖尿病、有合并肺部疾病、抗菌药物使用时间 >7 d、无自主咳嗽能力、有吞咽困难是长期卧床老

表3 长期卧床老年患者肺部感染的危险因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	VIF值	P值
年龄	≤ 70 岁=0, >70 岁=1	0.902	0.333	7.337	2.465	1.283~4.734	2.421	0.007
糖尿病	无=0, 有=1	0.804	0.325	6.120	2.234	1.182~4.225	1.436	0.013
合并肺部疾病	无=0, 有=1	0.822	0.315	6.810	2.275	1.227~4.218	3.099	0.009
抗菌药物使用时间	≤ 7 d=0, >7 d=1	0.912	0.347	6.908	2.489	1.261~4.914	2.072	0.009
自主咳嗽能力	有=0, 无=1	0.854	0.296	8.324	2.349	1.315~4.196	2.616	0.004
吞咽困难	无=0, 有=1	0.913	0.327	7.796	2.492	1.313~4.730	2.728	0.005

表4 非感染组、感染组外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>p38 MAPK</i>	<i>ERK</i>	<i>JNK</i>
非感染组	337	3.96±0.72	6.26±1.35	6.72±1.46
感染组	61	5.27±1.24	8.97±2.93	9.17±2.55
<i>t</i> 值		11.478	11.543	10.534
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表5 外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 对长期卧床老年患者肺部感染的诊断价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	<i>P</i> 值
<i>p38 MAPK</i>	>4.53	0.815 ^a	0.774~0.852	73.77	84.27	<0.001
<i>ERK</i>	>7.5	0.810 ^a	0.768~0.847	73.77	81.90	<0.001
<i>JNK</i>	>8.07	0.734 ^a	0.688~0.777	62.30	83.09	<0.001
联合		0.933	0.904~0.956	90.16	80.12	<0.001

注:与联合相比,^a*P*<0.05。

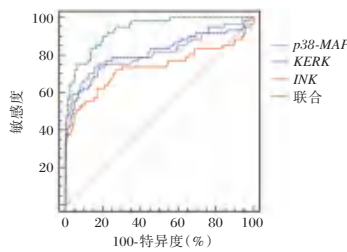


图1 ROC曲线图

年患者肺部感染的危险因素。分析原因,年龄大患者基础代谢低,自主排痰困难,在肺部易形成一层菌膜,机体免疫力低,肺部感染发生几率大^[10]。血糖高会干扰机体代谢,致病原体繁殖加速,促进肺部感染发生^[11]。有合并肺部疾病患者呼吸道黏膜受到损伤,炎症细胞及其分泌物增加,易发生肺部感染。抗菌药物使用时间长会增加菌群耐药性,多类菌株交叉感染可加大肺部感染风险^[12]。无自主咳嗽能力患者无法及时清除呼吸道黏性分泌物,易造成呼吸道阻塞,助病原菌繁殖,致肺部感染增加。吞咽困难可能会导致咳嗽,引起食物和水摄入量减少,免疫力下降,增加肺部感染风险^[13]。上述因素提示在治疗过程中应禁滥用抗菌药物,密切监测、控制有糖尿病患者血糖,对有肺部疾病患者先进行干预;不能自主咳嗽患者可雾化,训练吞咽困难患者吞咽功能,指导年龄大患者及其家属协助进行卧床训练,实现肺部感染早发现、早治疗。

本研究结果显示,感染组较非感染组外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达高,分析原因,当患者机体受到病原菌侵袭后,机体炎症因子激活,参与局部组织炎症、细胞凋亡等病理过程,引起 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达升高,与杨梅等^[14]报道一致。本研究外周血 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 对长期卧床老年患者肺部感染的联合诊断价值高于单独检测,说明三者联合有较大诊断意义。分析可能主要基于三者在炎症反应、免疫调控和细胞应激中的协同作用机制,其中 *p38 MAPK* 主要参与一些促炎细胞因子释放,调控中性粒细胞和巨噬细胞的活化,与机体炎症程度有关,*ERK* 主要调控细胞增殖、分化,并在免疫反应中影响 T/B 细胞活化,调节免疫失衡,*JNK* 主要

响应细胞应激,更能反映组织损伤和应激状态,三者联合更能代表患者的感染状态,更为完整,使其诊断效能更高^[14]。

综上,长期卧床老年患者肺部感染发生率高,病原菌以革兰氏阴性菌为主;年龄、合并糖尿病、合并肺部疾病、抗菌药物使用时间、自主咳嗽能力、吞咽困难与长期卧床老年患者肺部感染发生密切相关;长期卧床老年患者肺部感染时 *p38 MAPK*、*ERK*、*JNK* 表达升高,且三者联合检测对其有较高诊断意义。

参考文献

[1] Cao J, Wang T, Li Z, et al. Factors associated with death in bedridden patients in China: A longitudinal study [J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0228423.

[2] Chen Z, Song T, Li Y, et al. The pulmonary infection risk factors in long-term bedridden patients: a meta-analysis [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10): 11014-11025.

[3] Wang T, Liu C, Pan LH, et al. Inhibition of *p38 MAPK* mitigates lung ischemia reperfusion injury by reducing blood-air barrier hyperpermeability [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 569251.

[4] Fu YS, Duan XQ, Cheng KR, et al. Geraniol relieves mycoplasma pneumonia infection - induced lung injury in mice through the regulation of *ERK/JNK* and *NF-κB* signaling pathways [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(4): e22984.

[5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

[6] 王俊, 张铭, 宋海英, 等. 2020-2023年常州某三甲医院病原菌检测及耐药性分析 [J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2025, 48(2): 159-163.

[7] Yuan Y, Tian W, Deng X, et al. Elderly patients with concurrent hip fracture and lower respiratory tract infection: the pathogens and prognosis over different bedridden periods [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 246.

[8] 徐丽芬, 查显友, 费玉娥. 长期卧床老年痴呆患者并发肺部感染的危险因素分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(7): 813-815.

[9] 王树泉, 何鑫, 韩秀明. 缺血性脑卒中患者并发肺部感染的病原菌分布, 危险因素及血清因子水平分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(2): 214-216, 220.

[10] 曹桂花, 郭建斌, 薛明涛, 等. 高龄老年患者隐匿性肺炎的临床特点及危险因素分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 640-643.

[11] Sonoda A, Iwashita Y, Takada Y, et al. Prediction accuracy of area under the concentration-time curve of vancomycin by bayesian approach using creatinine-based equations of estimated kidney function in bedridden elderly japanese patients [J]. Biol Pharm Bull, 2022, 45(6): 763-769.

[12] Cheng Y, Chen Q, Huang R, et al. Moxibustion treatment increases the survival rate of lung infection of patients bed-ridden due to osteoporotic fracture of the spine via regulation of the inflammatory responses [J]. Arch Med Sci, 2023, 19(1): 258-263.

[13] 曹晶晶, 丁月华. 脑卒中后卧床老年患者继发肺部感染的影响因素及预防护理分析 [J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(3): 168-171.

[14] 杨梅, 孔德岩, 赵静. 重症脑梗死并发肺部感染对纤维蛋白原水平及 *MAPK* 信号通路的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2619-2622.

基于 *ABCB1* 基因多态性乳腺癌化疗后骨髓抑制预测模型的构建

蔡瑞琦¹ 黄胜超^{2*}

[摘要] **目的** 探讨基于 *ABCB1* 基因多态性乳腺癌化疗后骨髓抑制(BMS)预测模型的构建。**方法** 选取2020年11月至2024年11月茂名市电白区人民医院收治的335例乳腺癌患者,将其分为模型建立集($n=250$)和模型验证集($n=85$),其中建立集根据其是否发生BMS分为BMS组($n=127$)、非BMS组($n=123$)。比较建立集两组一般资料、*ABCB1* 基因多态性,用有序多元Logistic回归分析乳腺癌化疗后发生BMS的独立危险因素,建立预测模型,以校准曲线和受试者工作特征(ROC)评价预测模型。**结果** BMS组年龄、身体质量指数(BMI)、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型占比高于非BMS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。有序多元Logistic回归分析结果得出,年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型是BMS的独立危险因素,G2677T/A位点AA+AT是BMS的保护因素($P<0.05$)。构建的模型拟合度良好,校准曲线结果显示模型预测值与实际观测值相接近,ROC分析结果显示,模型预测发生BMS的曲线下面积(AUC)为0.872,验证集AUC为0.904。**结论** 基于 *ABCB1* G2677T位点GG、GT、TT基因型水平构建的预测模型对乳腺癌化疗后BMS有较高的预测价值。

[关键词] *ABCB1* 基因多态性; 乳腺癌化疗; 骨髓抑制; 预测模型; 构建

Construction of a prediction model for bone marrow suppression after chemotherapy in breast cancer based on *ABCB1* gene polymorphism

CAI Ruiqi¹, HUANG Shengchao^{2*}

(1. The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524002; 2. Department of Breast Surgery, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524002)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the construction of a prediction model for bone marrow suppression (BMS) after chemotherapy in breast cancer based on *ABCB1* gene polymorphism. **Methods** A total of 335 breast cancer patients admitted to People's Hospital of Dianbai District, Maoming City from November 2020 to November 2024 were selected and divided into the model establishment set ($n=250$) and the model validation set ($n=85$). Among them, the establishment set was further divided into the BMS group ($n=127$) and the non-BMS group ($n=123$) based on whether BMS occurred. The general data of the two groups and the polymorphism of the *ABCB1* gene were compared and analyzed. Ordered multiple logistic regression was used to analyze the independent risk factors of BMS after chemotherapy for breast cancer, and a prediction model was established. The calibration curve and receiver operating characteristic (ROC) were used to evaluate the prediction model. **Results** The age, body mass index (BMI), combined anemia, combined liver and kidney injury, and the proportions of GG, GT, and TT genotypes at the G2677T/A locus in the BMS group were higher than those in the non-BMS group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of ordered multiple logistic regression analysis showed that age, BMI, combined anemia, combined liver and kidney injury, and the GG, GT, and TT genotypes at the G2677T/A locus were independent risk factors for BMS, while AA+AT at the G2677T/A locus were protective factors for BMS ($P<0.05$). The constructed model has a good fit. The results of the calibration curve show that the predicted values of the model are close to the actual observed values. The results of the ROC analysis show that the area under the curve (AUC) for predicting the occurrence of BMS by the model is 0.872, and the AUC of the validation set is 0.904. **Conclusion** The prediction model

基金项目:广东医科大学临床+基础科技创新专项计划项目(一般项目)(1045kzykd20240021)

作者单位:1. 广东医科大学第一临床医学院,广东,湛江524002

2. 广东医科大学附属医院乳腺外科,广东,湛江524002

*通信作者:黄胜超, E-mail:982688169@qq.com

constructed based on the genotype levels of GG, GT, and TT at the *ABCB1* G2677T locus has a high predictive value for BMS after chemotherapy for breast cancer.

[KEY WORDS] *ABCB1* gene polymorphism; Chemotherapy for breast cancer; Bone marrow suppression; Predictive model; Build

乳腺癌发源自乳腺上皮细胞的增殖失控,是全球女性常见的恶性肿瘤,目前其治疗方式包含手术治疗、内分泌治疗等,其中化疗是其综合治疗的核心手段^[1]。然而,化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,常伴随骨髓抑制(Bone marrow suppression, BMS)不良反应,导致乳腺癌患者中性粒细胞、血小板及红细胞减少,进而引发感染、出血及贫血等一系列并发症,影响治疗效果和患者的预后^[2]。BMS的发生具有显著个体差异,传统预测模型多依赖年龄、化疗前血常规等临床指标,另外传统体表面积计算药物剂量的方式很难实现个体精准化治疗,因此临床仍需探索新的预测模型,以提高评估并发症发生及治疗效果的准确性^[3]。近年来研究发现^[4-5],*ABCB1*基因多态性与紫杉醇、蒽环类等化疗药物的疗效、不良反应有关,rs1045642(C3435T)、rs1128503(C1236T)和rs2032582(G2677T/A)等单核苷酸多态性位点可改变P-糖蛋白表达及功能,进而影响化疗药物在细胞内的蓄积和外排,能反映乳腺癌化疗的预后情况。本研究基于*ABCB1*基因多态性,构建乳腺癌化疗后BMS的预测模型,通过系统探讨*ABCB1*多基因位点中的不同基因型与BMS的关系,以提高临床识别BMS高危患者的准确性,调整治疗剂量,优化个体化化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年11月至2024年11月茂名市电白区人民医院收治的335例乳腺癌患者,将其分为模型建立集($n=250$)和模型验证集($n=85$)。其中建立集年龄平均(44.40 ± 8.73)岁;身体质量指数(Body mass index, BMI)平均(22.61 ± 3.21) kg/m^2 。验证集年龄平均(48.76 ± 9.54)岁;BMI平均(23.47 ± 3.55) kg/m^2 。建立集、验证集的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南2020》^[6]标准并经病理确诊;②于本院行化疗治疗,年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②接受过放疗等影响骨髓的治疗;③合并骨髓增生异常综合征;④合并凝血、肝肾功能障碍者。本研究获得医院伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅医院电子病历,收集患者BMI、年龄、基础疾病、化疗方案等临床基线资料。

1.2.2 *ABCB1*基因多态性检测

于化疗前经肘正中静脉采集患者外周血5 mL,置于EDTA抗凝真空采血管。用上海伯豪生物技术有限公司的全血基因组DNA提取试剂盒完成DNA分离纯化,严格遵循标准化操作流程。对于*ABCB1*基因的G2677T/A、C3435T位点,通过Primer3在线平台设计特异性引物。见表1。采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性技术进行基因多态性检测。PCR扩增程序设置为:95℃预变性2 min;随后30个循环,每个循环包含95℃变性30 s, G2677T/A位点以50℃退火30 s, C3435T位点以58℃退火30 s,末次延伸72℃5 min,产物4℃暂存。扩增产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳分离后,应用全自动凝胶成像系统进行条带分析,通过特异性条带灰度值比实现基因型判读。

1.2.3 分组^[7]

BMS判定:患者完成3个化疗周期后,依据外周血细胞计数结果,将白细胞计数 $<4.0\times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞绝对值 $<2.0\times 10^9/\text{L}$ 或血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$ 即判定为发生BMS。

1.3 统计学方法

统计学处理采用SPSS 23.0软件;符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验;采用有序多元Logistic回归模型分析BMS的独立影响因素;据回归结果构建模型,以校准曲线评价预测模型的准确度,以受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(Area under curve, AUC)分析模型预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

BMS组年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型占比高于非BMS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 影响乳腺癌化疗后发生BMS的有序多元Logistic回归分析

将乳腺癌化疗后发生BMS作为因变量(0=无,1=有),将年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型作为自变量行有序多元Logistic回归多因素分析,结果显示,年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型是BMS的独立危险因素,G2677T/A位点AA+AT是BMS的保护因素($P<0.05$)。见表3。

表1 引物序列

位点	正向引物序列	反向引物序列
G2677T/A	5'-AAGCACTGAAAGATAAGA-3'	5'-TAGTAAGCAGTAGGGAGT-3'
C3435T	5'-GGGTGGTGTCACAGGAAGAG-3'	5'-TGCTCCCAGGCTGTTATTT-3'

表2 两组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	BMS组(n=127)	非BMS组(n=123)	t/χ^2 值	P值	
年龄(岁)	47.68±8.86	40.89±8.61	6.143	<0.001	
BMI(kg/m ²)	23.07±3.00	22.14±2.11	2.827	0.005	
病程(月)	2.12±0.57	2.24±0.51	1.752	0.081	
体表面积(cm ²)	1.55±0.14	1.57±0.13	1.170	0.243	
化疗方案	EC-TH	48	40	1.997	0.368
	ET	56	52		
	GP	23	31		
分子分型	Her-2 过表达型	12(9.45)	10(8.13)	0.340	0.952
	luminal A型	5(3.94)	4(3.25)		
	luminal B型	90(70.87)	91(73.98)		
	三阴性	20(15.75)	18(14.63)		
合并贫血	有	21(16.54)	8(6.50)	6.364	0.012
	无	106(83.46)	115(93.50)		
合并肝肾损伤	有	32(25.20)	17(13.82)	5.131	0.024
	无	95(74.80)	106(86.18)		
合并糖尿病	有	46(36.22)	51(41.46)	0.723	0.395
	无	81(63.78)	72(58.54)		
G2677T/A	GG	20(15.75)	11(8.94)	86.060	<0.001
	GT	67(52.76)	21(17.07)		
	TT	33(25.98)	18(14.63)		
	GA	3(2.36)	20(16.26)		
	AA+AT	4(3.15)	53(59.35)		
C3435T	CC	35(27.56)	33(26.83)	0.193	0.908
	CT	60(47.24)	56(45.53)		
	TT	32(25.20)	34(27.64)		

表3 影响乳腺癌化疗后发生BMS的有序多元Logistic回归分析

自变量	赋值	β 值	S.E值	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
常量		-1.580	0.641	6.076	0.206		0.014
年龄	连续变量	1.024	0.288	12.642	2.784	1.583~4.896	<0.001
BMI	连续变量	1.012	0.297	11.610	2.751	1.537~4.924	0.001
合并贫血	无=0,有=1	1.024	0.294	12.131	2.784	1.565~4.954	<0.001
合并肝肾损伤	无=0,有=1	1.173	0.327	12.868	3.232	1.702~4.954	<0.001
G2677T/A GG	无=0,有=1	1.161	0.334	12.083	3.193	1.659~6.145	0.001
G2677T/A GT	无=0,有=1	1.237	0.319	15.037	3.445	1.844~6.438	<0.001
G2677T/A TT	无=0,有=1	1.173	0.327	12.868	3.232	1.702~6.134	<0.001
G2677T/AAA+AT	无=0,有=1	-2.093	0.673	9.672	0.123	0.033~0.461	0.002

2.3 构建乳腺癌化疗后发生BMS模型

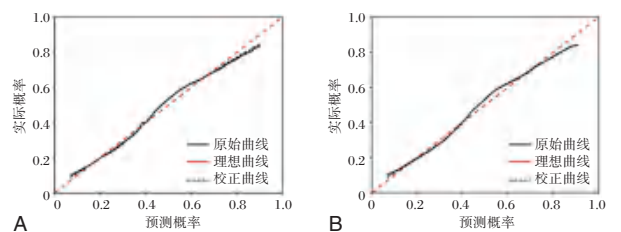
基于上述独立风险因素及其回归系数,构建预测模型 $\text{Logit}(P) = -1.580 + 1.024 \times \text{年龄} + 1.012 \times \text{BMI} + 1.024 \times \text{合并贫血} + 1.173 \times \text{合并肝肾损伤} + 1.161 \times \text{GG} + 1.237 \times \text{GT} + 1.173 \times \text{TT}$,对该模型进行 Hosmer-Lemeshow 检验,结果显示决定性系数 $R^2 = 0.305, P = 0.819$,模型拟合度良好。对预测模型进行校准曲线分析,结果显示模型的预测值与实际观测值相接近,验证该预测模型具有较高精确度。见图1。

2.4 乳腺癌化疗后发生BMS模型预测效能

ROC曲线结果显示,模型预测乳腺癌化疗后发生BMS的AUC为0.872,验证集AUC为0.904。见图2。

3 讨论

本研究结果表明,BMS组年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型占比更高,提示年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、



注:A. 建立集; B. 验证集。

图1 预测模型校准曲线

GT、TT基因型占比与BMS有一定联系。通常情况下,年龄较大的个体其生理功能会衰退,而在化疗过程中,化疗药物会对骨髓造血干细胞有杀伤作用,从而进一步减少机体骨髓造血干细胞数量与分化能力,导致造血干细胞储备不足,进而降低骨髓细胞对化疗药物的耐受性,易发生BMS^[8]。同时,年龄较大的患者其药物代谢、免疫功能下降,从而使化疗药物在体内清除速度减慢,更易发生感染等并发症,进而增

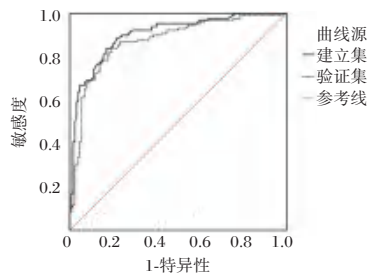


图2 ROC 曲线图

加药物、炎症因子对骨髓造血细胞的毒性作用,干扰骨髓造血微环境,降低细胞修复能力,BMS发生风险甚至加重BMS^[9]。高BMI往往与肥胖相关,肥胖患者体内脂肪组织较多并常伴代谢紊乱,而脂肪组织对药物的亲和力与正常组织不同,长期代谢异常会影响机体肝、肾脏的功能,从而影响患者体内药物分布体积及代谢率,进而影响药物在体内的浓度及延长药物作用时间,增加药物对骨髓造血细胞的毒性作用,最终提高BMS发生风险^[10]。合并贫血患者本身红细胞数量已低于正常水平,且血液中血红蛋白含量降低,造血储备减少,而化疗药物会进一步抑制骨髓造血功能,从而下降携氧能力,影响造血干细胞能量代谢和正常功能,破坏造血平衡,进而降低骨髓对化疗药物的耐受性,恶化贫血状况,更易发生BMS^[11-12]。当乳腺癌患者合并肝脏损伤时,其肝脏代谢酶活性、肾小球滤过率降低,从而减弱化疗药物转化为无毒或低毒代谢产物的能力,阻碍肾小管重吸收和分泌功能,进而使化疗药物在体内长期蓄积,药物浓度升高,提高BMS的发生风险^[13]。*ABCB1*基因编码的P-糖蛋白是一种多药耐药蛋白,主要功能是将药物从细胞内泵出到细胞外,从而减少细胞内药物的积累,而乳腺癌BMS患者中*ABCB1*基因G2677T/A位点的GG、GT、TT基因型占比更高,表明其可能参与影响P-糖蛋白表达及其正常功能发挥的过程。Prasad等^[14]研究发现,G2677T/A位点的GG、GT、TT基因型可能通过影响P-糖蛋白的表达水平,将化疗药物更多地泵出骨髓造血细胞外,降低细胞内药物浓度,使肿瘤细胞产生耐药性,但并不排除发生BMS的可能性,因P-糖蛋白不仅存在于肿瘤细胞中,也存在于肠道、肝脏等正常组织中,从而说明P-糖蛋白的活性变化会影响全身药物分布,而当机体内在P-糖蛋白结构或活性异常等情况下,会导致骨髓组织暴露于较高浓度的药物下,进而增加BMS风险。同时,在G2677T/A位点基因型分析中,乳腺癌患者发生感染、水肿与G2677T/A位点T或A等位基因有关,说明乳腺癌患者TT基因型占比较大时,会进一步引发感染,从而释放大炎症因子,干扰造血干细胞的正常增殖和分化,进而导致BMS^[15]。因此,上述因素与BMS之间的存在一定联系,提示临床在制定乳腺癌治疗方案时应考虑患者的年龄、BMI、基础疾病状态及遗传背景等因素,以优化治疗效果并减少不良反应。

本研究有序多元Logistic回归分析结果得出,年龄、BMI、合并贫血、合并肝肾损伤、G2677T/A位点GG、GT、TT基因型是BMS的独立危险因素,根据其构建的模型拟合度

良好,ROC分析结果显示,模型预测发生BMS的AUC为0.872,验证集ROC AUC为0.904,提示该构建模型可以作为预测骨髓抑制风险的一个有力工具。

综上所述,基于*ABCB1* G2677T位点GG、GT、TT基因型水平构建的预测模型对乳腺癌化疗后BMS有较高的预测价值。

参考文献

- [1] 王好,邓萌,李莹莹,等.健康体检女性乳腺疾病检出情况及影响因素分析[J].华南预防医学,2022,48(2):224-226.
- [2] 郭雪美,倪冲,季沈杰,等.八珍汤联合EPO治疗乳腺癌肿瘤化疗相关性贫血的疗效及对血清炎症因子的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(10):1944-1947.
- [3] 伍亚辉,许超,朱世祺,等.老年胃癌化疗患者骨髓抑制发生危险因素及预测效能分析[J].中国卫生统计,2024,41(3):452-454+458.
- [4] 许秋霞,何少斌,张吟,等.肿瘤患者*ABCB1*基因多态性与紫杉醇疗效及药物不良反应的相关性研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(17):2450-2454.
- [5] Pilotto Heming C, Muriithi W, Wanjiku Macharia L, et al. P-glycoprotein and cancer: what do we currently know?[J]. Heliyon, 2022,8(10):e11171.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2020[M].北京:人民出版社,2020:29.
- [7] 李亚玲,饶真真,胡保玲,等.乳腺癌化疗患者骨髓抑制风险预测模型的构建与验证[J].军事护理,2024,41(2):6-10.
- [8] Young K, Eudy E, Bell R, et al. Decline in IGF1 in the bone marrow microenvironment initiates hematopoietic stem cell aging[J]. Cell Stem Cell, 2021,28(8):1473-1482.e7.
- [9] Gopal A, Ibrahim R, Fuller M, et al. TIRAP drives myelosuppression through an *Ifn γ* -Hmgbl axis that disrupts the endothelial niche in mice[J]. J Exp Med, 2022,219(3):e20200731.
- [10] Usiskin I, Li F, Irwin ML, et al. Association of relative dose intensity with BMI and pathologic complete response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021,186(1):191-197.
- [11] 朱原辛,贾韬,毛建平,等.G-CSF联合GM-CSF及高剂量G-CSF治疗急性髓系白血病化疗后中性粒细胞缺乏的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2023,31(3):503-506.
- [12] 王萌萌,孙浩,李高彪,等.基于网络药理学和实验验证探讨芪菟二至方改善化疗所致骨髓抑制的作用机制[J].中国中药杂志,2025,50(3):719-731.
- [13] Stryczyńska-Mirocha A, Łacki-Zynzeling S, Borówka M, et al. A study indicates an essential link between a mild deterioration in excretory kidney function and the risk of neutropenia during cancer chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2023,31(9):549.
- [14] Prasad N, Singh H, Jaiswal A, et al. Overexpression of P-glycoprotein and MRP-1 are pharmacogenomic biomarkers to determine steroid resistant phenotype in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Pharmacogenomics J, 2021,21(5):566-573.
- [15] 张恕芳,李妍,刘伦,等.*ABCB1*基因型对紫杉烷类药物用于乳腺癌疗效和安全性影响的Meta分析[J].中国药房,2024,35(10):1254-1259.

环状RNA *circASH2L*、*circCRIM1* 对晚期卵巢癌患者紫杉醇联合卡铂化疗疗效的预测价值

姚漫漫¹ 李丽¹ 刘美¹ 张利欣¹ 代红红^{2*}

[摘要] 目的 研究环状RNA半胱氨酸丰富跨膜BMP调节因子1(*circCRIM1*)和环状RNA缺失小同源异形2样蛋白(*circASH2L*)对晚期卵巢癌患者紫杉醇联合卡铂化疗疗效的预测价值。方法 选择2022年1月至2024年8月石家庄第二医院收治的120例接受紫杉醇联合卡铂化疗的晚期卵巢癌患者,根据化疗3个疗程后的疗效分为有效组($n=72$)和无效组($n=48$)。比较两组患者临床资料及化疗前*circASH2L*、*circCRIM1*表达水平的差异,采用logistic回归分析化疗疗效的影响因素,采用ROC曲线分析*circASH2L*、*circCRIM1*、糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)对化疗疗效的预测价值。结果 无效组的FIGO分期、肿瘤直径、化疗前血清HE4、CA125水平、外周血*circASH2L*、*circCRIM1*表达水平均高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗前CA125、HE4、*circASH2L*、*circCRIM1*是化疗疗效的影响因素($P<0.05$);化疗前HE4、CA125、*circASH2L*、*circCRIM1*对化疗疗效具有预测价值,联合预测的曲线下面积为0.907。结论 晚期卵巢癌患者化疗前外周血*circASH2L*、*circCRIM1*表达水平升高与化疗无效有关,*circASH2L*、*circCRIM1*、HE4、CA125联合检测对化疗疗效具有较好的预测价值。

[关键词] 卵巢癌; 化疗; *circASH2L*; *circCRIM1*

Predictive value of *circASH2L* and *circCRIM1* on the efficacy of paclitaxel combined with carboplatin in advanced ovarian cancer patients

YAO Manman¹, LI Li¹, LIU Mei¹, ZHANG Lixin¹, DAI Honghong^{2*}

(1. Obstetrics and Gynecology Department of Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011; 2. Department of Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the predictive value of circular RNA cysteine rich transmembrane BMP regulator 1 (*circCRIM1*) and circular RNA absent small homeotic 2 like protein (*circASH2L*) on the efficacy of paclitaxel combined with carboplatin in advanced ovarian cancer patients. **Methods** 120 advanced ovarian cancer patients were treated at Shijiazhuang Second Hospital from January 2022 to August 2024. These patients received paclitaxel combined with carboplatin chemotherapy. They were then selected and divided into two groups: the effective group ($n=72$) and the ineffective group ($n=48$) based on the efficacy of chemotherapy after 3 courses. The differences in clinical data and the expression levels of *circASH2L* and *circCRIM1* before chemotherapy were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze influencing factors of chemotherapy efficacy by logistic regression. The ROC curve was used to analyze the predictive value of *circASH2L*, *circCRIM1*, carbohydrate antigen 125 (CA125), and human epididymal protein 4 (HE4) for the therapeutic effect of chemotherapy. **Results** In the FIGO stage, tumor diameter, serum CA125, HE4 level, *circASH2L*, and *circCRIM1* expression levels in peripheral blood before chemotherapy, the ineffective group had higher values than the effective group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). CA125, HE4, *circASH2L*, and *circCRIM1* before chemotherapy were identified as influencing factors of chemotherapy efficacy ($P<0.05$). HE4, CA125, *circASH2L*, and *circCRIM1* levels before chemotherapy were found to have predictive value on chemotherapy efficacy, and the combined predicted area under the curve was 0.907. **Conclusion** The increased expression levels of *circASH2L* and *circCRIM1* in the peripheral blood of advanced ovarian cancer patients before chemotherapy are associated with the lack of effectiveness of chemotherapy. The combined detection of *circASH2L*, *circCRIM1*, HE4, and CA125 serves as a reliable predictor for chemotherapy efficacy.

[KEY WORDS] Ovarian cancer; Chemotherapy; *CircASH2L*; *CircCRIM1*

基金项目:河北省医学科学研究课题(20200141)

作者单位:1. 石家庄市第二医院妇产科,河北,石家庄 050011

2. 河北医科大学第四医院肿瘤科,河北,石家庄 050000

*通信作者:代红红, E-mail: daihong1288@sina.com

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,早期无典型症状、诊断难度大,多数患者确诊时已经发展至临床晚期,预后差、死亡率高^[1]。紫杉醇联合卡铂化疗是治疗晚期卵巢癌的主要手段之一,准确预测晚期卵巢癌患者的化疗疗效有助于筛选能够从化疗获益的患者,进而指导临床治疗、改善患者预后^[2]。癌细胞对化疗药物的敏感性是影响化疗疗效的关键生物学因素,癌细胞在耐药基因作用下出现化疗耐药会导致化疗无效。研究资料显示^[3-4],环状RNA半胱氨酸丰富跨膜BMP调节因子1(circular RNA cysteine rich transmembrane BMP regulator 1, *circCRIM1*)和环状RNA缺失小同源异形2样蛋白(circular RNA absent small homeotic 2 like protein, *circASH2L*)是两种调控卵巢癌细胞化疗敏感性的非编码RNA,前者通过调控鼠双微体基因2促进卵巢癌细胞发生紫杉醇耐药,后者通过调控丝氨酸/苏氨酸激酶2促进卵巢癌细胞发生紫杉醇耐药。本研究将对 *circASH2L*、*circCRIM1* 预测晚期卵巢癌患者紫杉醇联合卡铂化疗疗效的价值进行分析,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年1月至2024年8月石家庄第二医院收治的120例晚期卵巢癌患者作为研究对象。纳入标准:①符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)》^[5]疾病诊断;②国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)^[5]分期Ⅲ~Ⅳ期;③接受紫杉醇联合卡铂化疗3个疗程;④化疗前留取外周血样本;⑤临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤或既往有其他恶性肿瘤病史;②合并心肝肾等重要脏器功能不全;③存在化疗禁忌症。本研究方案获得医院临床伦理委员会批准,取得患者知情同意。

1.2 化疗方案

所有患者均采用紫杉醇+卡铂化疗方案,紫杉醇注射液135 mg/m²静脉滴注、至少3 h,铂注射液300 mg/m²静脉滴注、至少1 h,21天为1个疗程,均完成3个疗程化疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料收集

收集卵巢癌患者的年龄、月经状态、身体质量指数、肿瘤直径、FIGO分期、化疗前CA125及HE4水平。

1.3.2 外周血 *circASH2L*、*circCRIM1* 表达水平检测

化疗前取空腹外周静脉血3 mL,采用Trizol法提取总RNA,采用去除基因组逆转录试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司)将总RNA反转录为cDNA,采用荧光定量PCR试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司)在荧光定量PCR仪(德国QIAGEN公司)中对 *circASH2L*、*circCRIM1* 的表达进行检测。引物序列如下:*circASH2L* 正向引物5'-CTAAGCATTTAGCAGCTTA-3'、反向引物5'-ATGCATGCATGCTTAGCTA-3', *circPSMC3* 正向引物5'-CTTAGC-TATATTCGATCGA-3'、反向引物5'-CTGCTAGCATGTCTG-TATGC-3', *circCRIM1* 正向引物5'-CGATTATCGATCG-

TAGCT-3'、反向引物5'-CTAATGCATCGATGCTAC-3'。PCR反应条件如下:95℃ 3 min 共1个循环,95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s 共40个循环。以β-actin为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 *circASH2L*、*circCRIM1* 的表达水平。

1.3.3 化疗疗效评价

化疗后参照实体瘤疗效评价标准^[6]对卵巢癌的化疗疗效进行评价,所有病灶均消失为完全缓解,所有目标病灶的直径总和较基线缩小≥30%为部分缓解,所有目标病灶的直径总和较基线缩小不足30%或增大不足20%为稳定,所有目标病灶的直径总和较基线增加≥20%为进展。完全缓解、部分缓解、稳定均判断为化疗有效,进展判断为化疗无效。根据化疗3个疗程后的疗效将患者分为有效组($n=72$)和无效组($n=48$)。

1.4 统计学处理

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,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用logistic回归分析化疗疗效的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HE4、CA125、*circASH2L*、*circCRIM1* 对化疗疗效的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌患者的化疗疗效

120例卵巢癌患者化疗后完全缓解0例、部分缓解120例、稳定43例、进展48例。

2.2 有效组与无效组患者临床资料比较

有效组与无效组的年龄、月经状态、身体质量指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);无效组的FIGO分期、肿瘤直径、化疗前血清CA125和HE4水平均高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 有效组与无效组患者临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

临床资料	有效组 ($n=72$)	无效组 ($n=48$)	χ^2/t 值	P 值	
年龄	<60岁	33(45.83)	24(50)	0.201	0.654
	≥60岁	39(54.17)	24(50)		
月经状态	绝经	34(47.22)	25(52.08)	0.272	0.602
	未绝经	38(52.78)	23(47.92)		
体质指数 (kg/m ²)		23.28±4.58	22.97±5.03	0.349	0.728
FIGO Ⅲ期	44(61.11)	20(41.67)	4.375	0.036	
FIGO Ⅳ期	28(38.89)	28(58.33)			
肿瘤直径(cm)	3.41±0.78	3.78±0.85	2.438	0.016	
CA125(U/mL)	55.96±7.59	66.09±8.52	6.818	<0.001	
HE4(pmol/L)	153.68±20.39	177.51±24.58	5.773	<0.001	

2.3 有效组与无效组患者化疗前 *circASH2L*、*circCRIM1* 表达水平比较

有效组的化疗前外周血 *circASH2L*、*circCRIM1* 表达水平均高于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.4 卵巢癌患者化疗疗效影响因素的logistic回归分析

将有效组与无效组比较有统计学差异的指标FIGO分

表2 有效组与无效组患者化疗前 *circASH2L*、*circCRIM1* 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>circASH2L</i>	<i>circCRIM1</i>
有效组	72	1.00±0.15	1.00±0.14
无效组	48	1.57±0.19	1.52±0.20
t值		18.308	16.758
P值		<0.001	<0.001

期、肿瘤直径、CA125、HE4、*circASH2L*、*circCRIM1* 作为自变量,将化疗疗效作为因变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示:化疗前 CA125、HE4、*circASH2L*、*circCRIM1* 是化疗疗效的影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 卵巢癌患者化疗疗效影响因素的 logistic 回归分析

自变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
FIGO分期	III期=0、IV期=1	0.441	0.381	1.285	1.554	0.812~5.951	0.177
肿瘤直径	实测值	0.339	0.408	1.092	1.403	0.772~6.582	0.208
CA125	实测值	0.512	0.108	5.334	1.668	1.325~3.481	0.010
HE4	实测值	0.229	0.087	5.962	1.257	1.093~2.093	0.006
<i>circASH2L</i>	实测值	0.845	0.132	6.585	2.328	1.767~2.981	0.002
<i>circCRIM1</i>	实测值	0.915	0.144	5.458	2.497	1.335~4.592	0.007

2.5 化疗前 HE4、CA125、*circASH2L*、*circCRIM1* 对化疗疗效的预测价值

化疗前 HE4、CA125、*circASH2L*、*circCRIM1* 预测化疗疗效的 ROC 曲线见图1,四项指标单独及联合均对化疗疗效具有预测价值($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 化疗前 HE4、CA125、*circASH2L*、*circCRIM1* 对化疗疗效的预测价值

测指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P值
CA125	0.779	0.689~0.868	75.00	70.83	<0.001
HE4	0.770	0.685~0.854	79.17	64.58	<0.001
<i>circASH2L</i>	0.816	0.740~0.891	76.39	75.00	<0.001
<i>circCRIM1</i>	0.819	0.735~0.903	80.56	71.43	<0.001
联合指标	0.907	0.851~0.963	86.11	83.33	<0.001

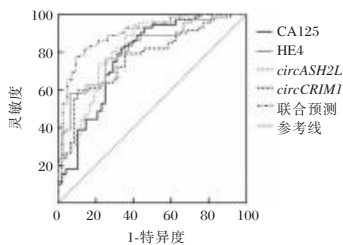


图1 ROC 曲线图

3 讨论

卵巢在盆腔内的位置深,发生卵巢癌时早期症状隐匿且缺乏特异性,确诊时多数已发展至晚期。研究资料显示^[1],FIGO分期 III~IV 期的晚期卵巢癌在卵巢癌中的占比超过 50%。目前治疗晚期卵巢癌的方法包括化疗、细胞减灭术、免疫治疗、靶向治疗等^[7-8]。紫杉醇联合铂类药物的化疗方案是晚期卵巢癌的主流化疗方案,紫杉醇联合卡铂化疗用于晚期卵巢癌治疗的有效率高于紫杉醇联合顺铂化疗^[9]。尽管如此,仍有部

分卵巢癌患者无法从紫杉醇联合卡铂化疗获益,化疗的疗效为无效。因此,化疗前对化疗疗效进行预测、针对可能发生化疗无效的患者进行治疗方案调整,有助于改善疗效及预后。

化疗疗效与癌细胞对化疗的敏感性相关,现代生物学研究认为,癌细胞的化疗敏感性受到复杂分子机制调控。环状 RNA 是一种具有共价闭环结构的非编码 RNA,通过吸附微小 RNA 的方式调控靶基因表达并产生生物学效应。在恶性肿瘤的发生发展以及化疗耐药中,多种环状 RNA 通过调控癌基因、耐药基因表达影响癌细胞的增殖、迁移、侵袭及化疗敏感性^[10-11]。*CircCRIM1* 和 *circASH2L* 是两种具有促癌作用的环状 RNA,前者对鼻咽癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌的增殖具有促进作用^[12-14],后者对卵巢癌、胰腺癌的增殖具有促进作用^[15]。卵巢癌化疗敏感性相关细胞实验显示^[3-4]:在紫杉醇耐药的卵巢癌细胞中,*circCRIM1* 和 *circASH2L* 的表达水平升高,敲低两种环状 RNA 可显著增加卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性。本研究结果显示:与化疗有效患者比较,化疗无效患者的化疗前外周血 *circCRIM1* 和 *circASH2L* 表达水平较高,提示化疗前两种环状 RNA 表达升高与化疗无效有关,可能的机制是两种环状 RNA 表达增加使卵巢癌细胞的化疗敏感性下降,进而影响化疗疗效并导致化疗无效的发生。

CA125 和 HE4 是卵巢癌的血清标志物,多项研究表明化疗前血清 CA125 和 HE4 是卵巢癌化疗疗效的影响因素,CA125 和 HE4 对化疗疗效具有预测价值^[16]。本研究结果显示:与化疗有效患者比较,化疗无效患者的化疗前血清 CA125 和 HE4 水平较高,与国内学者的相关研究结果相似^[16]。进一步 logistic 回归分析结果显示:CA125、HE4、*circCRIM1*、*circASH2L* 四项指标均是卵巢癌化疗疗效的影响因素。CA125、HE4 与卵巢癌化疗疗效相关的结果与国内学者的相关研究结果^[16]相似。进一步分析的结果显示:四项化疗前指标均对化疗疗效具有预测价值,并且四项指标联合预测具有较为理想的效能,灵敏度和特异度分别达到 86.11% 和 83.33%。

综上所述,晚期卵巢癌患者化疗前外周血 *circASH2L*、*circCRIM1* 表达水平升高与化疗无效有关,*circASH2L*、*circCRIM1*、HE4、CA125 联合检测对化疗疗效具有较好预测价值。

参考文献

[1] Feng J, Xu L, Chen Y, et al. Trends in incidence and mortality for ovarian cancer in China from 1990 to 2019 and its forecasted levels in 30 years[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 139.

[2] Ngoi NY, Syn NL, Goh RM, et al. Weekly versus tri-weekly paclitaxel with carboplatin for first-line treatment in women with epithelial ovarian cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 2(2): CD012007.

[3] 罗祥力,蔡芑夷,唐文,等. CircCRIM1 调节 miR-129-5p/MDM2 轴对卵巢癌细胞紫杉醇耐药性的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(2): 262-268.

[4] 莫蕊,陈燕娥,吴颖,等. CircASH2L 调节 miR-128-3p/MKKN2 轴对卵巢癌细胞紫杉醇耐药性的影响[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(4): 258-263.

2022年-2023年新疆某三甲医院儿童哮喘流行病学特征和易感基因多态性分布特征分析

岳雪艳* 田倩楠 马锐

[摘要] **目的** 探讨新疆医科大学第一附属医院儿童哮喘的流行病学特征及易感基因多态性分布规律。**方法** 回顾性分析2022年1月至2023年12月新疆医科大学第一附属医院儿科收治的2300例哮喘儿童的病历资料,经纳排标准剔除176例后,最终选取2124例。从患者病案管理系统调取获取所有参与儿童的临床信息,并采用儿童哮喘控制测试(C-ACT)和家庭功能评定量表(FAD)评估患儿的哮喘控制情况和家庭功能。采用聚合酶链式反应(PCR)和基因测序技术检测白细胞介素(IL)4、肾上腺素能受体2(ADRB2)、血清类黏蛋白1样蛋白3(ORMDL3)基因的位点多态性。**结果** 本研究2124例患儿中男性哮喘占比54.19%(1151/2124)明显高于女性哮喘占比45.81%(973/2124)。随着年龄的增长,哮喘人数逐渐减少。哮喘儿童以汉族为主43.36%(921/2124)。哮喘儿童的发作时间主要为清晨或夜间,季节以秋季为主。哮喘未控制组和哮喘控制组发作时间与季节比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。本院哮喘儿童过敏原中最常见的3种过敏原分别为艾蒿(38.98%)、粉尘螨(27.02%)、屋尘螨(25.99%)。哮喘儿童IL4中-589C/T位点基因型以TT(62.95%)为主,ADRB2中rs1042713位点基因型以AG(59.04%)为主,ORMDL3中rs7216389、rs12603332位点基因型以AA(57.02%)、GG(57.96%)为主。**结论** 儿童哮喘具有性别及季节特异性,IL4、ADRB2、ORMDL3基因多态性与本院儿童哮喘易感性相关,其中IL4-589C/T位点的基因型(TT)比例最高。

[关键词] 儿童哮喘;流行病学;易感基因;多态性频率

Analysis of epidemiological characteristics and distribution characteristics of susceptibility gene polymorphisms of childhood asthma in a tertiary hospital in Xinjiang from 2022 to 2023

YUE Xueyan*, TIAN Qiannan, MA Rui

(Department of Pediatrics II, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the epidemiological characteristics of childhood asthma and the distribution pattern of susceptibility gene polymorphisms in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical records of 2,300 children with asthma who were admitted to the Pediatrics Department at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2022 to December 2023. After excluding 176 cases based on the inclusion and exclusion criteria, 2124 cases were ultimately selected. The clinical information of all participating children was retrieved from the patient medical record management system. The asthma Control Test for Children (C-ACT) and the Family Function Assessment Scale (FAD) were used to evaluate the asthma control and family function of the children. Locus polymorphisms of interleukin (IL) 4, adrenergic receptor 2 (ADRB2), and serum mucin-like protein 1 like 3 (ORMDL3) genes were detected using polymerase chain reaction (PCR) and gene sequencing techniques. **Results** Among the 2,124 children in this study, the proportion of male asthma was 54.19% (1,151/2,124), which was significantly higher than that of female asthma at 45.81% (973/2,124). As people age, the number of asthma patients gradually decreases. Children with asthma were mainly of Han ethnicity, accounting for 43.36% (921/2,124). The onset time of asthma in children is mainly in the early morning or at night, and the season is mainly autumn. The comparison of the attack time between the uncontrolled asthma

基金项目:新疆医科大学第一附属医院青年科研启航专项基金项目(2022YFY-QNRC-23)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院儿内二科,新疆,乌鲁木齐 830000

*通信作者:岳雪艳, E-mail:Yuexueyan520530@126.com

group and the controlled asthma group and the seasons showed a statistically significant difference ($P<0.05$). The three most common allergens among asthma children in our hospital are mugwort (38.98%), dust mite (27.02%), and house dust mite (25.99%). The genotype of the -589C/T locus in *IL4* of children with asthma was mainly TT (62.95%), and the genotype of the rs1042713 locus in *ADRB2* was mainly AG (59.04%). The genotypes of loci rs7216389 and rs12603332 in *ORMDL3* were mainly AA (57.02%) and GG (57.96%). **Conclusion** Childhood asthma shows gender and seasonal specificity. At our hospital, *IL4*, *ADRB2* and *ORMDL3* gene polymorphisms are linked to childhood asthma the susceptibility. The genotype (TT) ratio of *IL4* -589 C/T locus is the highest among them.

[KEY WORDS] Childhood asthma; Epidemiology; Susceptibility gene; Polymorphism frequency

支气管哮喘是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病之一,以慢性气道炎症和气道高反应性为特征。据统计,我国1984年至2021年哮喘患病率从0.69%上升至5.30%,每年增加0.07%,预计到2050年中国哮喘患病率将达到9.76%^[1]。哮喘是一种复杂的多基因遗传性疾病,其发病机制涉及遗传与环境因素的共同作用。在某些情况下,哮喘易感基因与疾病恶化的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)之间存在重叠,同一基因中的多个常见变异可能导致哮喘发作及恶化。因此探索易感基因多态性在儿童哮喘发生发展中的作用意义重大。近年来,全基因组关联研究揭示了多个与哮喘相关的易感基因位点,如 β 2肾上腺素受体(β 2-drenergic receptor, *ADRB2*)、白细胞介素(Interleukins, IL)4、血清类黏蛋白1样蛋白3(Orosomucoid 1-like protein 3, *ORMDL3*)等^[2-4]。然而,这些研究多集中于欧美人群或我国东部地区^[5],由于遗传背景的差异,其结果可能不适用于新疆儿童。基于此,本研究通过回顾性分析新疆某三甲医院收治的哮喘患儿临床数据进行流行病学特征和易感基因多态性分析,为该地区儿童哮喘的区域性防治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2022年1月至2023年12月新疆医科大学第一附属医院儿科收治的2300例哮喘儿童的病历资料。纳入标准如下:①符合《儿童支气管哮喘规范化诊治建议》^[6]中儿童支气管哮喘的诊断标准;②入组前4周内无全身或局部激素和吸入性糖皮质激素用药史,24小时内未使用支气管扩张剂;③居住于新疆地区3年以上,且祖籍三代无异族通婚史;④临床资料完整。排除标准:①先天性肺畸形、气道阻塞或腔外压迫、活动性肺结核、支气管扩张、先天性心脏病或肝肾功能不全患者;②对布地奈德等吸入性糖皮质激素过敏或不耐受的儿童。经纳排标准剔除176例后,最终选取2124例。根据治疗前的C-ACT测试结果, ≥ 20 分的1338例儿童纳入哮喘控制组, < 20 分的786例儿童纳入哮喘未控制组^[7]。本研究已获得新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准,伦理编号:K202201-16。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查与资料收集

从患者病案管理系统调取获取所有参与儿童的临床信

息,包括性别、年龄、民族、发作时间与季节、过敏原检测结果。

1.2.2 治疗干预方法

儿童主要采用吸入激素或全身应用激素对症治疗,同时给予问题解决疗法进行护理干预。问题解决疗法包括:建立个人档案,责任护士指导家长及患儿掌握哮喘基础知识、治疗原则、雾化吸入方法,出院时家长掌握患儿肺功能康复及家庭生活护理知识。并于入院和出院时采用儿童哮喘控制测试(Childhood Asthma Control Test, C-ACT)和家庭功能评定量表(Family Assessment Device, FAD)评估患儿的哮喘控制情况和家庭功能。

1.2.3 儿童哮喘易感基因位点检测

采集患儿口腔颊黏膜脱落细胞,使用DNA提取试剂盒从口腔黏膜中提取3个基因的基因组DNA。通过多重聚合酶链反应(Polymerase chain reaction, PCR)方法获得4个基因位点的基因型。采用PCR和基因测序技术检测*ADRB2*、*IL4*、*ORMDL3*三种哮喘易感基因位点的SNP。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0版进行统计分析。均值 \pm 标准差或中位数和四分位数间距根据变量的正态性或非正态性分布来描述连续变量。符合正态分布的连续变量使用采用独立样本 t 检验,否则使用非参数检验。计数数据使用 $n(\%)$ 表示,组间比较使用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘儿童的年龄、性别、民族特征

本研究2124例患儿中男性哮喘占比54.19%(1151/2124)明显高于女性哮喘占比45.81%(973/2124)。3~6岁(不包括6)组、6~9岁(不包括9)组、9~12岁组人数分别为905人、767人、452人。随着年龄的增长,哮喘人数逐渐减少。哮喘儿童以汉族为主,占比为43.36%(921/2124)。哮喘未控制组男性占比高于哮喘控制组,C-ACT评分低于哮喘控制组($P<0.05$),两组年龄、民族、FAD评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 哮喘儿童的发作时间与季节特征

哮喘儿童的发作时间主要为清晨或夜间,季节以秋季为主。哮喘未控制组和哮喘控制组发作时间与季节比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 哮喘儿童的年龄、性别、民族特征 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

组别	哮喘未控制组 (n=786)	哮喘控制组 (n=1338)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别			5.529	0.019
男	452(57.51)	699(52.24)		
女	334(42.49)	639(47.76)		
年龄(岁)			1.123	0.570
3~6(不包括6)	337(42.88)	568(42.45)		
6~9(不包括9)	291(37.02)	476(23.58)		
9~12	158(20.10)	294(21.97)		
民族			7.733	0.052
汉族	311(39.57)	610(45.59)		
维吾尔族	275(34.99)	429(32.06)		
哈萨克族	179(22.77)	263(19.66)		
其他	21(2.67)	36(2.69)		
C-ACT 评分(分)	10.56±2.69	28.21±3.08	133.506	<0.001
FAD 评分(分)	84(57, 159)	89(71, 164)	8.694	0.182

表2 哮喘儿童的发作时间与季节特征 [n(%)]

组别	哮喘未控制组 (n=786)	哮喘控制组 (n=1338)	χ^2 值	P 值
发作时间(点)			14.185	0.003
清晨(5:01~8:00)	275(34.99)	373(27.88)		
上午(8:01~12:00)	108(46.74)	239(17.86)		
下午至晚上 (12:01~22:00)	141(17.94)	254(19.98)		
夜间(22:01~次日 5:00)	262(33.33)	472(35.28)		
季节(月份)			65.344	<0.001
春季(3~5)	149(18.96)	371(27.73)		
夏季(6~8)	124(15.77)	261(19.51)		
秋季(9~11)	382(48.60)	614(45.89)		
冬季(12~2)	131(16.67)	92(6.87)		

2.3 哮喘儿童的过敏原分布

本院多种过敏原哮喘儿童较多,过敏原中最常见的3种过敏原分别为艾蒿(38.98%)、粉尘螨(27.02%)、屋尘螨(25.99%)。见表3。

表3 哮喘儿童的过敏原分布 [n(%)]

过敏原	例数
艾蒿	328(38.98)
粉尘螨	574(27.02)
屋尘螨	552(25.99)
藜草	485(22.83)
豚草	336(15.82)
黄青霉	318(14.97)
小麦	304(14.31)
榆树	275(12.95)
柳树	249(11.72)
蟑螂	126(5.93)
烟曲霉	54(2.54)

2.4 儿童哮喘治疗情况

本研究纳入的哮喘儿童主要采用吸入激素治疗 86.44% (1 836/2 124)或全身应用激素 12.76%(271/2 124)对症治疗,同时给予问题解决疗法进行护理干预。治疗干预前,哮喘儿童的 C-ACT、FAD 评分分别为 (21.68±1.56)分、(89.42±12.35)分,治疗干预后,哮喘儿童的 C-ACT、FAD 评分均升

高,分别为 (30.38±3.87)分、(67.83±10.07)分 ($t=120.392$ 、 62.442 , $P<0.05$)。

2.5 儿童哮喘易感基因多态性频率分布特点

哮喘儿童 *IL4* 中-589C/T 位点基因型以 TT(62.95%)为主, *ADRB2* 中 rs1042713 位点基因型以 AG(59.04%)为主, *ORMDL3* 中 rs7216389、rs12603332 位点基因型以 AA(57.02%)、GG(57.96%)为主。见表4。

表4 儿童哮喘易感基因多态性频率分布 [n(%)]

基因名称	位点名称	基因型	例数
<i>IL4</i>	-589C/T	TT	1337(62.95)
		TC	601(28.30)
		CC	186(8.76)
<i>ADRB2</i>	rs1042713	AG	1254(59.04)
		AA	615(28.95)
		GG	255(12.00)
<i>ORMDL3</i>	rs7216389	AA	1211(57.02)
		AG	722(33.99)
		GG	191(8.99)
	rs12603332	GG	1231(57.96)
		GA	706(33.24)
		AA	187(8.80)

3 讨论

本研究流行病学特征分析发现,儿童期男性哮喘患病占比率高于女性,这一趋势在国外研究中均得到证实^[8],这种差异可能归因于性激素、遗传和表观遗传变异以及环境影响等因素。本研究中哮喘儿童过敏原中最常见的3种过敏原分别为艾蒿、粉尘螨、屋尘螨,这与鲁非凡等^[9]关于新疆地区哮喘患儿吸入性过敏原的调查结果部分相符。调查发现哮喘儿童的发作时间主要为清晨或夜间,可能是由于夜间迷走神经比白天兴奋,易引发气道出现抑制状态,并造成气道腺体分泌旺盛、过多炎性分泌物会出现增强,造成通气堵塞。发作季节以秋季为主,这可能是由于秋季是主要过敏原艾蒿、豚草等许多植物花粉散播的季节,且此季节呼吸道感染高发,更易引发哮喘。

近年来对哮喘发病机制的深入研究发现,遗传因素与环境因素的相互作用在哮喘的病因中起着关键作用。目前 SNP 已成为遗传学与疾病易感性之间关联分析的主要 DNA 变异模型。*IL4* 基因位于染色体 5q31 上,-589C/T 基因多态性存在于转录起始位点的上游位置。研究表明^[10],与 C 等位基因相比,该 SNP 的 T 等位基因导致转录因子结合的亲合力增加,从而导致 *IL4* mRNA 的过表达。因此,*IL4* 基因-589C/T SNP 会抑制 *IL4* 表达,从而影响哮喘易感性。Razaghian 等^[11]的研究证实,*IL4* 基因 -589C/T 多态性与儿童哮喘风险显著相关。本研究 *IL4* 中-589C/T 位点基因型 TT 占比高于 TT、TC,表明哮喘儿童 *IL4* 中-589C/T 位点基因型以 TT(62.95%)为主。有研究表明^[12],*ORMDL3* 表达增加可能通过与 *SERCA2* 相互作用诱导自噬,从而抑制细胞内钙内流,并诱导细胞死亡,损害哮喘中的支气管上皮功能,*ORMDL3* 基因 rs7216389 位点 SNP 是哮喘最显著的相关标

记,与哮喘易感性相关。王玲等^[13]的研究中,新疆地区维吾尔族人群哮喘易感性与 *ORMDL3* 基因位点多态性相关,这与本研究结论相符。*ADRB2* 编码 β -2-肾上腺素能受体,是G蛋白偶联受体超家族的成员。当人体受到外界刺激,如过敏原、冷空气等,*ADRB2* 被激活,能使气道扩张,缓解哮喘症状。Bai 等^[14]的研究表明,在汉族儿童中,除 *FCER1B* rs569108 外,*ADRB2*、*IL4* 和 *IL13* 基因的 SNP 位点在哮喘组和对照组间差异显著,但在哈萨克族儿童中,哮喘组和对照组这 4 个基因的 SNP 位点的不同基因型频率和风险等位基因频率的分布差异无统计学意义。新疆地区民族多样性显著,不同民族间哮喘遗传易感性可能存在异质性,但本研究目前主要针对流行病学特征、过敏原检测和易感基因多态性频率分布的描述性分析,未对新疆地区儿童哮喘进行民族间哮喘遗传易感性的比较,未来待积累更多的研究和实践经验后再进行民族间比较研究。

综上,儿童哮喘具有性别及季节特异性,*IL4*、*ADRB2*、*ORMDL3* 基因多态性与本院儿童哮喘易感性相关,其中 *IL4* -589C/T 位点的基因型(TT)比例最高。

参考文献

[1] Yu J, Xu L, Han A, et al. The epidemiology of asthma in Mainland China: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Public Health, 2024,24(1):2888.
 [2] 段朴英,熊妍,蒙文娟,等.哮喘儿童 *ORMDL3* 基因多态性及基因与环境交互作用的分析[J].贵州医科大学学报, 2024, 49(2):299-304+312.
 [3] 朱冰,张贺,周丹,等.河北地区 3-12 岁儿童哮喘流行情况及其易感基因多态性频率分布特征[J].实用预防医学, 2024, 31(4):475-478.

[4] 林佳辉,解敏,王飞,等. 13 个哮喘易感基因型在宁波地区儿童哮喘的分布研究及新预测模型的建立[J].中国优生与遗传杂志, 2023,31(12):2399-2405.
 [5] 陈娟,夏爱青,沈阳娟,等. 南京地区 1-3 岁儿童支气管哮喘相关影响因素分析[J].华南预防医学, 2024,50(9):845-848.
 [6] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J].中华儿科杂志, 2020,58(9):708-717.
 [7] 彭俊争,樊慧峰,张彩凤,等.吸入激素联合奥马珠单抗治疗中重度儿童过敏性哮喘合并过敏性鼻炎自身前后对照试验[J].中国循证儿科杂志, 2021,16(2):120-123.
 [8] Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, et al. Sex and gender in asthma[J]. Eur Respir Rev, 2021,30(162):210067.
 [9] 鲁非凡,杨智翔,马香萍.新疆地区支气管哮喘患儿吸入性过敏原分布现状研究[J].中国医学创新, 2025,22(8):146-150.
 [10] 张平波,鲍一笑,徐敬,等.四位点儿童哮喘基因预测模型与哮喘预测指数和特应性的相关性研究[J].中国实用儿科杂志, 2021,36(6):441-446.
 [11] Razaghian A, Parvaneh N, Amirzargar AA, et al. Association between IL-10 (at position -592) and IL-4 (at position -589) genotype polymorphism with atopic and non-atopic asthma in children[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2023,12(5):98-106.
 [12] Raby B, Hayes M, Davis RL, et al. GSDMB/*ORMDL3* Rare/Common Variants Are Associated with Inhaled Corticosteroid Response among Children with Asthma [J]. Genes (Basel), 2024,15(4):420.
 [13] 王玲,魏研荣,王丽霞,等.乌鲁木齐地区维吾尔族 *ORMDL3* 基因单核苷酸多态位点与哮喘易感性的研究[J].分子诊断与治疗杂志, 2019,11(1):11-16.
 [14] Bai S, Lu J, Hua L, et al. Prediction of asthma using a four-locus gene model including *IL13*, *IL4*, *FCER1B*, and *ADRB2* in children of Kazak nationality [J]. Ital J Pediatr, 2023,49(1):162.

(上接第 2153 页)

[5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
 [6] Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1 update and clarification: from the RECIST committee [J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 132-137.
 [7] Bulot AL, Dion L, Nyangoh Timoh K, et al. Ovarian carcinoma in patients aged 80 years: A retrospective multicenter study of management and survival in the FRANCOGYN population [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2025, 54(1):102872.
 [8] El Tawab S, Nistor S, Roux R, et al. The surgical, histopathological characteristics, and survival outcome of ovarian clear cell carcinoma: a retrospective case series sharing the experience of a tertiary cancer centre [J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(9):5037-5049.
 [9] 张春艳,冯世香,王光慧.紫杉醇与卡铂联合对晚期卵巢癌患者血清血管内皮生长因子及肿瘤标志物的影响[J].临床和实验医学杂志, 2023, 22(10) 1080-1084.
 [10] Li G, Zhou X, Liu X, et al. Epithelial splicing regulatory protein 1 promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer by inducing the formation of circular RNAs modulating epithelial plasticity [J]. Cell Signal, 2025, 125:111485.

[11] Schwarzenbach H. Interplay of microRNAs and circRNAs in Epithelial Ovarian Cancer [J]. Noncoding RNA, 2024, 10(5):51.
 [12] He W, Zhou X, Mao Y, et al. CircCRIM1 promotes nasopharyngeal carcinoma progression via the miR-34c-5p/*FOSL1* axis [J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1):59.
 [13] Peng W, Ye L, Xue Q, et al. Silencing of circCRIM1 Drives IGF2BP1-Mediated NSCLC Immune Evasion [J]. Cells, 2023, 12(2):273.
 [14] Ji Y, Yang S, Yan X, et al. CircCRIM1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Angiogenesis by Sponging miR-378a-3p and Regulating SKP2 Expression [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 12(9): 796686.
 [15] Chen J, Li X, Yang L, et al. CircASH2L Promotes Ovarian Cancer Tumorigenesis, Angiogenesis, and Lymphangiogenesis by Regulating the miR-665/*VEGFA* Axis as a Competing Endogenous RNA [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 19(8): 595585.
 [16] 金雯,王雯智,黄凤仙,等. 糖类抗原 125、人附睾蛋白 4、miRNA-144-3p 对卵巢癌患者化疗疗效的预测价值及影响因素分析[J]. 癌症进展, 2023, 21(13): 1413-1416.

经肛吻合器直肠切除术对出口梗阻型便秘直肠组织 TMEM16A、Piezo1/2 的影响

赵丙晖* 江泽 姜国胜

[摘要] **目的** 探讨经肛吻合器直肠切除术(STARR)对出口梗阻型便秘(ODC)直肠组织钙激活氯通道蛋白1(TMEM16A)、机械敏感性离子通道蛋白(Piezo)1、Piezo2的影响。**方法** 选取2019年1月至2023年6月沧州市中心医院收治的110例ODC患者,按随机数表法将其分为传统组(予传统手术, $n=55$)、STARR组(予STARR, $n=55$),比较两组TMEM16A和Piezo1、2水平、肛门直肠动力学指标、应激炎症指标、便秘情况、并发症。**结果** 治疗后,STARR组TMEM16A和Piezo1、2水平高于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$);STARR组直肠最大耐受容量(MTV)、肛管静息压(ARP)、初始感觉阈值(FSV)低于传统组,肛管最大收缩压(MSP)高于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$);STARR组C反应蛋白(CRP)、丙二醛(MDA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、过氧化脂质(LPO)水平低于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$);STARR组克利夫兰便秘(CCS)、Longo出口梗阻综合征(Longo ODS)评分低于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$);STARR组并发症发生率与传统组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** STARR能提高ODC患者直肠组织TMEM16A、Piezo1/2的表达水平,改善肛门直肠动力学与便秘情况,降低应激炎症反应。

[关键词] 肛吻合器直肠切除术; 出口梗阻型便秘; 直肠组织; 钙激活氯通道蛋白1、机械敏感性离子通道蛋白1/2

Effects of transanal circular stapler rectal resection on TMEM16A and Piezo1/2 in rectal tissues of constipation with outlet obstruction

ZHAO Binghui*, JIANG Ze, JIANG Guosheng

(Colorectal and Anal Surgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of transanal stapler rectal resection (STARR) on calcium-activated chlorophenol 1 (TMEM16A), mechanically sensitive ion channel protein (Piezo) 1, and Piezo2 in rectal tissues of outlet obstructive constipation (ODC). **Methods** Total of 110 patients with ODC were admitted to Cangzhou Central Hospital from January 2019 to June 2023. They were selected and divided into the traditional group ($n=55$) which received traditional surgery, and the STARR group ($n=55$) which underwent STARR procedure. The groups were determined using the random number table method. The levels of TMEM16A, Piezo1, and Piezo 2, anorectal dynamic indicators, stress-inflammatory indicators, constipation conditions, and complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of TMEM16A, Piezo1, and Piezo 2 in the STARR group were higher than those in the traditional group, with statistical significance ($P<0.05$). Additionally, the maximum rectal tolerance volume (MTV), anal resting pressure (ARP), and initial sensory threshold (FSV) in the STARR group were lower than those in the control group, while the maximum anal systolic pressure (MSP) was higher than that in the traditional group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of C-reactive protein (CRP), malondialdehyde (MDA), interleukin-1 β (IL-1 β), and lipid peroxide (LPO) in the STARR group were significantly lower compared to those in the traditional group, with statistical significance ($P<0.05$). The scores of Cleveland Constipation Score (CCS) and Longo Outlet Obstruction Syndrome (Longo ODS) in the STARR group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of complications between the STARR group and the traditional group ($P>0.05$). **Conclusion** STARR can increase the expressions of TMEM16A and Piezo1/2 in the rectal tissues of patients with ODC. This can improve anorectal dynamics and constipation, as well as reduce the stress-induced inflammatory response.

基金项目:2021年度沧州市科技计划自筹经费项目(213106081)

作者单位:河北省沧州市中心医院结肠直肠肛门外科,河北,沧州 061001

*通信作者:赵丙晖, E-mail:15733758006@163.com

[KEY WORDS] Transanal stapler rectal resection; Obstructed defecation syndrome; Rectal tissue; Calcium-activated chloroquinone 1, Mechanically sensitive ion channel protein 1/2

出口梗阻型便秘(Obstructed defecation syndrome, ODS)是以排便困难、排便不尽感及肛门梗阻感为特征的肠道疾病,其发病机制复杂,涉及直肠组织的多种病理生理改变^[1]。传统手术方法在一定程度上能缓解症状,但创伤大且恢复慢,近年来,经肛吻合器直肠切除术(Stapled transanal rectal resection, STARR)作为一种微创手术应用于 ODC 治疗,其能切除冗余直肠黏膜和黏膜下层组织,重建直肠解剖结构,具有创伤小、恢复快的优势,然而,目前关于 STARR 的疗效机制研究多集中于解剖矫正和动力学改善,对其在分子层面对肠道功能调控的影响仍缺乏深入探讨^[2]。钙激活氯通道蛋白 1(Calcium-activated chloroquinone 1, TMEM16A)作为钙激活氯离子通道的关键成分,在肠道分泌、肠神经系统信号传递中发挥重要作用,与慢传输型便秘等胃肠动力障碍密切相关^[3]。机械敏感性离子通道蛋白(Mechanically sensitive ion channel protein, Piezo)是机械敏感离子通道家族的重要成员, Piezo1 主要参与细胞机械感受和信号传导, Piezo2 在感觉神经元中发挥重要作用,其表达异常可能参与 ODS 的病理过程^[4]。本研究探讨 STARR 对直肠组织 TMEM16A、Piezo1/2 的影响,旨在揭示手术疗效的潜在分子机制,为实现优化手术方案、提升治疗效果提供理论及实践依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于 2019 年 1 月至 2023 年 6 月,选取沧州市中心医院收治的 110 例 ODC 患者为研究对象,采用随机数表法将研究对象分为传统组、STARR 组,每组均 55 例,传统组男女比例为 22:33;平均年龄为(37.88±3.68)岁;平均病程(5.04±0.57)个月。STARR 组男女比例为 25:30;平均年龄为(39.24±3.72)岁;平均病程(5.18±0.41)个月。两组在性别构成、年龄分布及病程时长等基线资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《实用肛肠病学》^[5]标准并经肛肠镜检查存在直肠前突等解剖异常;②临床资料完整,年龄≥18 岁;③接受至少 3 个月保守治疗,且无效;④患者及家属知情且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并肠道炎症性疾病;③有直肠手术史;④合并凝血、肝肾功能障碍者。本研究获得沧州市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 传统组

行传统手术治疗。用硬膜外麻醉,取合适体位,经肛门将直肠黏膜外翻,以缝合或切除形式修复直肠前突或内脱垂。完成后关闭切口,留置肛管并禁食 1~2 天,遵医嘱用药。

1.2.2 STARR 组

行 STARR。患者取截石位,用扩肛器逐渐扩张肛门,将

吻合器经肛门置入直肠,采用 7-0 可吸收缝线在齿状线近端 3~5 cm 平面行直肠前壁全层环周荷包缝合,共构建 4 个半周径荷包(间距 10 mm)。安装扩肛器后于其背侧固定防滑脱挡板,避免直肠后壁黏膜嵌入钉仓。首枚弧形吻合器置入后,经侧孔牵引荷包线末端,逐步收紧缝线使前壁全层组织进入钉仓,激发切割后移除器械,修剪残留黏膜桥,确保吻合口完整性。同法于直肠后壁构建双半周荷包,置入脑压板于扩肛器腹侧作空间维持,更换第二枚吻合器完成后续操作。闭口及术后护理同传统组。

1.3 观察指标

1.3.1 TMEM16A 和 Piezo1、2 水平

治疗前及治疗 3 个月后取直肠组织,剪碎、酶解、研磨、离心取上清液 3 mL,用酶联免疫吸附法检测 TMEM16A(试剂盒购自博研生物)、Piezo1、2(试剂盒购自江莱生物)水平。

1.3.2 肛门直肠动力学指标

治疗前及治疗 3 个月后行肛门直肠测压,记录直肠最大耐受容量(Maximum tolerated volume, MTV)、肛管静息压(Anal resting pressure, ARP)、初始感觉阈值(First sensation volume, FSV)、肛管最大收缩压(Maximum squeeze pressure, MSP)水平。

1.3.3 应激炎症指标

治疗前及治疗 3 个月后采集静脉血 5 mL 离心取上清液,用比色法(上海生工生物工程)检测丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、过氧化脂质(Lipid Peroxide, LPO)水平。用酶联免疫吸附法(上海生工生物工程)检测 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)水平。

1.3.4 便秘情况

治疗前与随访 14 个月,用克利夫兰便秘评分(Cleveland constipation score, CCS)^[6]、Longo 出口梗阻综合征(Longo obstructed defecation syndrome, Longo ODS)^[7]评分评估便秘情况。CCS 包含 8 项因素:排便次数、排便费力程度、依赖辅助排便情况、每次排便时间、排空程度、日排便失败次数、便秘病程、便秘症状,总分 30 分,分数越高表明便秘越严重。Longo ODS 包含 9 项条目:排便频率、灌肠剂或栓剂使用情况、泻药使用情况、手助排便、排便不尽感、直肠或会阴部疼痛不适感、每周活动减少程度、排用力程度、排用力时间延长情况,总分 40 分,分数越高表明症状越严重。每月随访,以最后一个月结果为准。

1.3.5 并发症

治疗随访期间,统计出血、感染、吻合口瘘、肛门坠胀、排便急迫等发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。呈正态分布计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间行独立样本 t 检验,同组治疗前后使用配对 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。以 $P<$

3 讨论

STARR 通过机械性切除病变组织会改变直肠壁张力分布和局部微环境,进而影响直肠蛋白的表达与功能,影响 ODS 患者的生理状态及术后恢复效果^[8]。本研究结果表明,STARR 组 MTV、ARP、FSV、CRP、MDA、IL-1 β 、LPO 水平更低,MSP 更高,提示 STARR 能改善 ODC 患者肛门直肠动力学,降低应激炎症反应。STARR 通过切除冗余直肠黏膜和黏膜下层组织,从而优化直肠壁张力分布,改善直肠顺应性,进而增强直肠壁对机械扩张的感知能力,降低 MTV、FSV、ARP,改善 ODS 患者直肠灵敏度和临床症状,加速恢复进程,提高长期预后^[9]。同时 STARR 通过修复直肠前突等操作,减少直肠前突或脱垂对肛管的持续性牵拉,从而缓解肛门括约肌的慢性代偿性痉挛,降低括约肌静息张力,进而改善括约肌收缩能力,升高 MSP,降低 ARP,促进直肠功能全面恢复,降低远期复发率^[10]。另外,慢性便秘也会导致肠道内压力增加、局部炎症反应加剧,影响肠道蠕动和排便功能,STARR 移除部分冗余或病变组织后,能减少机体肠道内机械性梗阻,从而减轻肠道负担,提高肠道通畅度,改善局部血液循环,进而减少 IL-1 β 、CRP 等炎症介质释放,降低由再灌注引起的氧化应激反应,维持肠道黏膜屏障完整性,全面改善患者整体健康状况^[11]。因此,STARR 通过精准解剖矫正病变组织,以优化直肠壁张力分布、降低牵引压力,改善排便阻力,从而有效改善 ODC 患者肛门直肠动力学,降低应激炎症反应,促进直肠组织修复。

本研究结果表明,STARR 组 TMEM16A 和 Piezo1、2 水平更高,CCS 和 Longo ODS 评分更低,提示 STARR 能提高 ODC 患者直肠组织 TMEM16A、Piezo1/2 水平,改善便秘情况。慢性炎症和缺血等病理状态会抑制 TMEM16A 表达,而 STARR 通过精准解剖矫正和缓解局部缺血、炎症反应后,能改善机体局部血液循环,促进 TMEM16A 基因表达上调,从而调节肠道液体平衡,增强肠道蠕动,促进患者正常排便,进而降低 CCS 和 Longo ODS 评分,提高患者生活质量,减少因便秘引发腹胀等不适症状,改善长期预后^[12]。ODS 患者因直肠前突或套叠导致直肠壁长期处于异常扩张或压力失衡状态,而 STARR 术后,直肠结构恢复正常,使直肠壁张力重新分布,优化机械环境,从而加强对肠道平滑肌细胞和上皮细胞产生的机械刺激,激活机械敏感离子通道,进而激活 Piezo1、2 表达,增强直肠对生理性扩张的敏感性,维持肠道正常生理功能,最终防止 ODS 复发^[13]。另外,STARR 通过上调 TMEM16A 和 Piezo1、2 表达,能增强肠神经元与平滑肌协调性,从而提高直肠对机械扩张的敏感性,改善肠神经信号传递及肠-脑轴,进而恢复直肠对粪便扩张的感知能力,促进患者及时排便,减少粪便潴留和腹胀的发生,降低 CCS、Longo ODS 评分,提高长期预后^[14]。因此,STARR 通过改善微环境、激活钙信号和机械敏感通路,从而促进 TMEM16A 和

Piezo1/2 表达,进一步改善肠神经系统信号传递,协同优化 ODS 患者排便功能。

综上所述,STARR 能提高 ODC 患者直肠组织中 TMEM16A、Piezo1/2 的表达水平,改善肛门直肠动力学与便秘情况,降低应激炎症反应。

参考文献

- [1] 李艳,武丽娜,赵明娟,等.郑州市中老年人功能性便秘现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(4):478-481.
- [2] 王万里,王熙,樊文彬,等.对吻合器痔上黏膜环形切除钉合术临床应用 20 年疗效的再评价[J].中国微创外科杂志,2021,21(2):155-159.
- [3] 吴本升,周青,何宗琦,等.温阳益气方通过上调 TMEM16A 和 c-kit 表达改善小鼠慢传输型便秘的机制[J].中国老年学杂志,2024,44(17):4164-4170.
- [4] Guo J, Li L, Chen F, et al. Forces Bless You: Mechanosensitive Piezo Channels in Gastrointestinal Physiology and Pathology[J]. Biomolecules, 2024,14(7):804.
- [5] 金黑鹰,章蓓.实用肛肠病学[M].上海:上海科学技术出版社,2014:112-114.
- [6] 占煜,刘言,温旭东,等.利那洛肽对比聚乙二醇 4000 治疗功能性便秘的前瞻性研究[J].中国新药与临床杂志,2023,42(12):801-806.
- [7] 张沁光,杨雄飞,王浩华.四君子汤合四磨汤加减治疗出口梗阻型便秘吻合器经肛门直肠切除术后的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(19):183-188.
- [8] 王晓莉,李丽,周新宇,等.直肠癌术后结肠造口感染与外周血 CD36/mTORC1 信号通路及 MCP-1、sTREM-1 表达的关系[J].中华医院感染学杂志,2024,34(21):3296-3300.
- [9] Kitaguchi D, Wakabayashi M, Hasegawa H, et al. Single-stapling technique versus hand-sewn anastomosis in inter-sphincteric resection with transanal total mesorectal excision (Super SST): protocol for a multicentre randomized clinical trial[J]. BJS Open, 2023,7(1):zrac160.
- [10] Gluck O, Matani D, Rosen A, et al. Surgical Treatment for Rectocele by Posterior Colporrhaphy Compared to Stapled Transanal Rectal Resection[J]. J Clin Med, 2023,12(2):678.
- [11] Hu J, Zou H, Qiao X, et al. The relationship between oxidative balance scores and chronic diarrhea and constipation: a population-based study [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1):1366.
- [12] 杨雯静,于波. TMEM16A 在上皮细胞中的表达和调控[J].中国细胞生物学学报,2021,43(6):1315-1324.
- [13] Endesh N, Chuntharpursat-Bon E, Revill C, et al. Independent endothelial functions of PIEZO1 and TRPV4 in hepatic portal vein and predominance of PIEZO1 in mechanical and osmotic stress[J]. Liver Int, 2023,43(9):2026-2038.
- [14] He J, Xie X, Xiao Z, et al. Piezo1 in Digestive System Function and Dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(16):12953.

肺癌患者基于PD-L1表达与免疫治疗反应状态的肺部微生物组差异分析

王倩¹ 吕天璞² 许尤琪³ 左武琪^{2*}

[摘要] **目的** 根据肺癌患者肺部程序性死亡配体1(PD-L1)表达水平与免疫治疗应答状态评价肺部微生物组丰度差异情况,为临床肺癌患者联合免疫治疗提供参考。**方法** 选取溧阳市中医医院2020年4月至2024年12月经病理诊断为非小细胞肺癌(NSCLC)患者247例。使用支气管镜收集支气管肺泡灌洗液样本,采用免疫组织化学方法检测肿瘤组织中PD-L1表达;通过16S rRNA基因测序检测联合免疫治疗前后支气管肺泡灌洗液中的呼吸道微生物群。**结果** 247例患者中,193例低表达PD-L1,54例高表达PD-L1。高表达PD-L1组以致病韦隆杆菌为主($P=0.001$),低表达PD-L1组奈瑟菌数量显著高于高PD-L1组,差异有统计学意义($P=0.001$)。免疫治疗应答组以殊异韦荣球菌为主($P=0.001$),无应答组以流感嗜血杆菌和嗜热奈瑟菌为主($P=0.041$)。**结论** 在PD-L1表达水平和免疫治疗反应方面,奈瑟氏菌和韦荣氏球菌的丰度存在显著差异。

[关键词] 肺癌;肺部微生物群;PD-L1;免疫治疗反应

Differential analysis of lung microbiome in lung cancer patients based on PD-L1 expression and immunotherapy response status

WANG Qian¹, LV Tianpu², XU Youqi³, ZUO Wuqi^{2*}

(1. Oncology Department, 2. Respiratory Department, Liyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Liyang, Jiangsu, China, 213300; 3. Oncology Department, Jiangsu Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210019)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the differences in lung microbiome abundance based on programmed death ligand 1 (PD-L1) expression levels and immunotherapy response in lung cancer patients, and to provide a reference for combined immunotherapy in clinical lung cancer patients. **Methods** 247 patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) through pathological examination at Liyang Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2020 to December 2024 were selected. Bronchoalveolar lavage fluid samples were collected using bronchoscopy, and PD-L1 expression in tumor tissues was detected by immunohistochemistry. The respiratory microbiota in the bronchoalveolar lavage fluid was analyzed by 16S rRNA gene sequencing before and after combined immunotherapy. **Results** Among the 247 patients, 193 exhibited low PD-L1 expression, while 54 exhibited high PD-L1 expression. The group with high PD-L1 expression was predominantly characterized by pathogenic *Veillonella* ($P=0.001$). The abundance of *Neisseria* in the low PD-L1 expression group was significantly higher than that in the high PD-L1 group, and the difference was statistically significant ($P=0.001$). The immune therapy response group was mainly composed of *Vibrio parahaemolyticus* ($P=0.001$), while the non-response group was mainly composed of *Haemophilus influenzae* and *Neisseria thermophilus* ($P=0.041$). **Conclusion** There were significant differences in the abundance of *Neisseria* and *Veillonella* in terms of PD-L1 expression levels and immune therapy response.

[KEY WORDS] Lung cancer; Pulmonary microbiota; PD-L1; Immunotherapy response

基金项目:常州市卫健委科技项目(QN202245)

作者单位:1.溧阳市中医医院肿瘤科,江苏,溧阳 213300

2.溧阳市中医医院呼吸科,江苏,溧阳 213300

3.江苏省第二中医院肿瘤科,江苏,南京 210019

*通信作者:左武琪, E-mail:1600112956@qq.com

根据我国肿瘤登记中心收集的肿瘤登记数据,肺癌居恶性肿瘤发病和死亡首位^[1]。人体肺部定植着独特的动态细菌群落,其组成在呼吸系统疾病中显著改变^[2]。研究表明,肺癌患者的肺部微生物群区别于健康个体^[3],且与慢性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的进展及急性加重相关^[4]。微生物群可调节化疗和免疫治疗的疗效与毒性^[5],临床前证据提示^[6],调节微生物组可增强宿主抗肿瘤免疫,从而提升抗PD-1免疫治疗的疗效。值得注意的是,微生物群变化可能通过累积PD-L1依赖性调节性T细胞(Treg)促进环境过敏原耐受^[7],暗示微生物群与PD-L1表达存在潜在关联。基于此,本研究旨在表征肺癌患者不同PD-L1表达状态下的肺部微生物群落差异,并对分析免疫治疗应答组与非应答组间的微生物群特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入溧阳市中医医院2020年4月至2024年12月经病理诊断为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的247名患者。纳入标准:①符合《原发性肺癌诊疗规范2018版》^[8]中对于NSCLC的诊断标准;②年龄 ≥ 18 周岁;③符合《中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)》^[9]中推荐进行抗PD-L1治疗的条件;④患者及家属知情同意。排除标准:①合并有其他恶性肿瘤疾病;②对于使用的抗PD-L1治疗药物不耐受;③既往长期使用免疫抑制剂,且治疗前1个月内未停药;④预计生存周期不超过6个月;⑤严重的全身性慢性疾病;⑥既往进行过NSCLC免疫治疗。本研究经溧阳市中医医院伦理委员会批准(批号:20201203)。

1.2 样本提取及分组

由支气管镜专家使用无菌支气管镜采集支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)样本;同时通过支气管镜活检、经皮CT引导穿刺活检或术中胸腔镜获取肺癌组织标本,采用免疫组织化学法检测肿瘤组织PD-L1表达水平,并依据肿瘤比例评分(Tumor Proportion Score, TPS)进行量化。参考既往研究,将PD-L1表达阳性阈值设定为TPS $\geq 10\%$ ^[10],247名NSCLC患者根据该标准被分为高、低表达组。所有结果均由两名病理科医生采用双盲的方法判读。仅对高表达PD-L1组中的实际愿意接受免疫检查点抑制剂治疗的27名患者进行为期三个月的联合抗PD-L1抑制剂治疗,免疫治疗后对患者的支气管肺泡灌洗液样本微生物群进行了再次分析。

1.3 治疗反应判断及分组

根据RECIST指南^[11],癌症治疗3个月后出现进展性疾病(Progressive disease, PD)的患者被归类为无应答,而表现为病情稳定(Stable disease, SD)、部分缓解(Partial response, PR)和完全缓解(Complete response, CR)的患者被认为是有效应答。免疫治疗3个月后出现SD、CR或PR的患者被分成有效应答组(20例),出现PD的患者被分成无应答组(7例)。

1.4 DNA提取、PCR扩增与测序

采用FastDNA SPIN Kit for Soil土壤基因组DNA提取

试剂盒(MP Biomedicals, USA)提取总DNA;使用融合引物对16S rRNA基因V3-V4区进行PCR扩增——上游引物341F(5'-AATGATACGGCGACCACCGA GATCTACAC [N8] TCGTCGGCAGCGTC AGATGTGTATAAGAGACAG CCTACGGGNGGCWGCAG-3',其中[N8]为8碱基标索引物,加粗序列为V3区靶向段)与下游引物805R(5'-CAAGCAGAAGACGGCATACGA GAT [N8] GTCTCGTGGGCTCGG AGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3')在以下程序下扩增:95℃初始变性3 min,25个循环(95℃ 30 s \rightarrow 55℃ 30 s \rightarrow 72℃ 30 s),72℃终延伸5 min;扩增产物经1%琼脂糖凝胶电泳(Gel Doc系统, BioRad, USA)验证后,用CleanPCR纯化试剂盒(CleanNA, Netherlands)纯化,等浓度混合并去除短片段非目标产物;按照NEBNext RULtra™ II DNALibraryPrepKitforIllumina(NewEnglandBiolabs, USA)的标准流程构建测序文库,并在IlluminaNova6000平台对构建的文库进行双端测序。采用16S rRNA库数据库(Greengenes)进行注释并分析OUT。

1.5 生物信息学分析

原始16S rRNA测序数据经QIIME2平台(v2021.11)质控,包含Phred评分 $<Q20$ 的低质量序列过滤及基于Greengenes 13_8数据库的嵌合体移除(vsearch插件);继以UCLUST算法对非冗余序列进行开放式操作分类单元(OTU)聚类(相似性阈值97%);OTU代表序列通过Greengenes数据库(Release 13_8)注释物种分类(置信度阈值0.8),获取门至属水平分类谱;最终采用LEfSe(Linear Discriminant Analysis Effect Size)进行组间差异分析,显著差异类群定义为Kruskal-Wallis秩和检验 $P < 0.05$ 且线性判别分析(LDA)得分 > 2.0 的类群。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件分析数据,对于服从正态分布的连续变量,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表达,运用独立样本t检验;非正态分布的变量则以中位数及四分位距(IQR, 25%至75%百分位数)表示;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征及PD-L1表达、免疫治疗应答情况

247例NSCLC患者平均年龄为 65.4 ± 11.2 岁。根据患者PD-L1表达的TPS $\geq 10\%$,分为高、低表达组。在低PD-L1组中,早期肺癌的比例更高;相反,在高PD-L1组中,晚期肺癌患者的比例更高。在247例患者中,分析了27例接受免疫治疗的患者的微生物群。免疫治疗3个月后显示,SD、CR或PR的患者被分配到应答者组(20名患者),PD的患者被分配到无应答者组(7名患者)。见表1~2、图1。

2.2 非小细胞肺癌患者PD-L1高低表达组间优势菌群分析

247例非小细胞肺癌患者肺部微生物组测序及注释后结果显示:高PD-L1组以致病韦隆杆菌为主($P = 0.001$),

表1 高低表达PD-L1组临床特征比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

一般情况	低表达PD-L1 (n=193)	高表达PD-L1 (n=54)	t/χ^2 值	P值
年龄	67.30±10.1	62.10±13.2	3.654	0.061
性别				
男	112(58.0)	34(63.0)		
女	81(42.0)	20(37.0)	0.153	0.721
吸烟				
是	102(52.8)	32(59.2)		
否	91(47.2)	22(40.8)	0.127	0.762
免疫应答组				
是	12(6.2)	8(14.8)	2.491	0.122
否	6(3.1)	1(1.9)	4.579	0.031 ^a
组织学分级				
I~II	95(49.2)	21(38.9)		
III~IV	98(50.8)	33(61.1)	2.671	0.093
病理学诊断				
腺癌	141(73.0)	41(76.0)		
鳞癌	52(27.0)	13(24.0)	0.102	0.834

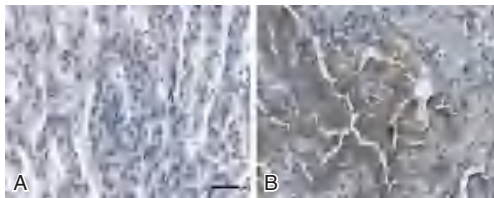
注:^a $P<0.05$ 。

表2 免疫治疗应答组和无应答组临床特征比较

$[IQR(25\%, 75\%), n(\%)]$

一般情况	应答组 20(74.1)	无应答组 7(25.9)	t/χ^2 值	P值
年龄	62.0(52.0,78.0)	61.0(51.0,62.0)	0.163	0.710
性别				
男	17(85.0)	6(85.7)		
女	3(15.0)	1(14.3)	0.267	0.570
吸烟				
是	19(95.0)	6(85.7)	2.652	0.094
否	1(5.0)	1(14.3)		
PD-L1<10%	12(60.0)	6(85.7)	3.530	0.072
PD-L1≥10%	8(40.0)	1(14.3)	5.321	0.023 ^a
组织学分级				
I~II	0	0		
III~IV	20(100)	7(100)	0.296	0.533
病理学诊断				
腺癌	15(75.0)	5(71.4)		
鳞癌	5(25.0)	2(28.6)	0.212	0.625

注:^a $P<0.05$ 。



注:A. PD-L1低表达; B. PD-L1高表达。

图1 NSCLC患者肿瘤组织中PD-L1表达情况 (免疫组织化学染色, 100×)

低PD-L1组奈瑟菌数量显著高于高PD-L1组, 差异有统计学意义($P=0.001$)。见表3、图2。

2.3 应答组和无应答组肺癌患者的肺微生物菌群特征

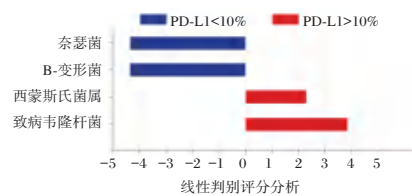
免疫治疗应答组与无应答组的优势门相比, 无应答组变形菌门和拟杆菌门的数量较高($P=0.004$; $P=0.003$), 而应答组则以厚壁菌门为主($P=0.014$), 差异均有统计学意义。Shannon指数和Simpson指数估计了肺微生物群的 α 多样性, 虽然每个微生物群中的群落是不同的, 但两组间差异比较无统计学意义($P=0.307$; $P=0.540$)。见图3。

2.4 非小细胞肺癌患者不同免疫治疗反应组间优势分析

变形杆菌门的嗜血杆菌在无应答组中显著高于应答组($P=0.041$), 而在应答组中以殊异韦荣球菌为主($P=0.001$)。无应答者组的嗜血杆菌和嗜热奈瑟菌的LDA值分别为

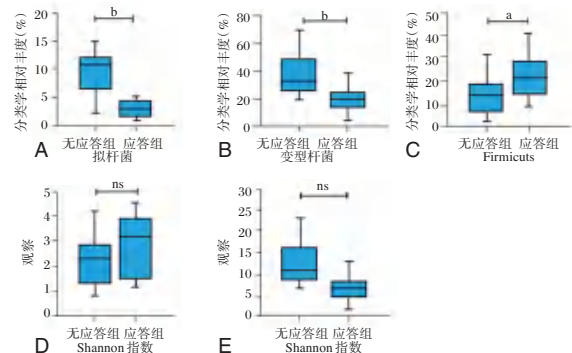
表3 肺泡灌洗液标本病原菌构成比

PD-L1表达	病原菌属	株数(株)	占比(%)
PD-L1≥10%(n=54)	致病韦隆杆菌	30	55.6
	西蒙斯氏菌	9	16.5
	葡萄球菌	5	9.3
	链球菌	4	7.4
	细微孔菌	3	5.6
	普雷沃氏菌	2	3.7
PD-L1<10%(n=193)	假单胞菌	1	1.9
	奈瑟菌	123	63.7
	B-变形菌	46	23.9
	葡萄球菌	12	6.2
	链球菌	8	4.1
	假单胞菌	4	2.1



注:LDA:线性判别分析,长度表示效应大小;蓝色条表示PD-L1低表达患者分类群相对丰度;红色条表示PD-L1高表达患者分类群相对丰度。

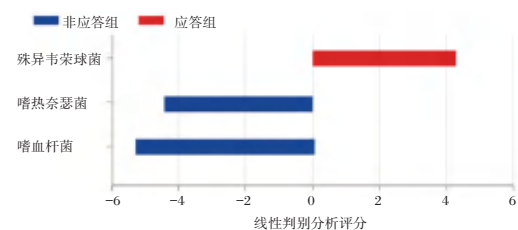
图2 非小细胞肺癌患者中PD-L1高低表达组间优势菌群分析



注:图A-C,免疫治疗应答者和无应答者组之间变形菌门、拟杆菌门和厚壁菌门丰度存在差异。图D、E,应答者和无应答者组支气管肺泡灌洗液微生物群中 α 多样性的比较。^a $P<0.05$; ^b $P<0.01$ 。

图3 亚组间微生物群落的分类组成

5.1%和4.4%, 应答者组的殊异韦荣球菌的LDA值为4.1% ($P=0.032$)。见图4。



注:LDA,线性判别分析。蓝色条表示在PD-L1低表达患者中相对丰富的分类群;红色条表示在PD-L1高表达患者中相对丰富的分类群。

图4 非小细胞肺癌患者不同免疫治疗反应组之间的优势属分析

3 讨论

本研究通过 16S rRNA 基因测序分析非小细胞肺癌患者支气管微生物群落,探究其组成与 PD-L1 表达及免疫治疗反应的关系。既往研究证实,肠道微生物群可调节癌症患者对免疫检查点阻断的反应^[12],而器官特异性微生物群(如肺微生物群)在肺癌发展中起关键作用^[13]。本研究发现,奈瑟菌属(变形菌门)在 PD-L1 低表达组中显著富集,这与该菌属丰度升高可预测抗 PD-L1 治疗无反应的既往结论一致^[14];而韦荣球菌属主导了 PD-L1 高表达组及免疫治疗应答者的菌群,该菌属不仅已被证实与哮喘、肺纤维化急性加重等肺部疾病相关^[15],还在肺癌诊断中展现出潜在价值^[16]。值得注意的是,嗜血杆菌属被发现在免疫治疗无应答组中显著富集。

本研究发现,韦荣球菌属在 PD-L1 高表达组及免疫治疗应答组中均占主导;而变形菌门的嗜血杆菌属在无应答组中 LDA 评分最高(5.1),属间的差异可能与非小细胞肺癌患者对免疫治疗的反应有关。嗜血杆菌属作为机会性病原体,通常与宿主共生,仅在病毒感染或免疫低下时致病,且在肺癌患者中较健康人群显著富集^[17]。本研究证实其在免疫治疗无应答组中大量存在,提示该菌可能削弱抗癌药物疗效,或可作为肺癌治疗的潜在靶点^[18]。肺部微生物群通过调节免疫与代谢参与 COPD、哮喘、囊性纤维化及肺癌的发病机制^[19],本研究进一步揭示其与肺癌治疗的相关性,为基于微生物群调控提升疗效提供新思路。

现有研究表明^[20],肺微生物群通过代谢产物(如短链脂肪酸)调节免疫活性,激活 TLR/NF- κ B 促炎通路及 Th17/IL-17 信号,上调 PD-L1 表达并促进肿瘤免疫逃逸;特定菌属(如韦荣球菌、链球菌)可经 ERK/PI3K 通路直接驱动肿瘤的发生,动物实验证实清除菌群可抑制肿瘤生长,而移植应答者菌群能恢复 PD-1 疗效^[21]。

综上所述,在 PD-L1 表达水平和免疫治疗反应方面,奈瑟氏菌和韦荣氏球菌的丰度存在显著差异。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-31.
- [2] Yang Y, Shen J, Wei S, et al. Characteristics of gut and lung microbiota in patients with lung masses and their relationship with clinical features[J]. BMC Microbiol, 2025, 25(1): 541.
- [3] an C, Chen Y, Tian Y, et al. The emerging role of microbiota in lung cancer: a new perspective on lung cancer development and treatment[J]. Cell Oncol (Dordr), 2025.
- [4] Xie C, Wang K, Yang K, et al. Toward precision medicine in COPD: phenotypes, endotypes, biomarkers, and treatable traits[J]. Respir Res, 2025, 26(1): 274.
- [5] Lei W, Zhou K, Lei Y, et al. Gut microbiota shapes cancer immunotherapy responses [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2025, 11(1): 143.
- [6] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-

- L1 efficacy[J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-9.
- [7] Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1 [J]. Nat Med, 2014, 20(6): 642-7.
- [8] 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-20.
- [9] 周彩存,王洁,王宝成,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-35.
- [10] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-35.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-47.
- [12] Yu SL, Hsiao YJ, Cooper WA, et al. The Ring Study: an international comparison of PD-L1 diagnostic assays and their interpretation in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell cancer and urothelial cancer [J]. Pathology, 2023, 55(1): 19-30.
- [13] Larsen TV, Daugaard TF, Gad HH, et al. PD-L1 and PD-L2 immune checkpoint protein induction by type III interferon in non-small cell lung cancer cells [J]. Immunobiology, 2023, 228(3): 152389.
- [14] Wang S, Zhou Z, Hu R, et al. Metabolic Intervention Liposome Boosted Lung Cancer Radio-Immunotherapy via Hypoxia Amelioration and PD-L1 Restraint [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(18): e2207608.
- [15] Chen H, Ge M, Zhang F, Xing Y, et al. Correlation between immunotherapy biomarker PD-L1 expression and genetic alteration in patients with non-small cell lung cancer [J]. Genomics, 2023, 115(4): 110648.
- [16] Yang L, Zhang W, Sun J, et al. The role of spatial interplay patterns between PD-L1-positive tumor cell and T cell in recurrence of locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(7): 2015-27.
- [17] Shen X, Huang S, Xiao H, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 plus CTLA-4 antibodies +/- other therapies in lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Hosp Pharm, 2023, 30(1): 3-8.
- [18] Gosney JR, Peake MD, Kerr KM. Improving practice in PD-L1 testing of non-small cell lung cancer in the UK: current problems and potential solutions [J]. J Clin Pathol, 2024, 77(2): 135-9.
- [19] Liu J, Chen M, Gao X, et al. Study protocol of KeyPemls-004: A phase 2 study of pembrolizumab in combination with plinabulin and docetaxel in previously treated patients with metastatic non-small cell lung cancer and progressive disease (PD) after immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitor) alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy [J]. Thorac Cancer, 2023, 14(8): 773-8.
- [20] Mannion JM, McLoughlin RM, Lalor SJ. The Airway Microbiome-IL-17 Axis: a Critical Regulator of Chronic Inflammatory Disease [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64(2): 161-78.
- [21] Bhattacharyya RP, Bandyopadhyay N, Ma P, et al. Simultaneous detection of genotype and phenotype enables rapid and accurate antibiotic susceptibility determination [J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1858-64.

超声断层显像技术联合血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF在异位妊娠诊断中的价值

王茜 袁晓亮 何兴*

[摘要] **目的** 探讨超声断层显像技术联合血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、神经导向因子-1(Netrin-1)、血管内皮生长因子(VEGF)对异位妊娠(EP)诊断中的价值。**方法** 2023年12月至2025年1月唐山弘慈医院收治的206例疑似EP患者,其中经病理学或手术检查确诊的144例为病例组,其他62例为对照组(健康宫内妊娠)。比较病例组、对照组血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF水平,将EP患者作为阳性病例,将健康宫内妊娠孕妇作为阴性对照,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析超声断层显像技术联合血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF对EP患者的诊断效能。**结果** 206例疑似EP患者,金标准确诊144例为EP患者,62例为健康宫内妊娠孕妇,超声断层显像技术诊断109例为EP患者(正确诊断89例),97例为健康宫内妊娠孕妇(正确诊断42例)。病例组血清VEGF水平高于对照组,血清 β -HCG、Netrin-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,超声断层显像技术联合血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF诊断EP的曲线下面积(AUC)为0.934,高于单独检测($P<0.05$)。**结论** 超声断层显像技术联合血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF指标能显著提高EP诊断效能,对临床诊断具有重要参考价值。

[关键词] 异位妊娠;超声断层显像技术; β -人绒毛膜促性腺激素;神经导向因子-1;血管内皮生长因子;诊断价值

The value of ultrasound tomography technology combined with serum β -HCG, Netrin-1 and VEGF in the diagnosis of ectopic pregnancy

WANG Qian, YUAN Xiaoliang, HE Xing*

(Department of Ultrasound, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of ultrasound tomography combined with serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), Netrin-1, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in ectopic pregnancy (EP). **Methods** From December 2023 to January 2025, 206 suspected EP patients were admitted to Tangshan Hongci Hospital. Of these, 144 cases were confirmed by pathological or surgical examination and classified as the case group, while the remaining 62 cases were classified as the control group (healthy intrauterine pregnancy). The levels of serum β -HCG, Netrin-1 and VEGF in the case group and the control group were compared. Patients with EP were considered positive cases, while healthy pregnant women with intrauterine pregnancy were considered as negative controls. The diagnostic efficacy of ultrasound tomography combined with serum β -HCG, Netrin-1 and VEGF for patients with EP was analyzed by using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Among 206 suspected EP patients, 144 were confirmed as EP patients by the gold standard, 62 were healthy intrauterine pregnant women, and 109 were diagnosed as EP patients by ultrasound tomography (89 cases were correctly diagnosed), and 97 were healthy intrauterine pregnant women (42 cases were correctly diagnosed). The serum VEGF level in the case group was higher than that in the control group, while the serum β -HCG and Netrin-1 levels were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for diagnosing EP by ultrasound tomography combined with serum β -HCG, Netrin-1, and VEGF was 0.934, which was higher than that of individual detection ($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound tomography technology combined with serum β -HCG, Netrin-1, and VEGF indicators, could significantly enhance the diagnostic efficacy of EP. This combination has important reference value for clinical diagnosis.

基金项目:唐山市卫生健康委员会项目(20221726)

作者单位:唐山弘慈医院超声科,河北,唐山063000

*通信作者:何兴, E-mail: huaihuai1823@163.com

[KEY WORDS] Ectopic pregnancy; Ultrasound tomography; β -Human chorionic gonadotropin; Netrin-1; Vascular endothelial growth factor; Diagnostic value

异位妊娠(Ectopic pregnancy, EP)作为妇科最常见的急腹症之一,其发病率约占妊娠总数的1~2%,且近年来呈现持续上升趋势^[1-2]。传统诊断主要依赖常规阴道超声,但临床实践中部分早期病例仍易出现诊断延迟,从而增加输卵管破裂等严重并发症的发生风险,严重威胁孕妇健康^[3]。超声断层显像技术通过多平面重建和薄层扫描(层厚可达0.5 mm),能够更清晰地显示输卵管细微结构和胚胎着床特征,然而,其诊断效能仍受到操作者经验的影响,单独应用时阳性预测值有限^[4]。与此同时,分子生物学研究发现多种血清指标在EP的发生发展中具有重要意义。胎盘合体滋养层细胞可分泌 β -人绒毛膜促性腺激素(β -Human chorionic gonadotropin, β -HCG)。神经导向因子-1(Netrin-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)则在输卵管异位着床中的关键作用,其中Netrin-1通过调控滋养细胞侵袭性,而VEGF则促进局部血管生成,可能为EP提供更早期的血清学预警信号。李美娜等^[5]研究指出, β -HCG水平是影响EP患者临床症状的独立影响因素,但其对EP的诊断价值尚未明确;康立娟等^[6]的研究结果显示,血清Netrin-1水平对EP具有较高的准确率,但特异度较不足。综上,超声断层显像技术联合血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF对EPEP的诊断价值中的应用尚未明确。本研究拟探讨该联合检测在EP诊断中的应用价值,为EP的早期识别与干预提供新的思路与依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

样本量计算:参照《医学统计学》^[7]第四版中定量资料的样本含量估计,公式如下:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \cdot \sigma}{\delta} \right)^2 = \left(\frac{Z_{\alpha/2}}{\delta} \right)^2 \cdot \pi(1 - \pi)$$

本研究采用单纯随机抽样的样本含量估计方法,用估计总体率的样本含量估计: $\alpha=0.05$, $Z_{\alpha/2}=Z_{0.05/2}=1.96$, $\delta=10\%$ 。总体率未知,取 $\pi=0.18$ 代入以上公式得 $n=56$,考虑到10%的脱落率,最终纳入例数需在62例及以上。本研究为前瞻性研究,2023年12月至2025年1月唐山弘慈医院收治的206例疑似EP患者,其中经病理学或手术检查确诊的144例为病例组,其他62例为对照组(健康宫内妊娠)。本研究获本院医学伦理委员会审核批准。纳入标准:①符合《妇产科学》^[8]中妊娠标准者;②停经6~8周并伴有下腹隐痛或阴道出血,疑似异位妊娠者;③无精神障碍、语言障碍、听力障碍者;④研究对象对此次研究开展均知晓同意签字等。排除标准:①子宫畸形者;②辅助生殖受孕者;③存在超声检查禁忌证者等。脱落与剔除标准:退出研究、转院治疗者。

1.2 方法

1.2.1 超声断层显像技术

采用Venue型彩色超声诊断仪(通用电气医疗系统(中

国)有限公司)配备三维容积成像及断层显像专用软件模块,使用避孕套覆盖探头并涂抹医用耦合剂作为探头防护,设置探头频率范围:3.0-6.5 MHz,充分显露矢状面、水平面及冠状面,确认三维采集已完整并且图像质量较好,开启超声断层显像模式,通过对图像沿X、Y、Z轴的旋转和平移获得各方向的断层图像,对静态容积相关数据行多方位断层成像,层间距设定:0.5 mm检查附件区域包块情况,对其血流情况进行观察。根据《妇产科超声诊断学》^[9]标准确诊EP。

1.2.2 血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF水平

采集所有受试者肘静脉血3 mL,室温下静置1 h后进行离心,离心半径10 cm,速度3 000 rpm,10 min,完成后取上层血清,通过化学发光免疫分析法检测血清 β -HCG水平(天津华科泰生物技术有限公司);通过酶联免疫吸附试验检测血清Netrin-1、VEGF水平(美国B&D公司)。

1.3 统计学方法

SPSS 26.0统计软件用于数据分析。符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组组间比较采用 t 检验;MedCalc 11.4绘制ROC曲线分析诊断价值,最佳截断值的确定依据约登指数最大的原则,指标联合检测的诊断价值分析采用拟合方程。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组孕妇年龄、孕前体质量指数、停经时间、孕次、月经周期等一般资料,比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕前体质量指数(kg/m ²)	停经时间(d)	孕次(次)	月经周期(d)
病例组	144	28.92±2.04	21.71±0.76	37.98±1.16	1.61±0.31	30.17±2.51
对照组	62	29.03±2.19	21.84±0.72	38.04±1.21	1.58±0.29	29.62±2.43
t 值		0.347	1.144	0.336	0.649	1.456
P 值		0.729	0.254	0.737	0.517	0.147

2.2 超声断层显像技术诊断结果对EP的检出情况

206例疑似EP患者,金标准确诊144例为EP患者,62例为健康宫内妊娠孕妇;超声断层显像技术诊断109例为EP患者(正确诊断89例),97例为健康宫内妊娠孕妇(正确诊断42例)。

2.3 两组血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF水平

病例组孕妇血清VEGF水平显著高于对照组,而血清 β -HCG、Netrin-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.4 超声断层显像技术联合血清 β -HCG、Netrin-1、VEGF水平对EP的诊断价值

ROC曲线分析结果显示,超声断层显像技术联合血

表2 病例组、对照组血清β-HCG、Netrin-1、VEGF水平比较(̄x±s)

组别	n	β-HCG(mIU/mL)	Netrin-1(pg/mL)	VEGF(ng/L)
病例组	144	5123.84±1263.94	108.93±32.77	192.99±51.59
对照组	62	7127.71±2100.47	139.38±31.05	158.03±37.51
t值		57.934	6.213	4.813
P值		<0.001	<0.001	<0.001

清β-HCG、Netrin-1、VEGF水平诊断EP的曲线下面积(AUC)为0.934,高于单独检测(P<0.05)。见表3、图1。

表3 超声断层显像技术联合血清β-HCG、Netrin-1、VEGF水平对EP的诊断价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
超声断层显像技术		0.648	0.578-0.713	61.81	67.74	<0.001
Netrin-1(pg/mL)	130.43	0.725	0.659-0.785	75.69	62.90	<0.001
VEGF(ng/L)	169.03	0.681	0.612-0.744	70.83	61.29	<0.001
β-HCG(mIU/mL)	6270.09	0.753	0.688-0.810	70.83	72.58	<0.001
联合检测		0.934 ^{abcd}	0.891-0.964	85.42	90.32	<0.001

注:与超声断层显像技术比较,^aP<0.05;与Netrin-1比较,^bP<0.05;与VEGF比较,^cP<0.05;与β-HCG比较,^dP<0.05。

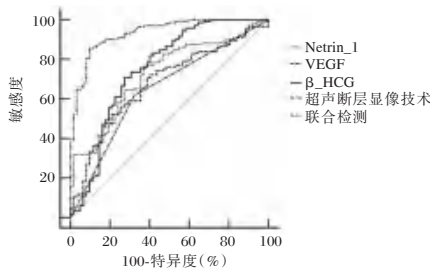


图1 ROC曲线图

2.5 EP患者超声断层显像技术检查图



注:子宫前位大小约为6.3 cm×5.6 cm×4.6 cm,轮廓规则,肌层回声均匀,内膜厚约1.2 cm。宫内可见节育器回声,位置正常,子宫前壁下段切口处探及无回声区,范围约0.7 cm×0.6 cm,宫颈区域探及囊性回声,边界清,直径约0.7 cm;附件:右附件区探及不均质回声包块,大小约2.0 cm×1.5 cm,其内可见无回声区,大小约0.4 cm×0.4 cm,彩色多普勒血流显像:其内可见少许血流信号,左侧附件区未见明显异常。于子宫直肠窝探及液性暗区回声,较大范围约2.5 cm×2.1 cm,内见细密点状回声。

图2 EP患者超声断层显像技术检查图

3 讨论

超声断层显像技术作为一种新型的超声成像技术,通过多平面、多角度的图像重建,能够更清晰地显示盆腔脏器的解剖结构和病变特征。该技术层间距及断层数均具有可调节性,可扫描并保存整个病变部位的容积数据,有助于断层分析,并可识别输卵管壁微小连续性中断,弥补了传统二维

超声检查的不足^[10]。本研究中,206例疑似EP患者,金标准确诊144例为EP患者,62例为健康宫内妊娠孕妇,超声断层显像技术诊断109例为EP患者,97例为健康宫内妊娠孕妇,提示该技术在EP的诊断中具有一定应用价值,但并非金标准,单独应用时仍有局限性。尽管与传统二维超声相比,超声断层显像能提供更丰富的解剖结构信息,有助于识别异位妊娠囊、输卵管增粗等征象,但在早期或不典型EP病例中,其诊断准确性仍受限于孕囊大小与位置、患者体型(肥胖)以及操作者经验等多种因素。

近年来,随着分子生物学研究的深入,血清标志物在EP诊断中的价值逐渐受到关注。VEGF作为强效的血管生成因子,其表达上调与异位妊娠病灶的血管生成和滋养细胞侵袭密切相关。在EP发生时,异位着床的胚胎为了获取营养和氧气,会刺激局部血管异常增生,从而导致血清VEGF水平升高^[11]。β-HCG是妊娠的特异性标志物,其水平在宫内妊娠时通常呈现规律性快速升高,可反映妊娠状态。然而在EP时,由于绒毛发育不良或滋养细胞侵袭能力受限,血清β-HCG水平往往偏低且增长缓慢。但β-HCG特异性较低,且无法明确提示妊娠部位,单独使用难以满足临床精准诊断需求^[12]。Netrin-1是一种具有双向调节作用的重要细胞导向因子,参与胚胎发育过程中的轴突导向与细胞迁移等。有研究表明^[13],Netrin-1可能通过调节滋养细胞的侵袭和血管形成参与妊娠过程,在EP这种异常妊娠状态下,其表达模式可能发生改变,导致血清水平降低。本研究中,病例组血清VEGF水平高于对照组,而血清β-HCG、Netrin-1水平低于对照组,提示EP患者血清标志物存在异常变化。

行ROC曲线分析,结果显示,超声断层显像技术联合血清β-HCG、Netrin-1、VEGF诊断EP的AUC为0.934,显著高于四者单独检测的AUC(分别为0.648、0.725、0.681、0.753)。其敏感度和特异度分别为85.42%、90.32%,提示联合检测在EP诊断中的效能明显优于单一指标。将影像学检查与血清生物标志物相结合,能够从不同维度提供诊断信息:超声断层显像技术提供病灶的形态学依据,β-HCG反映妊娠活性,Netrin-1和VEGF则可能反映病灶的病理生理状态,从而弥补影像学“窗口期”存在的诊断盲区。因此,超声断层显像技术联合血清β-HCG、Netrin-1、VEGF构建“结构-功能”双重评估体系。这种多参数、多层次的联合诊断模式,能够相互补充、相互印证,有效克服单一检测方法的不足,提高诊断的敏感性和特异性,减少漏诊和误诊,从而更准确地鉴别EP与宫内妊娠^[14-15]。

综上,超声断层显像技术联合血清β-HCG、Netrin-1、VEGF在EP诊断中具有较高应用价值,可为临床提供有效的辅助诊断依据。然而,本研究仍存在一定局限性:首先研究纳入样本量相对有限,未动态监测指标变化、缺乏多中心验证,且所有患者来自同一医疗中心,可能存在一定的选择偏倚,未来需要开展更大规模、多中心的研究来进一步验证其临床适用性,并探索更优化的联合模式及潜在的预后评估价值。

(下转第2172页)

加味小柴胡汤对原发性肝癌 TACE 术后疗效及 *miR-145/miR-204* 表达的影响

许立国* 林亚超 黄文浩 冯广森

[摘要] 目的 分析加味小柴胡汤辅助肝动脉化疗栓塞(TACE)术治疗对原发性肝癌(HCC)患者 *miRNA(miR)-145*、*miR-204* 的影响。方法 选取2020年1月至2022年12月郑州大学第二附属医院收治的86例HCC患者作为研究对象,根据治疗方案分对照组($n=40$)与联合组($n=46$)。对照组进行TACE术及术后对症支持治疗,联合组在对照组基础上服用加味小柴胡汤。比较两组的治疗效果、中医证候积分、肝癌患者生活质量测定量表(QOL-LC)评分及外周血肿瘤标志物、肝功能、免疫功能及 *miR-145*、*miR-204* 表达和不良反应。结果 联合组治疗效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组中医证候积分及AFP、CEA、ALT、AST、TBIL、 $CD8^+$ 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组QOL-LC评分及ALB、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、*miR-145*、*miR-204*均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 加味小柴胡汤可能通过调控免疫功能及 *miR-145*、*miR-204* 表达增强TACE疗效。

[关键词] 原发性肝癌;加味小柴胡汤;肝动脉化疗栓塞术;免疫功能; *miR-145*; *miR-204*

The influence of modified Xiaochaihu Decoction on the therapeutic effect and the expression of *miR-145/miR-204* after TACE for primary liver cancer

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

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

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of modified Xiaochaihu Decoction as an adjuvant treatment for transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on *miRNA (miR) -145* and *Mir-204* in patients with primary liver cancer (HCC). **Methods** A total of 86 HCC patients admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to December 2022 were selected as the research subjects and divided into the control group ($n=40$) and the combined group ($n=46$) based on their treatment plan. The control group received TACE operation and postoperative symptomatic support treatment, and the combined group received supplemented Xiaobupleurum decoction in addition to the control group's treatment. The therapeutic effect, TCM syndrome score, QOL-LC score, peripheral blood tumor markers, liver function, immune function, expression of *miR-145* and *miR-204*, as well as adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The treatment effect of the combined group was superior to that of the control group ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores, AFP, CEA, ALT, AST, TBIL, and $CD8^+$ in the combination group were lower than those in the control group ($P<0.05$). QOL-LC score, ALB, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, *miR-145*, and *miR-204* were higher in combination group compared to the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The modified Xiaochaihu Decoction may enhance the therapeutic effect of TACE by regulating immune function and the expressions of *miR-145* and *miR-204*.

[KEY WORDS] Primary liver cancer; Modified Xiaochaihu decoction; Transcatheter arterial chemoembolization; Immune function; *MiR-145*; *MiR-204*

原发性肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是临床高发恶性肿瘤,病情进展快、致死率高。肝动脉化疗栓塞术

(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是常用介入治疗方式,虽有一定局部疗效,但术后易引发肝功能损伤

基金项目:河南省中青年医学健康创新项目(yxkc2020037)

作者单位:郑州大学第二附属医院放射介入科,河南,郑州 450000

*通信作者:许立国, E-mail: xuliguo8@sohu.com

等并发症,对患者免疫功能和远期生存改善有限^[1]。近年来,中医药在调节机体微环境、减轻化疗副作用方面的优势受到关注,为 TACE 与中医药联合应用提供了理论依据。研究表明^[2],TACE 术后联合中药方剂可增效减毒,改善患者临床症状、提高免疫功能并促进肿瘤转归。小柴胡汤是和解少阳代表方,药理研究证实加味小柴胡汤有效成分可通过多靶点发挥抗肝癌作用^[3]。miRNA(miR)可调控基因转录后表达水平,影响肿瘤细胞增殖分化,其中 *miR-145* 可抑制 M2 巨噬细胞极化诱导的肝癌细胞转移和血管生成,*miR-204* 则对肝癌细胞生长也有抑制作用^[4-5]。本研究分析加味小柴胡汤辅助 TACE 术治疗对 HCC 患者 *miR-145*、*miR-204* 的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月郑州大学第二附属医院收治的 86 例 HCC 患者作为研究对象,根据不同的治疗方案分为对照组 40 例与联合组 46 例。对照组男性 22 例,女性 18 例;平均年龄(65.73±4.67)岁,平均病程(3.86±1.02)年。联合组男性 24 例,女性 22 例;平均年龄(65.38±4.52)岁;平均病程(3.93±1.11)年。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①符合 HCC 诊断标准^[6];②预计生存期≥3 个月;③患者及家属知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并免疫性疾病;③合并严重肾功能不全;④存在 TACE 禁忌症;⑤对本研究药物存在过敏或不适。本研究已获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组行 TACE 术:仰卧位局麻消毒,Seldinger 法穿刺股动脉(腹股沟韧带下方搏动处)。数字减影血管造影明确肿瘤血供,引入微导管至供血动脉。将顺铂 60 mg、阿霉素 40 mg、丝裂霉素 10 mg 与聚乙烯醇颗粒及 18 mL 超液化碘油混悬液缓慢灌注肿瘤靶血管,撤管后加压包扎。栓塞后复查造影,无肿瘤血管显影即终止手术。术后予抗感染、保肝及营养支持治疗。

联合组在对照组的基础上服用加味小柴胡汤,方药组成为:柴胡 24 g、黄芩 9 g、人参 9 g、炙甘草 9 g、半夏 9 g、生姜 9 g、大枣 15 g、半枝莲 12 g、郁金 12 g、黄芪 30 g、白术 18 g、莪术 12 g、鳖甲 18 g、佛手 12 g、土鳖虫 12 g。方药随症加减,黄疸可加茵陈 20 g;胁肋疼痛者加延胡索 10 g;癌性发热者加青蒿 15 g。中药饮片均购于康美药业股份有限公司。所用中药饮片均经郑州大学第二附属医院药剂科中药师鉴定为正品并由中药房代煎,常规煎取 400 mL 药液,每日 1 剂,分 2 次于早、晚餐后 1 h 温服,每次 200 mL,连续服药 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果

治疗 4 周后评估临床疗效^[7],具体为:①完全缓解,肿瘤病灶基本消失,且持续时间>4 周;②部分缓解,肿瘤病灶面积缩减>50%,无新病灶出现,且持续时间>4 周;③疾病稳定,肿瘤病灶面积缩减<50%,且无新病灶出现;④疾病恶化,肿瘤病灶面积扩大≥25%,或出现新病灶。治疗有效率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数×100%。

1.3.2 中医证候积分及生活质量

于治疗前及治疗 4 周后对患者主症胸闷、痞块、胁痛、纳差、乏力根据症状严重程度进行赋分^[8],具体为无(0分)、轻(2分)、中(4分)、重(6分)。中医证候积分总分为 0~30 分,分值越高表示症状越严重。采用肝癌患者生活质量测定量表(Quality of life for liver cancer, QOL-LC)^[9]评估患者生活质量。QOL-LC 总分为 0~320 分,分值越高表示生活质量越好。

1.3.3 实验室指标检测

于治疗前及治疗 4 周后,采集两组空腹静脉血 5 mL,以 5 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 12 min 获得血清。①肿瘤标志物:采用全自动发光分析仪(Access 2 型,美国贝克曼公司)及配套检测试剂检测患者血清甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(Carcino embryonic antigen, CEA)水平,严格按照操作说明进行操作。②肝功能:以全自动生化分析仪(BS-200 型,深圳迈瑞公司)检测血清谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(Albumin, ALB)、总胆红素(Total bilirubin, TBIL)水平。③免疫功能:以流式细胞仪(FACSCalibur 型,美国 BD 公司)检测 CD4⁺、CD8⁺水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺值。④*miR-145*、*miR-204*:采用 Trizol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司)从血清样本中提取总 RNA 后,使用 TAKARA 公司(日本)的反转录试剂盒进行 cDNA 合成。以荧光定量聚合酶链式反应试验进行检测 *miR-145*、*miR-204* 表达水平。引物序列见表 1。U6 为内参,以 2^{-ΔΔCt} 法计算 *miR-145*、*miR-204* 的相对表达量。试剂盒均由[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]提供。

1.3.4 不良反应

比较两组不良反应,包括发热、疼痛、恶心、呕吐等。

1.4 统计学方法

用 SPSS 22.0 分析数据。正态分布计量资料用($\bar{x}±s$)表示,组间行独立样本 *t* 检验,组内行配对资料 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

联合组治疗有效率优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 引物序列

基因	上游引物	下游引物
<i>miR-145</i>	5'-GCCATTAGCGCCAATTGGCAAT-3'	5'-CTTAGGAATTTCCGAATCTGCC-3'
<i>miR-204</i>	5'-ACGAAATGACCCATTGACCGT-3'	5'-GAACCTCCAACGGAGAAGCG-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCATATACTAAAAT-3'	5'-CGCTTACGAATTTGCGTGTCAAT-3'

表2 两组治疗效果比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病恶化	总有效
联合组	46	1(2.17)	23(50.00)	4(8.70)	42(91.30)
对照组	40	0(0.00)	14(35.00)	10(25.00)	30(75.00)
χ^2 值					4.173
P值					0.041

2.2 两组中医证候积分与生活质量比较

治疗后,两组中医证候积分降低,且联合组低于对照组;两组 QOL-LC 评分升高,且联合组高于对照组 ($P<0.05$)。见表3。

表3 两组中医证候积分与生活质量比较 [$(\bar{x}\pm s)$,分]

组别	n	中医证候评分		QOL-LC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	46	16.49±3.36	8.74±2.53 ^a	182.86±32.71	268.27±37.83 ^a
对照组	40	16.38±3.29	11.86±2.72 ^a	183.43±33.29	224.39±34.14 ^a
t值		0.153	5.508	0.080	5.613
P值		0.841	<0.001	0.937	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组肿瘤标志物、肝功能与免疫功能水平比较

治疗后,两组 AFP、CEA、ALT、AST、TBIL、CD8⁺降低,且联合组低于对照组;两组 ALB、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高,且联合组高于对照组 ($P<0.05$)。见表4。

表4 两组肿瘤标志物、肝功能与免疫功能水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

因子		联合组 (n=46)	对照组 (n=40)	t值	P值
AFP(ng/mL)	治疗前	583.64±52.68	586.71±53.73	0.267	0.790
	治疗后	119.34±22.47 ^a	146.76±24.83 ^a	5.375	<0.001
CEA(μg/mL)	治疗前	3.49±0.64	3.51±0.67	0.141	0.888
	治疗后	2.08±0.41 ^a	2.46±0.52 ^a	3.786	<0.001
ALT(U/L)	治疗前	181.82±11.38	182.71±11.64	0.358	0.721
	治疗后	66.63±7.96 ^a	88.47±8.48 ^a	12.311	<0.001
AST(U/L)	治疗前	73.19±7.73	72.91±7.87	0.166	0.868
	治疗后	31.34±4.73 ^a	39.04±5.58 ^a	6.926	<0.001
ALB(g/L)	治疗前	26.42±4.34	26.27±4.26	0.161	0.872
	治疗后	37.63±5.76 ^a	31.41±5.29 ^a	5.187	<0.001
TBIL(μmol/L)	治疗前	134.47±14.28	133.89±14.12	0.189	0.851
	治疗后	59.62±7.87 ^a	77.89±9.54 ^a	9.730	<0.001
CD4+(%)	治疗前	32.79±3.63	32.91±3.74	0.151	0.881
	治疗后	44.68±5.43 ^a	37.29±4.98 ^a	6.541	<0.001
CD8+(%)	治疗前	29.62±3.28	29.37±3.21	0.356	0.723
	治疗后	21.59±2.74 ^a	25.16±2.96 ^a	5.806	<0.001
CD4+/CD8+	治疗前	1.11±0.26	1.12±0.27	0.175	0.862
	治疗后	2.07±0.33 ^a	1.48±0.29 ^a	8.745	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组 miR-145、miR-204 表达比较

治疗后,两组 miR-145、miR-204 升高,且联合组高于对照组 ($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组不良反应比较

联合组有7例(15.56%)发生不良反应,对照组有16例(35.56%)发生不良反应。差异有统计学意义($\chi^2=4.731, P=0.030$)。

表5 两组 miR-145、miR-204 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-145		miR-204	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	46	1.12±0.18	1.49±0.31 ^a	1.07±0.22	1.45±0.32 ^a
对照组	40	1.14±0.19	1.31±0.26 ^a	1.06±0.21	1.27±0.24 ^a
t值		0.501	2.892	0.215	2.753
P值		0.618	0.005	0.831	0.007

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

中西医结合微创诊疗是 HCC 治疗新模式,以中医药调理微环境并结合 TACE 等消融术,发挥整体治疗与精准灭瘤优势,保留肝脏结构及功能^[10]。中医学认为 HCC 的病机关键为少阳枢机不利,若少阳枢机不利,导致肝失疏泄,气机升降出入失常,三焦通道不畅,湿痰湿、瘀血与邪毒内生并互结于肝络,久聚成积发为肝癌^[11]。

本研究结果显示,联合组的治疗有效率、中医证候积分优于对照组,提示加味小柴胡汤联合 TACE 术对 HCC 具有较好的治疗效果。小柴胡汤出自《伤寒论》,是和解少阳的代表方。研究表明^[12],小柴胡汤通过调控多个重要靶点抑制肿瘤细胞生长与促使肿瘤细胞凋亡,发挥抗癌作用。加味小柴胡汤由柴胡、黄芩、人参、炙甘草、半夏、生姜、大枣、半枝莲、郁金、黄芪、白术、莪术、鳖甲、佛手、土鳖虫 15 味药组成,方中以柴胡疏肝解郁、清透少阳之邪;黄芩、半枝莲清热燥湿,泻火解毒;人参、黄芪补气升阳、生津养血;半夏破气消积、燥湿化痰;白术、生姜、大枣健脾化湿,补脾和胃,益气生津;佛手、郁金、莪术、土鳖虫活血止痛、行气破血逐瘀;鳖甲软坚散结。诸药合用,能够和解少阳、疏肝解郁、健脾和胃,共举活血软坚、理气止痛、清热解毒、燥湿化痰之效。本研究结果显示,联合组治疗后的外周血 AFP、CEA、ALT、AST、TBIL、CD8⁺水平均低于对照组,ALB、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组。这可能是由于加味小柴胡汤联合 TACE 术治疗能够抑制肝癌细胞生长与扩散,从而有效降低 AFP、CEA 等肿瘤标志物的表达,并能够枢转气液,促进气血恢复,起扶正祛邪之效,从而促使肝功能改善及增加患者的免疫功能,有助于患者病情的预后转归。

miR 具有多种生物学功能,能够通过调控细胞增殖、分化与凋亡介导肿瘤的发生发展过程,而且 miR 具有发挥促癌基因或抑癌基因的双重功能。miR-145 在肝癌细胞中低表达,其不仅能够调控下游信号通路发挥抗肿瘤效应,并且可以靶向调控 LOX 基因,抑制肝癌恶性生物学行为^[13]。研究发现^[14],miR-145 表达量与接受 TACE 术治疗的 HCC 患者的近期疗效相关,miR-145 高表达患者的近期疗效较好。miR-204 在肝母细胞瘤中具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,通过抑制 miR-204 表达能够促进肝母细胞瘤细胞血管生成,增加肿瘤细胞的侵袭、迁移能力^[15]。研究指出^[16],HCC 患者的治疗效果与 miR-204 水平密切相关,miR-204 表达降低不仅会导致患者疗效变差,而且会增加患者肿瘤复发的风险。本研究结果显示,联合组治疗后的 miR-145、miR-204 表达均高于对照组。提示加味小柴胡汤联合 TACE 术治疗 HCC 的效果可能

与 miR-145、miR-204 表达有关,但其具体机制仍需要进行深入研究加以验证。

综上,加味小柴胡汤辅助 TACE 术对 HCC 具有较好的治疗效果,其作用机制可能与调节免疫功能及 miR-145、miR-204 相关。

参考文献

[1] Zhang C, Dai YH, Lian SF, et al. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization using pirarubicin - loaded microspheres combined with lobaplatin for primary liver cancer[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(27):9650-9656.

[2] 李斌,刘遥,冯颖,等.扶正解毒消积方联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌气阴两虚、毒瘀蕴积证患者免疫功能及生存情况的影响[J].中医杂志, 2022, 63(12):1143-1148.

[3] 王文英,张克勤,刘金明,等.加味小柴胡汤联合微波消融治疗原发性肝细胞瘤的临床疗效[J].中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7):121-126.

[4] Wei Q, Liu G, Huang Z, et al. LncRNA MEG3 Inhibits Tumor Progression by Modulating Macrophage Phenotypic Polarization via miR-145-5p/DAB2 Axis in Hepatocellular Carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10:1019-1035.

[5] Chen K, Hou Y, Liao R, et al. LncRNA SNHG6 promotes G1/S-phase transition in hepatocellular carcinoma by impairing miR-204-5p-mediated inhibition of E2F1[J]. Oncogene, 2021, 40(18):3217-3230.

[6] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志, 2022, 38(2):288-303.

[7] 吕艳杭,吴姗姗,王振常,等.柔肝化纤解毒颗粒联合 TACE

治疗原发性肝癌疗效及其血清指标和免疫功能的影响[J].中华中医药杂志, 2022, 37(4):2386-2390.

[8] 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, 2002:208-215.

[9] Wan C, Fang J, Yang Z, et al. Development and validation of a quality of life instrument for patients with liver cancer QOL-LC[J]. Am J Clin Oncol, 2010, 33(5):448-455.

[10] 2019年肝癌中西医临床协作专家委员会,郑加生,杨国旺,等.原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识(试行第一版)[J].介入放射学杂志, 2021, 30(11):1079-1090.

[11] Hou J, Shi K, Liu Y, et al. Effects of Traditional Chinese Medicine Adjuvant Therapy on the Survival of Patients with Primary Liver Cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:9810036.

[12] 翟玉莹,赵怡,项荣武,等.基于加权网络药理学的小柴胡汤抗肝癌作用机制研究[J].中国药物化学杂志, 2020, 30(11):658-668.

[13] 邢婉婷,徐静轩,齐鲁楠. miR-145-5p 靶向调控 LOX 基因对肝癌细胞侵袭和迁移的影响[J].中国癌症防治杂志, 2022, 14(1):26-32.

[14] 王朝英,徐军,罗靖茹,等.原发性老年肝癌患者 TACE 前后 miR-145、CD44 变化及近期疗效[J].中国老年学杂志, 2022, 42(14):3419-3423.

[15] Yuan MX, Ji CY, Gao HQ, et al. lncRNA TUG1 regulates angiogenesis via the miR-204-5p/JAK2/STAT3 axis in hepatoblastoma[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2):553.

[16] 姚升娟,曲静琦,曹宇,等. MRI 联合血清 miR-204 水平对原发性肝癌经皮穿刺射频消融术后疗效及复发的预测价值[J].放射学实践, 2022, 37(1):62-67.

(上接第 2168 页)

参考文献

[1] Solangon SA, Van Wely M, Van Mello N, et al. Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: an individual participant data meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023, 102(9): 1159-1175.

[2] Le DN, Nguyen PN. Rectal ectopic pregnancy managed successfully by minimally invasive treatment using local methotrexate injection and systemic methotrexate administration: an extremely rare case at tu du hospital in vietnam and literature review[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2023, 30(5): 418-423.

[3] Bisogni F, Galanti F, Giampà G, et al. Ectopic pregnancy on the uterosacral ligament post-double frozen embryo transfer in an endometriosis patient: case report and review of management and treatment options[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2024, 28(20): 4469-4476.

[4] 邹丹,周素芳,赵爱琴,等.血清 E2、P、VEGF 及子宫内膜厚度在异位妊娠早期诊断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 627-630.

[5] 李美娜,潘慧君,卞敏,等.阴道超声测量子宫内膜厚度、阻力指数结合 β -HCG 检测与异位妊娠患者临床症状的关系[J].分子影像学杂志, 2020, 43(4): 717-720.

[6] 康立娟,赵芝芝.血清 Netrin-1、HCG 水平联合子宫内膜厚度对异位妊娠的诊断价值[J].医学临床研究, 2022, 39(6):

934-936.

[7] 马斌荣.医学统计学[M].人民卫生出版社, 2001: 115-118.

[8] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社, 2018: 215-218.

[9] 谢红宁.妇产科超声诊断学[M].北京:人民卫生出版社, 2005: 68-71.

[10] 叶琴,薛恩生,梁荣喜,等.经阴道三维超声容积成像与断层超声显像技术对宫腔粘连的诊断及漏诊分析[J].中华超声影像学杂志, 2020, 29(3): 255-259.

[11] 钟晓玲,杨琳,徐梅.剖宫产术后子宫瘢痕妊娠患者蜕膜组织中 TGF- β 1、CTGF 和 VEGF 表达的研究[J].国际检验医学杂志, 2024, 45(10): 1198-1202.

[12] 陈朝霞,王小飞,李莹.经阴道超声联合血清 PAPP-A、 β -hCG、INHA 诊断异位妊娠的临床价值[J].临床和实验医学杂志, 2023, 22(15): 1668-1670.

[13] 秦燕,南方,何芳.腹腔镜下单侧输卵管切除术对输卵管妊娠患者血清 β -hCG、Netrin-1 及术后妊娠影响[J].中国计划生育学杂志, 2024, 32(5): 1072-1076.

[14] 秦福才,谢永高.经阴道三维超声联合血清糖类抗原 125、血管内皮生长因子和抗米勒管激素对异位妊娠的早期诊断价值研究[J].海军医学杂志, 2024, 45(6): 643-647.

[15] 欧文芳,曾丽梅,秦小棠.血清孕酮、 β -hCG 联合超声检查诊断早期异位妊娠价值[J].中国计划生育学杂志, 2023, 31(7): 1651-1654.

血液透析患者导管相关性血流感染病原菌、耐药性及 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 水平变化情况分析

姜凌燕^{1*} 杨红生² 翁丽娜¹

[摘要] **目的** 探讨血液透析患者导管相关性血流感染(CRBSI)病原菌、耐药性及 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(*Keap1*)、核转录因子 E2 相关因子(*Nrf2*)、Toll 样受体 4(*TLR4*)、核因子 κB(*NF-κB*)水平变化情况。**方法** 选取海安市人民医院 2019 年 12 月至 2023 年 12 月 98 例发生 CRBSI 的血液透析患者为感染组,选取同期 102 例未发生 CRBSI 的血液透析患者为非感染组。统计感染组病原菌分布及耐药情况,统计主要病原菌金黄色葡萄球菌的耐药基因情况;比较两组 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 水平变化,分析 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 对血液透析 CRBSI 诊断价值。**结果** 98 例感染组样本有 114 株菌株检出,其中金黄色葡萄球菌(27.19%)、大肠埃希菌(18.42%)为较为常见的菌株,鲍曼不动杆菌(14.91%)、铜绿假单胞菌(9.65%)、表皮葡萄球菌(14.04%)检出也较多。大肠埃希菌(耐药率 90.48%)、鲍曼不动杆菌(耐药率 94.12%)、铜绿假单胞菌(耐药率 81.82%)对氨苄西林保持高度耐药,对美罗培南(敏感性 100.00%)保持高度敏感;金黄色葡萄球菌(耐药率 100.00%)、表皮葡萄球菌(耐药率 100.00%)对青霉素保持高度耐药,对万古霉素(敏感性 100.00%)保持高度敏感。金黄色葡萄球菌耐药基因 *mecA*(58.06%)、*tet(M)*(32.26%)、*ermB*(38.71%)、*aph(3')-III*(41.94%)检出率较高。感染组 *Keap1*、*TLR4*、*NF-κB*、C 反应蛋白(CRP)水平高于非感染组,*Nrf2* 水平低于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。*Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 表达联合检测对血液透析患者 CRBSI 的诊断曲线下面积(AUC)值高于单独及 CRP 检测的 AUC 值($P<0.05$)。**结论** 血液透析 CRBSI 患者携带多种耐药基因,病原菌主要为金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌,分别推荐使用万古霉素、美罗培南进行治疗;*Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 在血液透析 CRBSI 患者中表达异常,且四者联合检测诊断血液透析 CRBSI 价值较高。

[关键词] 血液透析;导管相关性血流感染;病原菌;耐药性;Toll 样受体 4;核因子 κB

Analysis of pathogenic bacteria, drug resistance, and changes in *Keap1*, *Nrf2*, *TLR4*, and *NF-κB* levels in catheter-associated bloodstream infection in hemodialysis patients

JIANG Lingyan^{1*}, YANG Hongsheng², WENG Lina¹

(1. Blood Purification Center, 2. Nursing Department, Hai'an People's Hospital, Haian, Jiangsu, China, 226600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the pathogenic bacteria, drug resistance, and the changes of Kelch-like epicklorohydrin related protein 1 (*Keap1*), nuclear factor erythroid 2-related factor (*Nrf2*), toll-like receptor 4 (*TLR4*), and nuclear factor kappa B (*NF-κB*) levels in hemodialysis patients with catheter-related bloodstream infection (CRBSI). **Methods** A total of 98 hemodialysis patients with CRBSI at Hai'an People's Hospital from December 2019 to December 2023 were selected as the infection group, while 102 hemodialysis patients without CRBSI during the same period were chosen as the non-infection group. The distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in the infection group were recorded, along with the drug resistance genes of the main pathogen *Staphylococcus aureus*. Changes in *Keap1*, *Nrf2*, *TLR4*, and *NF-κB* levels were compared between the two groups, and the diagnostic value of *Keap1*, *Nrf2*, *TLR4*, and *NF-κB* for hemodialysis CRBSI was analyzed. **Results** A total of 114 strains were detected in 98 samples from the infection group. *Staphylococcus aureus* (27.19%) and *Escherichia coli* (18.42%) were the most common strains, with *Acinetobacter baumannii* (14.91%), *Pseudomonas aeruginosa* (9.65%), and *Staphylococcus epidermidis* (14.04%) also fre-

基金项目:南通市市级科技计划(指导性项目 MSZ22577)

作者单位:1. 海安市人民医院血液净化中心,江苏,海安 226600

2. 海安市人民医院护理部,江苏,海安 226600

*通信作者:姜凌燕, E-mail: j2022812888@163.com

quently detected. *Escherichia coli* (resistance rate 90.48%), *Acinetobacter baumannii* (resistance rate 94.12%), *Pseudomonas aeruginosa* (resistance rate 81.82%) remained highly resistant to ampicillin, but were highly sensitive to meropenem (sensitivity 100.00%). *Staphylococcus aureus* (drug resistance rate 100.00%) and *Staphylococcus epidermidis* (drug resistance rate 100.00%) were highly resistant to penicillin, but sensitive to vancomycin (sensitivity 100.00%). Detection rates of *Staphylococcus aureus* resistance genes *mecA* (58.06%), *tet(M)* (32.26%), *ermB* (38.71%) and *aph(3')-III* (41.94%) were higher. Levels of *Keap1*, *TLR4*, *NF-κB*, and C-reactive protein (CRP) were higher in the infection group compared to the non-infection group, while the *Nrf2* levels were lower in the infection group. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) value of combined detection of *Keap1*, *Nrf2*, *TLR4*, and *NF-κB* expression for CRBSI in hemodialysis patients was higher than that of single detection or CRP detection ($P<0.05$). **Conclusion** Hemodialysis patients with CRBSI carry multiple resistance genes, with the main pathogenic bacteria being *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Vancomycin and meropenem are recommended for treatment, respectively. Abnormal expressions of *Keap1*, *Nrf2*, *TLR4*, and *NF-κB* are observed in patients with hemodialysis CRBSI. The combined detection of these four markers holds significant value in the diagnosis of hemodialysis CRBSI.

[KEY WORDS] Hemodialysis; Catheter-associated bloodstream infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Toll-like receptor 4; Nuclear factor κB

血液透析在临床上常用来治疗肾脏疾病,首次进行血液透析患者需先建血管通路,可避免多次穿刺,减轻患者痛苦^[1]。但在血液透析治疗期间,置管会使血液与病原菌容易发生接触,易引起导管相关性血流感染(catheter-associated bloodstream infection, CRBSI),导致患者病情加重,严重时感染性休克,甚至死亡^[2-3]。临床治疗血液透析 CRBSI 患者以抗感染为主,但抗菌药物不合理易影响治疗效果。因此,分析其病原菌及药敏情况便于更好临床用药。临床常规血液指标对其诊断的敏感度或特异度低。Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like epichlorohydrin associated protein 1, *Keap1*)-核转录因子E2相关因子(Nuclear transcription factor E2 related factors, *Nrf2*)通路通过介导过氧化氢酶、抗氧化基因转录,参与细胞抗氧化机制过程^[4]; Toll样受体4(Toll-like receptor 4, *TLR4*)-核转录因子-κB(Nuclear transcription factor, *NF-κB*)通路能诱导多种炎症因子转录,参与机体炎症反应、感染的发生^[5]。基于以上内容,本研究分析了血液透析患者 CRBSI 病原菌、耐药性及 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 水平变化情况,以期临床诊疗提供指导参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取海安市人民医院2019年12月至2023年12月98例发生CRBSI的血液透析患者为感染组,102例未发生CRBSI的血液透析患者为非感染组。两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。纳入标准:①感染组符合CRBSI诊断^[6];②所有患者均于海安市人民医院行血液透析;③血液透析时间≥6个月,且规律透析者;④病原菌检查呈阳性;⑤年龄>18周岁者;⑥近期未接受免疫抑制剂、抗菌药物等治疗者;⑦无免疫缺陷疾病者。排除标准:①严重营养不良者;②怀孕及哺乳期者;③传染性疾病者;④合并其他部位感染者;⑤重要脏器、凝血功能障碍者;⑥同时行腹膜透析者;⑦恶性肿瘤者等。本研究经海安市人民医院伦理委员会批准,且患者或家属知情同意。

表1 两组临床资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

临床资料	感染组($n=98$)	非感染组($n=102$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	62.68±6.93	62.54±6.67	0.146	0.884
性别			0.435	0.509
男	58(59.18)	65(63.73)		
女	40(40.82)	37(36.27)		
透析时间(年)	4.25±0.41	4.19±0.37	1.087	0.278
穿刺次数(次)	2.32±0.34	2.24±0.31	1.740	0.083
插管部位			1.770	0.183
颈内静脉	37(37.76)	48(47.06)		
股静脉	61(62.24)	54(52.94)		
高血压			0.650	0.420
是	30(30.61)	26(25.49)		
否	68(69.39)	76(74.51)		
糖尿病			0.245	0.621
是	21(21.43)	19(18.63)		
否	77(78.57)	83(81.37)		
吸烟			1.201	0.273
是	41(41.84)	35(34.31)		
否	57(58.16)	67(65.69)		
饮酒			0.642	0.423
是	33(33.67)	29(28.43)		
否	65(66.33)	73(71.57)		

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集两组患者的年龄、性别、插管部位、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、透析时间、穿刺次数等临床资料。

1.2.2 病原菌及药敏检测

采集出现CRBSI感染症状的患者在感染时抗感染治疗前的静脉血4 mL,置于无菌试管内送检后进行培养,同一患者重复菌株需剔除,所有操作步骤依据规程^[7]进行。利用美国碧迪 BD Phoenix M50 全自动微生物鉴定分析仪对分离菌株进行鉴定,病原菌定植与污染菌株需进行排除,采用Kirby-Bauer 纸片扩散法进行耐药性试验。质控菌株来源于河北省临检中心的大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213。

1.2.3 Keap1、Nrf2、TLR4、NF-κB水平检测

采集感染组发生感染时且抗感染治疗前和非感染组同期早起空腹4 mL外周血,利用酶联免疫吸附试验(上海谱振生物科技有限公司)测定血清C反应蛋白(C reactive protein, CRP)的水平。采用实时荧光定量聚合酶链式反应测定单个核细胞 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB*、*GAPDH* 水平,提取总核糖核酸(Trizol法,翌圣生物科技(上海)股份有限公司),并对其进行浓度、纯度检测(Nanodrop),A260/A280比值为1.8~2.0,A260/A230比值>2.0;经逆转录反应获得模板后进行扩增反应分析;扩增曲线呈单峰提示特异性好。反应程序如下:95℃ 5 min;95℃ 30 s,58℃ 25 s,72℃ 60 s,34个循环;72℃ 10 min。以 *GAPDH* 作为内参,计算表达量方法为 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法。引物序列见表2。

表2 引物序列

引物名称	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
<i>Keap1</i>	F: TCCTCAATCGTCTCCTTTATGC	380
	R: CTCGCTCCAGGTGTCTGTATCT	
<i>Nrf2</i>	F: ATTGCCCTGTAAGTCCTGGTCAT	102
	R: GCTTTTGCCCTAAGTTCATCTCT	
<i>TLR4</i>	F: ACTTGGACCTTTCCAGCAAC	137
	R: TTTAAATGCACCTGGTTGGA	
<i>NF-κB</i>	F: CACCCTGACCTTGCCTAT	120
	R: GGGGACTACGACCTGAATG	
<i>GAPDH</i>	F: TGACTTCAACAGCGACACCCA	121
	R: CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA	

1.2.4 耐药基因检测

挑取血平板过夜培养的金黄色葡萄球菌菌落,提取其总DNA,置于-80℃保存。耐药基因采用PCR法进行扩增。PCR扩增程序:95℃预变性5 min;95℃变性30 s,50℃退火30 s,30个循环;72℃延伸7 min。经电泳、测序后综合BLAST结果加以确认,引物序列参考相关文献^[8]。

1.3 统计学方法

使用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。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,采用独立样本t检验。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 对血液透析CRBSI的诊断价值, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布

98例感染组患者共培养出114株菌株,金黄色葡萄球菌(27.19%)、大肠埃希菌(18.42%)为较为常见的菌株,鲍曼不动杆菌(14.91%)、铜绿假单胞菌(9.65%)、表皮葡萄球菌(14.04%)检出也较多。见表3。

表3 病原菌分布(n,%)

病原菌	株数(n=114)	构成比(%)
革兰阴性菌	58	50.88
大肠埃希菌	21	18.42
鲍曼不动杆菌	17	14.91
铜绿假单胞菌	11	9.65
肺炎克雷伯菌	5	4.39
其他	4	3.51
革兰阳性菌	56	49.12
金黄色葡萄球菌	31	27.19
表皮葡萄球菌	16	14.04
粪肠球菌	6	5.26
其他	3	2.63
合计	114	100.00

2.2 药敏情况

大肠埃希菌(耐药率90.48%)、鲍曼不动杆菌(耐药率94.12%)、铜绿假单胞菌(耐药率81.82%)对氨苄西林保持高度耐药,对美罗培南(敏感性100.00%)保持高度敏感;金黄色葡萄球菌(耐药率100.00%)、表皮葡萄球菌(耐药率100.00%)对青霉素保持高度耐药,对万古霉素(敏感性100.00%)保持高度敏感。见表4-5。

2.3 金黄色葡萄球菌耐药基因分布

金黄色葡萄球菌耐药基因 *mecA*(58.06%)、*set(M)*(32.26%)、*ermB*(38.71%)、*aph(3')-III*(41.94%)检出率较高。见表6。

2.4 两组 Keap1、Nrf2、TLR4、NF-κB 水平比较

感染组 *Keap1*、*TLR4*、*NF-κB*、CRP水平高于非感染组,*Nrf2*水平低于非感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表7。

2.5 Keap1、Nrf2、TLR4、NF-κB对血液透析CRBSI的诊断价值

以感染组为阳性,非感染组为阴性,*Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB*联合对血液透析CRBSI的诊断曲线下面积(area under the curve, AUC)值较单独及CRP检测值要高($P < 0.05$),且有较高的敏感度(89.80%)、特异度(82.35%)。见表8、图1。

表4 主要革兰阴性菌耐药性分析(n,%)

抗菌药物	大肠埃希菌(株数=21)			鲍曼不动杆菌(株数=17)			铜绿假单胞菌(株数=11)		
	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(%)
美罗培南	21	0	0.00	17	0	0.00	11	0	0.00
头孢他啶	21	13	61.90	17	8	47.06	11	7	63.64
头孢曲松	21	15	71.43	17	10	58.82	11	6	54.55
庆大霉素	21	10	47.62	17	6	35.29	11	3	27.27
环丙沙星	21	11	52.38	17	10	58.82	11	5	45.45
莫西沙星	21	14	66.67	17	11	64.71	11	7	63.64
氨苄西林	21	19	90.48	17	16	94.12	11	9	81.82
左氧氟沙星	21	7	33.33	17	7	41.18	11	4	36.36

表5 主要革兰阳性菌耐药性分析 (n, %)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(株数=31)			表皮葡萄球菌(株数=16)		
	检测株数	耐药株数	耐药率 (%)	检测株数	耐药株数	耐药率 (%)
青霉素	31	31	100.00	16	16	100.00
万古霉素	31	0	0.00	16	0	0.00
庆大霉素	31	8	25.81	16	6	37.50
苯唑西林	31	21	67.74	16	12	75.00
红霉素	31	23	74.19	16	14	87.50
克林霉素	31	17	54.84	16	8	50.00
左氧氟沙星	31	9	29.03	16	5	31.25
环丙沙星	31	13	41.94	16	7	43.75
莫西沙星	31	10	32.26	16	6	37.50

表6 金黄色葡萄球菌耐药基因分布 (n, %)

耐药基因	总菌数	阳性株数(n)	检出率 (%)
<i>mecA</i>	31	18	58.06
<i>msrA</i>	31	4	12.90
<i>tet(M)</i>	31	10	32.26
<i>tet(k)</i>	31	6	19.35
<i>ermA</i>	31	6	19.35
<i>ermB</i>	31	12	38.71
<i>ermC</i>	31	7	22.58
<i>aph(3')-III</i>	31	13	41.94

表7 两组 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	n	<i>Keap1</i>	<i>Nrf2</i>	<i>TLR4</i>	<i>NF-κB</i>	CRP
感染组	98	1.69±0.45	1.55±0.35	2.37±0.57	3.06±0.71	11.18±3.12
非感染组	102	1.17±0.31	2.09±0.44	1.80±0.49	2.24±0.55	7.83±2.45
t 值		9.549	9.581	7.593	9.152	8.463
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表8 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 对血液透析 CRBSI 的诊断价值

指标	截断值	AUC 值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
<i>Keap1</i>	>1.48	0.846 ^a	0.788~0.893	78.57	84.31	<0.001
<i>Nrf2</i>	≤1.95	0.777 ^a	0.713~0.833	85.71	61.76	<0.001
<i>TLR4</i>	>2.19	0.805 ^a	0.743~0.857	66.33	83.33	<0.001
<i>NF-κB</i>	>2.58	0.801 ^a	0.738~0.854	79.59	75.49	<0.001
CRP	>9.48	0.800 ^a	0.738~0.853	69.39	84.31	<0.001
联合	>12.70	0.918	0.871~0.952	89.80	82.35	<0.001

注:与联合相比, ^aP<0.05。

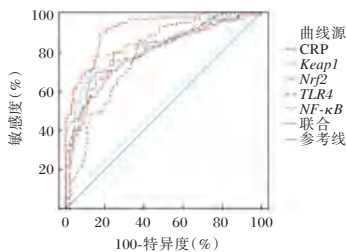


图1 ROC 曲线图

3 讨论

血液透析是通过导管将药物直接送至深静脉,避免药物对外周血管侵害,但容易导致病原微生物侵入血液,引起 CRBSI 发生,严重时可增加患者病死率^[9-10]。因此分析血液

透析患者 CRBSI 的病原菌及耐药性,可助合适药物的选取。本研究病原菌结果显示,98 例感染组样本有 114 株菌株检出,金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌为较为常见的菌株,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌检出也较多,提示金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌是血液透析 CRBSI 患者的主要感染菌株。耐药性结果发现,大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对氨苄西林保持高度耐药,对美罗培南保持高度敏感;金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌对青霉素保持高度耐药,对万古霉素保持高度敏感;提示临床治疗血液透析 CRBSI 时避免使用氨苄西林、青霉素等药物,应对选择美罗培南、万古霉素等药物,同时加强抗菌意识。

本研究中,金黄色葡萄球菌耐药基因 *mecA*、*tet(M)*、*ermB*、*aph(3')-III* 检出率较高,提示血液透析 CRBSI 患者携带多种耐药基因。其中,*mecA* 可编码青霉素结合蛋白 2a(水解 β-内酰胺类),增加细菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药性;*tet(M)* 基因编码致病菌对四环素等耐药的一种蛋白质;*ermB* 编码核糖体甲基化酶类,该酶对细菌 50S 核糖体亚基中 23S rRNA A2058 位点核苷酸进行甲基化;*aph(3')-III* 基因在结构上修饰抗菌药物,防止其与金黄色葡萄球菌的核糖体结合^[11]。

当机体受刺激时,*Keap1-Nrf2* 通路中 *Keap1* 构象改变,*Nrf2* 与其解离并得以稳定,稳定的 *Nrf2* 进入细胞核内,作为转录因子调控下游多种氧化酶基因转录和翻译,*TLR4-NF-κB* 通路受刺激后促进急性时相反应蛋白合成^[12]。本研究显示,感染组 *Keap1*、*TLR4*、*NF-κB*、CRP 水平高于非感染组,*Nrf2* 水平低于非感染组。结果提示 *Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 的水平变化与血液透析 CRBSI 患者密切相关,与李道新等^[13]及王浩等^[14]研究结果相符合。分析原因可能为,长期置管会使血管内壁受损,病原菌易入侵,*TLR4* 识别结合病原菌,调节 *NF-κB*,促进炎症因子释放,体内抗氧化系统紊乱,致 *Keap1* 增加,*Nrf2* 核移位程度减少,机体氧化损伤严重,疾病感染发生^[15]。本研究还发现,*Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 联合检测对血液透析 CRBSI 诊断 AUC 值高于单独及 CRP 检测 AUC 值,说明四者联合在一定程度上能够提高其诊断价值,可能是四者存在相互调控机体炎症、氧化应激反应,共同参与疾病感染进程。

综上,血液透析 CRBSI 患者携带多种耐药基因,病原菌主要为金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌,分别推荐使用万古霉素、美罗培南进行治疗;*Keap1*、*Nrf2*、*TLR4*、*NF-κB* 在血液透析 CRBSI 患者中表达异常,且四者联合检测诊断血液透析 CRBSI 价值较高。

参考文献

- [1] Hecking M, Madero M, Port FK, et al. Fluid volume management in hemodialysis: never give up! [J]. *Kidney Int*, 2023, 3(1): 2-5.
- [2] Demirci R, Sahtiyancı B, Bakan A, et al. The predictors of catheter-related bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis: A single center experience [J]. *J Vasc Access*, 2023, 24(1): 76-81.

(下转第 2180 页)

甲状腺相关性眼病患者NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平与其疾病活动度的相关性

杨婷¹ 章鸿雁¹ 陈露萍¹ 朱蓓^{1*} 陈华茂²

【摘要】目的 分析甲状腺相关性眼病(TAO)患者中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)水平与其疾病活动度的相关性。**方法** 以2023年1月至2024年12月如皋市人民医院收治的110例TAO患者作为研究对象,根据患者疾病活动度将其分为活动期组(62例)和非活动期组(48例),比较两组基线特征及NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平,分析TAO患者疾病活动度的影响因素及NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1与疾病活动度的相关性,并分析四者联合对TAO患者疾病活动度的评估价值。**结果** 活动期组体重指数、突眼度、眼外肌受累数目及外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平高于非活动期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TAO患者疾病活动度与外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平均呈正相关关系($r=+0.517, +0.489, +0.491, +0.604, P<0.05$)。突眼度、眼外肌受累数目及外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平较高均为TAO患者疾病活动期的相关因素($P<0.05$)。NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1联合评估TAO患者疾病活动度的AUC值(0.895)高于四者单独检测(0.758、0.773、0.757、0.779, $P<0.05$),其敏感度和特异度分别为90.32%、79.17%。**结论** TAO患者疾病活动期的相关因素包括突眼度、眼外肌受累数目及外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平,同时NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1联合对TAO患者疾病活动度的评估价值较高。

【关键词】 甲状腺相关性眼病;中性粒细胞;淋巴细胞;血小板;可溶性细胞间黏附分子-1;可溶性血管细胞黏附分子-1

Association between levels of peripheral blood NLR, PLR, serum sICAM-1, sVCAM-1, and disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy

YANG Ting¹, ZHANG Hongyan¹, CHEN Luping¹, ZHU Bei^{1*}, CHEN Huamao²

(1. Department of Endocrinology, 2. Ophthalmology Department, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu, China, 226500)

【ABSTRACT】Objective To analyze the correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) levels and disease activity in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods** A total of 110 patients with TAO were admitted to Rugao People's Hospital from January 2023 to December 2024 were selected as the research subjects. Based on the disease activity of the patients, they were divided into an active group (62 cases) and an inactive group (48 cases). The baseline characteristics and the levels of NLR, PLR, sICAM-1, and sVCAM-1 were compared between the two groups. The influencing factors of disease activity in TAO patients and the correlation between NLR, PLR, sICAM-1, sVCAM-1, and disease activity were analyzed. Additionally, the evaluation value of the combination of these four factors on the disease activity of TAO patients was also analyzed. **Results** The body mass index, exophthalmos, number of extraocular muscle involvement, levels of peripheral blood NLR, PLR, serum sICAM-1 and sVCAM-1 in the active group were higher than those in the inactive group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The disease activity of TAO patients was positively correlated with levels of peripheral blood NLR, PLR, serum sICAM-1 and sVCAM-1 ($r=+0.517, +0.489, +0.491, +0.604, P<0.05$). The degree of exophthalmos, the number of extraocular muscle involvement, and the higher levels of peripheral blood NLR,

基金项目:南通市卫健委科研课题(MSZ2023074)

作者单位:如皋市人民医院内分泌科,江苏,如皋 226500

*通信作者:朱蓓, E-mail: zhubei1982@aliyun.com

PLR, serum sICAM-1 and sVCAM-1 were all related factors in the active stage of TAO patients ($P < 0.05$). The AUC value of combined NLR, PLR, sICAM-1 and sVCAM-1 in evaluating the disease activity of TAO patients (0.895) was higher than that of the four alone (0.758, 0.773, 0.757, 0.779, $P < 0.05$), and the sensitivity and specificity were 90.32% and 79.17%, respectively. **Conclusion** The factors related to disease activity in TAO patients include exophthalmos, the number of extraocular muscles involved, levels of peripheral blood NLR, PLR, serum sICAM-1 and sVCAM-1. Additionally, the combination of NLR, PLR, sICAM-1 and sVCAM-1 has shown to be highly valuable in evaluating the disease activity of TAO patients.

[KEY WORDS] Thyroid associated ophthalmopathy; Neutrophils; Lymphocyte; Platelets; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Soluble vascular cell adhesion molecule-1

甲状腺相关性眼病(Thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种与甲状腺功能障碍密切相关的自身免疫性眼眶疾病,多见于Graves病,亦可独立发生。研究^[1]普遍认为,自身免疫反应介导的慢性炎症是TAO疾病发生和进展的核心环节。目前,临床对TAO活动度的评估主要依赖临床活动性评分,然而该评分系统存在主观性强、敏感度不足等局限性^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(Platelet-lymphocyte ratio, PLR)作为新型炎症标志物,通过整合多种炎症细胞动态变化,可间接反映机体炎症状态与免疫失衡程度^[3]。可溶性细胞间黏附分子-1(Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子-1(Soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)作为黏附分子家族的重要成员,在白细胞迁移、血管内皮炎症反应中发挥关键作用。既往研究^[4-5]证实,TAO患者眼眶成纤维细胞在促炎因子刺激下可异常表达sICAM-1和sVCAM-1,进而促进淋巴细胞浸润及组织损伤,提示二者可能作为局部炎症活动的潜在标志物。而目前上述指标与TAO病情发生和发展的关系尚未明确,因此设立本研究,分析甲状腺相关性眼病患者NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平与其疾病活动度的相关性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2023年1月至2024年12月如皋市人民医院收治的110例TAO患者作为研究对象。本研究获本院医学伦理委员会审核批准,所有患者均对本研究知情同意。

1.2 纳入、排除、脱落与剔除标准

纳入标准:①TAO评估符合《实用眼科学》^[6]中的相关标准者;②未接受手术、局部放射治疗、生物制剂及中药治疗者;③能配合完成相关检查者;④首次发病,且病程低于6个月者等。排除标准:①继发性突眼者;②合并其他免疫相关性疾病者;③合并其他眼部疾病者;④合并严重其他重要器官功能障碍者;⑤合并恶性肿瘤者;⑥合并严重感染性疾病者;⑦合并血液系统疾病者;⑧哺乳期和妊娠期女性。脱落与剔除标准:①自行退出者;②发生严重不良事件者;③误诊者;④数据完整度 $< 80\%$ 者等。

1.3 方法

1.3.1 分组

根据临床活动度评分(自发性眼球后疼痛、眼球运动

时疼痛、眼睑红肿、结膜充血、结膜水肿、泪阜/皱襞肿胀、眼睑水肿,每项1分)^[7]将TAO患者分为活动期组(62例,临床活动度评分 ≥ 4 分)和非活动期组(48例,临床活动度评分 < 4 分)。

1.3.2 一般资料收集

根据患者临床资料,统计其性别、年龄、体重指数、吸烟史、病程、突眼度[采用Hertel突眼计(HEM300,苏州睿视医疗科技有限公司)测量,连续测量3次取平均值]、眼外肌受累数目(影像学检查显示眼外肌增粗 ≥ 2 mm)。

1.3.3 炎症指标检测

于患者入院后24 h内完成采血,采集5 mL清晨静脉血,3 500 r/min离心10 min(离心机半径:15 cm)制备血清,分离后立即分装冻存于 -80°C 冰箱。采用血细胞分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,URIT-5360)检测外周血中性粒细胞、血小板、淋巴细胞水平,并计算NLR(中性粒细胞/淋巴细胞)、PLR(血小板/淋巴细胞);采用酶联免疫吸附试验检测患者血清sICAM-1、sVCAM-1水平,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.00软件对本研究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;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;使用多因素Logistic分析TAO患者疾病活动度的影响因素;采用Pearson相关系数分析TAO患者疾病活动度与NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1对TAO患者疾病活动度的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同疾病活动度TAO患者一般资料比较

活动期组体重指数、突眼度、眼外肌受累数目高于非活动期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同疾病活动度TAO患者炎症指标水平比较

活动期组外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平高于非活动期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 TAO患者疾病活动度与NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平的相关性

TAO患者疾病活动度与外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平均呈正相关关系($P < 0.05$)。见表3。

表1 不同疾病活动度TAO患者一般资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

指标		活动期组 (n=62)	非活动期组 (n=48)	χ^2/t 值	P值
性别	男	25(40.32)	23(47.92)	0.634	0.426
	女	37(59.68)	25(52.08)		
年龄(岁)		46.72±4.77	45.80±4.59	1.020	0.310
体重指数(kg/m ²)		22.05±0.88	21.61±0.81	2.692	0.008
吸烟史	有	30(48.39)	15(31.25)	3.287	0.070
	无	32(51.61)	33(68.75)		
病程(个月)		2.49±0.31	2.42±0.28	1.225	0.223
突眼度(mm)		20.16±4.39	16.88±3.97	4.050	<0.001
眼外肌受累数目(条)		5.19±0.73	4.07±0.66	8.318	<0.001

表2 不同疾病活动度TAO患者炎症指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NLR	PLR	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	sVCAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
活动期组	62	4.82±1.55	148.34±34.19	258.84±63.48	416.82±89.77
非活动期组	48	3.42±1.38	113.30±32.08	191.33±61.20	320.43±90.20
t值		4.925	5.475	5.619	5.573
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 TAO患者疾病活动度与NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1水平的相关性

指标	NLR		PLR		sICAM-1		sVCAM-1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
疾病活动度	0.517	<0.001	0.489	0.015	0.491	0.008	0.604	<0.001

2.4 TAO患者疾病活动度的影响因素

突眼度、眼外肌受累数目及外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平较高均为TAO患者疾病活动期的相关因素(OR=1.685、1.642、1.636、1.800、1.639、1.714, P<0.05)。见表4。

2.5 NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1评估TAO患者疾病活动度的价值

NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1联合评估TAO患者疾病活动度的AUC值(0.895)高于四者单独检测(0.758、0.773、0.757、0.779, P<0.05),其敏感度和特异度分别为90.32%、79.17%。见表5、图1。

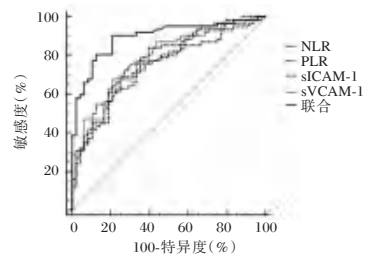


图1 ROC曲线图

3 讨论

TAO患者病理特征主要表现为眼眶脂肪组织增生、眼外肌纤维化及炎性细胞浸润,导致眼球突出、复视、眼睑退缩等一系列临床表现,严重者可因视神经受压而致盲^[8]。本研究结果显示,突眼度、眼外肌受累数目较高均为TAO患者疾病活动期的相关因素。突眼是TAO的典型临床表现之一,其程度与眶内组织炎症反应及脂肪/肌体积增加直接相关,高突眼度可能导致眼睑闭合不全、角膜暴露性损伤及视神经受压,进而加重炎症反应和病情活动性^[7]。三条及以上眼外肌受累通常反映患者眼部更广泛的炎症浸润和纤维化,可能增加视神经压迫风险。

TAO的发病机制中,全身性免疫激活(如辅助性T淋巴细胞17细胞/调节性失衡T淋巴细胞)和局部炎症反应(白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 释放)共同作用,导致眼眶组织内CD4⁺T细胞、中性粒细胞浸润及成纤维细胞活化^[9]。在活动期TAO患者中,NLR整合中性粒细胞(先天免疫效应细胞)与淋巴细胞(适应性免疫调节细胞)的动态变化,而PLR进一步纳入血小板(炎症介质释放源)信息,共同反映系统性炎症负荷^[10];且处于活动期的TAO患者眼眶局部炎性水肿和全身炎症反应增强,促进NLR、PLR水平升高,导致眼外肌增厚导致的视神经受压或角膜溃疡等严重并发症^[11]。本研究结果显示,NLR、PLR水平与TAO发生和病情活动度密切相关。

表4 TAO患者疾病活动度的影响因素

影响因素	赋值	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
体重指数	连续变量	0.467	0.258	3.276	1.595	0.962~2.645	0.070
突眼度	连续变量	0.522	0.199	6.881	1.685	1.141~2.489	0.009
眼外肌受累数目	连续变量	0.496	0.156	10.109	1.642	1.210~2.229	0.001
外周血NLR水平	连续变量	0.492	0.189	6.777	1.636	1.129~2.369	0.009
外周血PLR水平	连续变量	0.588	0.233	6.369	1.800	1.140~2.842	0.012
血清sICAM-1水平	连续变量	0.494	0.206	5.751	1.639	1.094~2.454	0.016
血清sVCAM-1水平	连续变量	0.539	0.231	5.444	1.714	1.090~2.696	0.020

表5 NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1评估TAO患者疾病活动度的价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	Z值	P值
NLR	4.27	0.758	0.667~0.834	72.58	72.92	0.455	5.602	<0.001
PLR	141.22	0.773	0.684~0.848	62.90	81.25	0.442	6.207	<0.001
sICAM-1	209.53 $\mu\text{g/L}$	0.757	0.666~0.834	83.87	60.42	0.443	5.594	<0.001
sVCAM-1	380.70 $\mu\text{g/L}$	0.779	0.690~0.853	67.74	79.17	0.469	6.332	<0.001
联合		0.895 ^{abcd}	0.822~0.945	90.32	79.17	0.695	12.763	<0.001

注:联合评估AUC与NLR比较,^aP<0.05;与PLR比较,^bP<0.05;与sICAM-1比较,^cP<0.05;与sVCAM-1比较,^dP<0.05。

sICAM-1和sVCAM-1主要由跨膜蛋白白细胞间粘附分子-1和血管细胞间粘附分子-1经酶切脱落生成,通过介导白细胞与血管内皮黏附,促进炎症细胞迁移至组织局部,可反映内皮细胞活化和炎症状态^[12]。本研究结果显示,血清sICAM-1、sVCAM-1可能对TAO发生和病情活动度具有促进作用。TAO患者的眼眶成纤维细胞在促炎因子刺激下异常表达黏附分子,促进sICAM-1和sVCAM-1合成增加。其中sICAM-1通过介导T淋巴细胞和中性粒细胞黏附,促进炎症细胞穿越血管屏障,释放白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子;后者激活核因子- κ B通路,进一步上调sICAM-1、sVCAM-1表达,形成炎症-血管生成-纤维化恶性循环^[13]。此外,本研究结果显示,四者联合可有效提高对TAO患者疾病活动度的评估价值,原因可能在于四者联合可有助于多指标联合可通过互补敏感性与特异性,提升评估效能。

综上,TAO患者疾病的发生与外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平有关,突眼度、眼外肌受累数目及外周血NLR、PLR、血清sICAM-1、sVCAM-1水平升高是TAO活动期的相关因素,NLR、PLR、sICAM-1、sVCAM-1联合检测对TAO活动度具有较高的评估价值。

参考文献

- [1] Liu P, Luo B, Feng Y, et al. Aberrant spontaneous brain activity in patients with thyroid-associated ophthalmopathy with and without optic neuropathy: a resting-state functional MRI study[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(11): 7981-7991.
- [2] 张星星, 闫倩, 宋艳, 等. 血脂水平与甲状腺相关性眼病病情及疗效相关性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(5): 412-416.
- [3] 齐冉冉, 靳玮, 郭希让, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对甲状腺相关性眼病的预测价值[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(16): 2906-2909.
- [4] 黄建青, 陈阳, 童艳, 等. 血清IL-6、TNF- α 、sICAM-1表达对甲状腺相关性眼病患者病情评估的指导价值[J]. *中国医药科学*, 2024, 14(6): 143-146.
- [5] Wu L, Liang Y, Song N, et al. Differential expression and alternative splicing of transcripts in orbital adipose/connective tissue of thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(18): 1990-2006.
- [6] 刘家琦, 李凤鸣, 吴静安, 等. *实用眼科学*[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 112-116.
- [7] Yuksel N, Saritas O, Yuksel E. Effect of thyroid hormone status on complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers in patients with moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(9): 3355-3362.
- [8] 濮雄鹰, 胡昊, 陆金灵, 等. 动态对比增强MRI在甲状腺相关性眼病眼外肌微循环及活动性分期中的评估价值[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(7): 99-104.
- [9] 张旭. 中性粒细胞淋巴细胞比值、血小板淋巴细胞比值与Graves病及Graves眼病的相关性分析[D]. 大连: 大连医科大学(硕士), 2021.
- [10] 温雨佳, 孙侃. Graves病患者血清TRAb水平与白细胞参数、甲功7项的相关性研究[J]. *农垦医学*, 2020, 42(6): 496-500.
- [11] 顾雪疆, 吴森敏, 徐静, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值在甲状腺毒症患者鉴别诊断中的意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(6): 491-496.
- [12] 彭细峰, 颜坚, 蔡玉莲, 等. 血清sICAM-1和sVCAM-1水平与甲状腺相关眼病的相关性分析[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(1): 42-45.
- [13] 赵勇. 甲状腺相关眼病患者血清sICAM-1、sVCAM-1及微小RNA-146 a的表达[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(3): 580-582.

(上接第2176页)

- [3] Lee KN, Chen CA, Wu CH, et al. Reduction in hemodialysis catheter-related bloodstream infections after implementation of a novel care program[J]. *Hemodial Int*, 2022, 26(3): 308-313.
- [4] Crisman E, Duarte P, Dauden E, et al. *KEAP1-NRF2* protein-protein interaction inhibitors: Design, pharmacological properties and therapeutic potential[J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(1): 237-287.
- [5] Chen Y, Sun B. PTPRO activates *TLR4/NF- κ B* signaling to intensify lipopolysaccharide-induced pneumonia cell injury[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(3): 119-124.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关性血流感染预防与诊治指南(2025)[J]. *中华危重病急救医学*, 2025, 37(3): 193-220.
- [7] 黎昆, 王芬, 王洁, 等. 2018-2020年四川遂宁市中心医院细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(1): 78-84.
- [8] Jiang G, Liu K, Qing Y, et al. Global Trends of Antibiotic Resistance Genes in *Staphylococcus aureus*: A Comprehensive Genomic Analysis[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2024, 21(10): 653-661.
- [9] Gang S, Konnur A, Rajapurkar M, et al. Role of short-dwell daily ethanol-lock therapy in the management of hemodialysis tunneled cuffed catheter-related bloodstream infection[J]. *J Vasc Access*, 2024, 25(4): 1100-1107.
- [10] Bnaya A, Schwartz Y, Wolfovitz Barchad O, et al. Clinical presentation and outcome of hemodialysis tunneled catheter-related bloodstream infection in older persons[J]. *Eur Geriatr Med*, 2024, 15(1): 235-242.
- [11] Chhakchhuak M, Chaturvedy M, Agarwal J, et al. Retrospective Analysis of Spectrum of Infections and Antibiotic Resistance Pattern in Chronic Kidney Disease Patients on Maintenance Hemodialysis in a Tertiary Care Centre in North India[J]. *Indian J Nephrol*, 2023, 33(3): 177-182.
- [12] Kaushik G, Vashishtha R. Messenger RNA expression of toll-like receptors (*TLR2*, *TLR4*, and *TLR9*) in HIV-1 infected patients with and without tuberculosis co-infection[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2022, 11(3): 293-298.
- [13] 李道新, 熊飞, 李红波, 等. 维持性血液透析患者微炎症状态及外周血*Keap1-Nrf2*-ARE表达对导管相关性血流感染的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1): 49-53.
- [14] 王浩, 高春美. 外周血单核细胞Toll样受体/核转录因子 κ B信号通路分子表达水平与血液透析合并血液感染患者病情严重程度相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(7): 875-879.
- [15] Pant A, Dasgupta D, Tripathi A, et al. Beyond Antioxidation: *Keap1-Nrf2* in the Development and Effector Functions of Adaptive Immune Cells[J]. *Immunohorizons*, 2023, 7(4): 288-298.

有氧抗阻康复训练在急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后康复中的应用

夏小丽¹ 刘莹² 袁莹² 乔香玲¹ 王莹³ 郝俊华^{3*} 张配涓⁴

[摘要] 目的 探讨及分析有氧抗阻康复训练在ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后康复中的应用价值。方法 选择2020年10月至2023年10月于邢台市中心医院行PCI的286例STEMI患者作为研究对象,按照不同治疗频率将其分为低频训练组($n=143$)和高频训练组($n=143$)。低频训练组有氧训练每周进行3次,抗阻训练每周进行2次;高频训练组有氧训练每周进行4次,抗阻训练每周进行3次。比较分析两组心功能指标[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)]、心肺运动试验指标[无氧阈时摄氧量(VO_2 AT)、峰值摄氧量(peak VO_2)、最大每分通气量(VEmax)、二氧化碳通气当量(VE/VCO_2)斜率]及血浆相关因子[可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、B型钠尿肽(BNP)]。结果 PCI术后20周,两组LVEDD、LVESD均降低,且高频训练组LVEDD、LVESD较低频训练组更低,两组LVEF均升高,且高频训练组LVEF较低频训练组更高,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。PCI术后20周,两组 VO_2 AT、peak VO_2 、VE均升高,且高频训练组 VO_2 AT、peak VO_2 、VEmax较低频训练组更高,差异有统计学意义(P 均 <0.05),PCI术后12 w、 VE/VCO_2 斜率与PCI术后4周比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PCI术后20周,两组sICAM-1、BNP均降低,且高频训练组sICAM-1、BNP水平较低频训练组更低,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。结论 高频率有氧抗阻康复训练能够显著改善STEMI患者PCI术后康复的心肺功能、提高运动耐力、减轻炎症反应。

[关键词] 有氧运动; 抗阻康复训练; ST段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; 心肺功能

Application of aerobic resistance rehabilitation training in post PCI rehabilitation of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction

XIA Xiaoli¹, LIU Ying², YUAN Ying², QIAO Xiangling¹, WANG Ying³, HAO Junhua^{3*}, ZHANG Peijuan⁴

(1. Department of CCU, 2. Department of Neurology, 3. Department of Cardiology, 4. Department of Nephrology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore and analyzing the application value of aerobic resistance rehabilitation training in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 286 STEMI patients who underwent PCI from October 2020 to October 2023 were selected and divided into a low-frequency training group (receiving aerobic resistance rehabilitation training 3 times per week, $n=143$) and a high-frequency training group (receiving aerobic resistance rehabilitation training 5 times per week, $n=143$) based on different treatment frequencies. In the low-frequency training group, patients underwent aerobic training three times a week and resistance training twice a week. In the high-frequency training group, patients underwent aerobic training 4 times a week and resistance training 3 times a week. Cardiac function indices (LVESD, LVEDD, LVEF), cardiopulmonary exercise test indices (VO_2 AT, peak VO_2 , VEmax, VE/VCO_2 slope) and plasma-related factors (sICAM-1, BNP) in both groups were analyzed. **Results** 20 weeks after PCI, LVEDD and LVESD in both groups decreased, and the levels of

基金项目:邢台科学技术项目(2024ZC192)

作者单位:1. 邢台市中心医院心内CCU,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院神经内科,河北,邢台 054000

3. 邢台市中心医院心内科,河北,邢台 054000

4. 邢台市中心医院中医肾内科,河北,邢台 054000

*通信作者:夏小丽, E-mail:hbxtjh@163.com

LVEDD and LVESD in the high-frequency training group were lower than those in the low-frequency training group. LVEF in both groups increased, and LVEF in the high-frequency training group was higher than that in the low-frequency training group, with statistical significance ($P < 0.05$). After 20 weeks post-PCI, both groups showed an increase in VO₂ AT, peak VO₂, and VE. The high-frequency training group had higher VO₂ AT, peak VO₂, and VEmax than the low-frequency training group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). However, at 12 weeks post-PCI, there was no statistically significant difference in the VE/VCO₂ slope compared to 4 weeks post-PCI ($P > 0.05$). Furthermore, after 20 weeks post-PCI, both groups showed a decrease in sICAM-1 and BNP levels. The levels of sICAM-1 and BNP in the high-frequency training group were lower than those in the low-frequency training group, with statistically significant difference ($P < 0.05$).

Conclusion High-frequency aerobic resistance rehabilitation training can significantly enhance cardiopulmonary function, exercise endurance, and alleviate inflammation.

[KEY WORDS] Aerobic exercise; Resistance rehabilitation training; ST-segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Cardiopulmonary function

ST段抬高型心肌梗死(st-elevation myocardial infarction, STEMI)是一种急性、严重的心血管疾病,其特征是在心电图上出现典型的ST段抬高,提示心肌严重缺血和坏死^[1]。目前,经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)通过在冠状动脉中植入支架来恢复血流,早期、完全开通急性STEMI患者的梗死相关动脉,已成为治疗STEMI的主要方法之一^[2]。然而,部分患者术后仍存在心肺功能不佳、运动耐力差以及炎症反应紊乱等一系列情况,影响患者的长期预后。因此,在PCI术后进行综合康复治疗尤为重要。有氧抗阻康复训练是一种综合性康复措施,该训练结合了有氧运动和抗阻训练的优势,在心血管疾病患者的术后康复中广泛应用^[3]。相关研究表明^[4],抗阻训练联合有氧运动可有效改善心肌梗死PCI术后患者心功能。本研究旨在探讨有氧抗阻康复训练在STEMI患者PCI术后康复中的应用价值,并分析其对心功能、心肺运动耐力以及炎症和神经内分泌相关因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年10月至2023年10月于邢台市中心医院行PCI的286例STEMI患者作为研究对象,按照不同治疗频率将其分为低频训练组(有氧训练每周3次,抗阻训练每周2次; $n=143$)和高频训练组(有氧训练每周4次,抗阻训练每周3次; $n=143$)。低频训练组中男性81例,女性62例;年龄35~76岁,平均(65.17±9.11)岁;体质指数19.86~27.82 kg/m²,平均(21.34±1.69)kg/m²。高频训练组中男性84例,女性79例;年龄38~75岁,平均(65.72±9.05)岁;体质指数20.07~27.94/m²,平均(21.41±1.78)kg/m²。两组基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①符合急性ST段抬高型心肌梗死的相关诊断标准^[5]且首次发病;②均行PCI术治疗;③临床资料齐全且有康复训练适宜性;④患者及家属依从性好,知情同意本研究。排除标准:①对本研究所用干预方案不耐受者;②合并恶性肿瘤

患者;③PCI术后生命体征不平稳者;④合并明显肝肾功能障碍者;⑤近期除PCI外有重大手术史;⑥患有精神疾病不能配合研究者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者入院后完善相关检查,均由本院经验丰富的医生行急诊PCI术,术后给予生命体征监测、营养心肌、改善机体循环等常规对症支持治疗,本研究286例STEMI患者PCI术操作及护理均由同一医护团队进行。两组STEMI患者采用综合性康复训练方案,包括每次30 min的有氧训练和30 min的抗阻训练。两组STEMI患者从术后第3天开始进行低强度的身体活动,如床上关节活动、站立等,术后4周进行心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET),有氧训练从术后4周开始,以步行运动为主,运动的强度根据CPET评估运动的峰值氧耗量确定,其中包括伸展运动热身5 min,20 min步行运动,再5 min伸展运动进行放松,持续4周后开始增加抗阻训练。抗阻训练则集中在胸、背、腿和肩等大肌群,在训练前测试病人单次最大负荷,5 min低强度伸展热身运动,采用中等重量(50~70% 1RM)训练强度,训练强度逐次增加、循序渐进,每组8~12次重复,组间休息1~2 min,进行2~3组,最后5 min低强度步行或伸展运动放松。低频训练组有氧训练每周进行3次,抗阻训练每周进行2次;高频训练组有氧训练每周进行4次,抗阻训练每周进行3次。两组均训练16周后观察疗效。整个训练过程中,必须有一人监护陪同训练,定期监测患者的心率、血压和主观感觉,必要时调整训练强度和內容。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能指标

在STEMI患者PCI术后4周及STEMI患者PCI术后20周,采用多普勒超声心动图仪(迈瑞 Mindray, 型号:DC-35 Pro)检测患者心功能,包括左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)指标,比较两组心功能指

标水平。

1.3.2 心肺运动试验指标

在 STEMI 患者 PCI 术后 4 周及 PCI 术后 20 周,采用运动电运动平板测试仪(瑞士席勒公司,型号:AT-104PC)检测心肺运动,包括无氧阈时摄氧量(VO_2 anaerobic threshold, VO_2 AT)、峰值摄氧量(peak oxygen uptake, peak VO_2)、最大每分通气量(maximum voluntary ventilation, VE_{max})、二氧化碳通气当量(ventilatory equivalent for carbon dioxide, VE/VCO_2)斜率指标。

1.3.3 血浆相关因子

在 STEMI 患者 PCI 术后 4 周及 PCI 术后 20 周采集空腹状态下肘正中静脉 2 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 8 cm,分离血浆后使用酶标仪(南京德铁 DeTie)用酶联免疫吸附法测定可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、B 型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平,试剂盒均采购于上海酶联生物科技有限公司。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据,符合正态分布计量数据用($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心功能指标比较

PCI 术后 4 周,两组 LVEDD、LVESD 及 LVEF 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),PCI 术后 20 周,两组 LVEDD、LVESD 均降低,且高频训练组 LVEDD、LVESD 较低频训练组更低,两组 LVEF 均升高,且高频训练组 LVEF 较低频训练组更高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组心肺运动试验指标比较

PCI 术后 4 周,两组 VO_2 AT、peak VO_2 、 VE_{max} 及 VE/VCO_2 斜率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),PCI 术后 20 周,两组 VO_2 AT、peak VO_2 、 VE 均升高,且高频训练组 VO_2 AT、peak VO_2 、 VE_{max} 较低频训练组更高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),PCI 术后 12w, VE/VCO_2 斜率与 PCI 术后 4 周比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 sICAM-1、BNP 比较

PCI 术后 4 周,两组 sICAM-1、BNP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),PCI 术后 20 周,两组 sICAM-1、BNP 均降低,且高频训练组 sICAM-1、BNP 水平较低频训练组更低,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 1 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVESD(mm)		LVEDD(mm)		LVEF(%)	
		术后 4 周	术后 20 周	术后 4 周	术后 20 周	术后 4 周	术后 20 周
低频训练组	143	48.51±4.31	39.97±3.21 ^a	65.41±3.81	60.31±3.06 ^a	45.06±4.18	53.86±4.03 ^a
高频训练组	143	48.58±4.36	31.42±2.78 ^a	66.17±4.78	53.75±3.19 ^a	45.10±4.24	61.74±5.66 ^a
t 值		0.137	24.077	1.487	17.747	0.080	13.562
P 值		0.891	<0.001	0.138	<0.001	0.936	<0.001

注:与同组术后 4 周比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组心肺运动试验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VO_2 AT[mL/(min·kg)]		peak VO_2 [mL/(min·kg)]		VE_{max} (L/min)		VE/VCO_2 斜率	
		术后 4 周	术后 20 周	术后 4 周	术后 20 周	术后 4 周	术后 20 周	术后 4 周	术后 20 周
低频训练组	143	10.62±1.82	11.81±2.17 ^a	15.97±2.13	17.18±2.21 ^a	42.71±2.61	45.21±4.16 ^a	30.18±5.84	29.28±4.16
高频训练组	143	10.71±2.03	12.95±2.09 ^a	15.88±2.15	18.36±2.18 ^a	42.18±2.46	48.65±4.29 ^a	31.22±4.72	28.55±4.93
t 值		0.395	4.525	0.356	4.546	1.767	6.884	1.656	1.353
P 值		0.693	<0.001	0.722	<0.001	0.078	<0.001	0.099	0.177

注:与同组术后 4 周比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组 sICAM-1、BNP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sICAM-1(μ g/mL)		BNP(pg/mL)	
		术后 4 周	术后 20 周	术后 4 周	术后 20 周
低频训练组	143	158.25±13.56	98.15±10.73 ^a	356.25±61.56	252.15±31.73 ^a
高频训练组	143	158.76±12.69	76.74±4.58 ^a	362.76±67.69	216.74±34.58 ^a
t 值		0.328	21.945	0.851	9.023
P 值		0.743	<0.001	0.396	<0.001

注:与同组术后 4 周比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

STEMI 通常由冠状动脉的急性闭塞引起,常见症状包

括剧烈的胸痛、气短、出汗和恶心,需要紧急处理^[6]。PCI 术是治疗 STEMI 的标准方法,可通过恢复冠状动脉血流,挽救患者生命^[7]。但 PCI 术无法修复已经坏死的心肌细胞,患者

术后仍会存在一系列并发症,影响预后。既往相关研究显示,术后进行适当运动训练可使降低心肌梗死死亡率^[8]。因此,术后实施有效的康复训练治疗至关重要。

有氧抗阻康复训练是将有氧运动和抗阻训练结合进行运动锻炼,有氧运动主要包括步行、慢跑等活动,能够提高心肺耐力和改善心血管功能;而抗阻训练通过负重练习和自身体重训练,有助于改善机体冠脉侧支循环及心功能,增强机体运动能力^[9-10]。相关研究发现^[11],采用抗阻训练联合有氧运动干预够改善冠心病患者的血管内皮功能,提高运动能力。康复训练的频率是影响康复效果的关键因素,目前,关于不同频率有氧抗阻康复训练在PCI术后康复中的应用仍存在争议。本研究中,PCI术后20周,两组LVEDD、LVESD均降低,LVEF均升高,且高频训练组较低频训练组上述指标改善更显著。提示有氧抗阻康复训练在STEMI患者PCI术后康复中具有良好的应用价值,且高频有氧抗阻康复训练在改善心功能方面效果更显著。本研究还发现,PCI术后20周,两组 VO_2 AT、peak VO_2 、 VE_{max} 均升高,且高频训练组更高。表明高频率有氧抗阻康复训练可改善患者心肺功能,提高运动能力。分析原因为,有氧训练通过增加心率和呼吸频率,促进心肺系统协调工作,提高氧气摄入和输送效率,从而提升 VO_2 AT和peak VO_2 。高频训练使心肌逐步适应,增强供氧能力和泵血功能,同时改善肺部功能,提高 VE_{max} 和呼吸肌力量^[12]。此外,高频训练优化肺部气体交换效率,促进二氧化碳排出和氧气摄入,进一步增强心肺功能^[13]。抗阻训练则通过增强骨骼肌力量和耐力,提升全身肌肉的氧气利用率,改善血液循环,增加心肌供血和供氧,促使心肺系统适应性变化更为显著^[14]。

本研究发现,PCI术后20周,两组sICAM-1、BNP均降低,且高频训练组较低频训练组更低。说明高频率有氧抗阻康复训练在减轻炎症反应和改善心功能方面效果显著,高频训练通过频繁刺激心肺功能,促进心肌修复和重塑,减少心肌细胞损伤和纤维化,从而降低BNP水平;同时,高频训练有助于血液循环改善,增强免疫功能,减少全身性炎症反应,降低sICAM-1水平^[15]。但需要注意,高频训练可能会对身体状况较差的患者造成疲劳和不适。因此,临床可根据个体情况定制康复方案,避免过度训练的不良反应。

综上所述,高频率有氧抗阻康复训练在STEMI患者PCI术后康复中能够显著改善患者心肺功能、提高运动耐力、减轻炎症反应。

参考文献

- [1] 朱秋平,刘翩,路文哲.血清肌红蛋白和肌钙蛋白I与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变严重程度的关联性分析[J].感染、炎症、修复,2024,25(3):196-199.
- [2] 张鹏,刘辉.颈动脉内膜剥脱术后体重指数与早期预后的关系[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(3):8-14.
- [3] Kirkman DL, Lee DC, Carbone S. Resistance exercise for cardiac rehabilitation[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2022, 70(1): 66-72.
- [4] 王丽,倪淑宇.有氧运动与抗阻训练康复对急性心肌梗死病人PCI术后心功能及血浆sICAM-1、NF- κ B水平的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(10):1576-1579.
- [5] 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [6] 赵文心,祁新坤,李雅欣.血清GDF-15、SDF-1和CXCL16水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉狭窄的关系研究[J].感染、炎症、修复,2025,26(1):49-52.
- [7] 周楷淳,吴兆华.阿托伐联合诺欣妥治疗急诊PCI术后急性心肌梗死患者的疗效观察及其对心功能的影响[J].转化医学杂志,2023,12(1):48-52.
- [8] 王鹏飞,陈亚丽.急性心肌梗死病人PCI术后心脏康复的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(12):2201-2205.
- [9] 李朝娥,雷闪闪,刘学娜,等.脑梗塞后康复期患者过度嗜睡现状及影响因素分析[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(06):61-65.
- [10] Fisher S, Smart NA, Pearson MJ. Resistance training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Fail Rev, 2022,27(5):1665-1682.
- [11] 牟静,陈丽娜,张学萍,等.有氧结合抗阻运动应用于冠心病患者康复训练中对运动功能、血管内皮功能、血脂水平及生活质量的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(7):1580-1586.
- [12] Lee J, Stone AJ. Combined Aerobic and Resistance Training for Cardiorespiratory Fitness, Muscle Strength, and Walking Capacity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020,29(1):104498.
- [13] 黎华,赖晓善,林淳,等.心肺运动试验联合无创血流动力学监测运动干预对于高血压患者的疗效[J].转化医学杂志,2024,13(11):1904-1908.
- [14] Wu C, Bu R, Wang Y, et al. Rehabilitation effects of circuit resistance training in coronary heart disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2022, 45(8): 821-830.
- [15] Pocock S, Brieger DB, Owen R, et al. Health-related quality of life 1-3 years post-myocardial infarction: its impact on prognosis[J]. Open Heart, 2021,8(1):e001499.

早期胃癌患者血清 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 表达与 ESD 术后转归的相关性

吴小飞 张圣来 潘刘翊 张燕 沈潇然 康海锋*

[摘要] **目的** 探究早期胃癌患者血清 CEA 细胞黏附分子-1(CEACAM-1)、肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1(TRAP1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)表达与内镜黏膜下剥离术(ESD)术后转归的相关性。**方法** 将 2022 年 4 月至 2023 年 4 月于南通市第一人民医院接受 ESD 治疗的 120 例早期胃癌患者纳入研究。对所有患者进行为期 2 年的术后随访,根据患者术后转归结果分为转归良好组(94 例)和转归不良组(26 例),对比两组患者的临床资料和实验室检测指标,使用多因素 logistic 回归分析影响患者术后转归的危险因素,使用受试者工作特征曲线(ROC)分析 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 对患者术后转归的预测价值。**结果** 转归不良组的幽门螺杆菌感染率、血清 CEACAM-1、TRAP1 均高于转归良好组,IGFBP-3 水平低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);经多因素 logistic 回归分析,血清血清 CEACAM-1 ≥ 464.72 ng/mL、TRAP1 ≥ 58.65 ng/L、IGFBP-3 ≤ 5.80 μ g/mL 是影响患者 ESD 术后转归的独立危险因素($P<0.05$);经 ROC 分析,血清 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 水平及联合检测对 ESD 术后转归效果预测的曲线下面积分别为 0.795、0.822、0.806、0.917,三指标的最佳截断值分别为 464.72 ng/mL、58.65 ng/L、5.80 μ g/mL ($P<0.05$)。**结论** 血清 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 是影响早期胃癌患者 ESD 术后转归效果的独立危险因素,三指标可作为临床预测患者术后转归效果的辅助性检测指标。

[关键词] 早期胃癌;内镜黏膜下剥离术;CEA 细胞黏附分子-1;肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

Correlation between serum CEACAM-1, TRAP1, IGFBP-3 and outcomes in patients with early gastric cancer after ESD

WU Xiaofei, ZHANG Shenglai, PAN Liuchong, ZHANG Yan, SHEN Xiaoran, KANG Haifeng*

[Gastroenterology, the First People's Hospital of Nantong City (the Second Affiliated Hospital of Nantong University), Nantong, Jiangsu, China, 226006]

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum CEA cell adhesion molecule-1 (CEACAM-1), tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (TRAP1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and outcomes in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** A total of 120 patients with early gastric cancer who underwent ESD at Nantong First People's Hospital were enrolled between April 2022 and April 2023. All patients were followed up for 2 years after surgery. Based on postoperative outcomes, patients were divided into a good outcome group (94 cases) and a poor outcome group (26 cases). Clinical data and laboratory test indexes from both groups were compared. The risk factors for postoperative outcomes were analyzed using multivariate logistic regression analysis. The predictive value of CEACAM-1, TRAP1, and IGFBP-3 in postoperative outcomes was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The infection rate of *Helicobacter pylori*, levels of serum CEACAM-1 and TRAP1 in the poor outcome group were higher than those in the good outcome group, while IGFBP-3 was lower than that in the good outcome group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum CEACAM-1 ≥ 464.72 ng/mL, TRAP1 ≥ 58.65 ng/L and IGFBP-3 ≤ 5.80 μ g/mL were independent risk factors affecting postoperative outcomes ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the

基金项目:南通市卫健委科研项目(MSZ2023014)

作者单位:南通市第一人民医院(南通大学第二附属医院)消化内科,江苏,南通 226006

*通信作者:康海锋, E-mail:kanghf1982@163.com

curve (AUC) values of serum CEACAM-1, TRAP1, IGFBP-3, and combined detection for predicting postoperative outcomes were 0.795, 0.822, 0.806 and 0.917, respectively, and the best cut-off values of the three indicator were 464.72 ng/mL, 58.65 ng/L and 5.80 μ g/mL, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of CEACAM-1, TRAP1, and IGFBP-3 are independent risk factors that affect the outcomes of patients with early gastric cancer after ESD. These factors can be used as auxiliary detection indicators to predict postoperative outcomes in clinical practice.

[KEY WORDS] Early gastric cancer; Endoscopic submucosal dissection; CEA cell adhesion molecule-1; Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1; Insulin-like growth factor binding protein-3

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗早期胃癌的常用手术方式,临床治疗效果显著^[1]。但ESD治疗对早期淋巴结转移的处理效果存在一定的局限性,部分患者术后转归效果并不理想。因此,需寻找能够有效预测早期胃癌ESD术后转归效果的有效检测指标,以改善预后。CEA细胞黏附分子-1(CEA cell adhesion molecule-1, CEACAM-1)是一种癌胚抗原,能够为细胞迁移运动创造条件,可在恶性肿瘤患者中呈现异常表达^[2]。肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(tumor necrosis factor receptor-associated protein 1, TRAP1)具有调节肿瘤细胞代谢和凋亡的作用,其水平上调能够促进肿瘤细胞增殖^[3]。胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)能够参与肿瘤发生与发展的全过程,在肿瘤的增殖和分化过程中起到关键作用^[4]。基于此,本研究将通过分析影响早期胃癌患者ESD术后的主要因素,并探讨血清CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3表达水平对ESD术后转归的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2022年4月至2023年4月于南通市第一人民医院接受ESD治疗的120例早期胃癌患者纳入研究。纳入标准:①符合胃癌诊断标准^[5];②临床分期在T_{1a}~T_{1c}期^[6];③符合ESD手术指征^[7],接受手术治疗;④年龄 ≥ 18 岁;⑤无既往消化道手术史。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并凝血功能障碍;③合并自身免疫系统疾病;④随访失联者。其中,男性患者67例、女性患者53例;年龄49~73岁,平均(65.41 \pm 4.01)岁;体质指数16.87~28.78 kg/m²,平均(24.15 \pm 2.27)kg/m²;临床分期T_{1a}48例、T_{1b}37例、T_{1c}35例;幽门螺杆菌感染72例。本研究已通过院医学伦理委员会批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集

入院后收集患者的性别、年龄、体质指数、基础疾病、病灶位置、临床分期、幽门螺杆菌感染等临床资料。所有患者均接受ESD手术治疗,统计患者ESD手术时间、术中出血量、术后住院时间等围术期指标。

1.2.2 血清指标检测

于术后3 d采集患者上肢外周静脉血5 mL,离心转速3 500 r/min离心处理10 min,离心半径7 cm,分离上层清液

后使用酶联免疫吸附法检测患者血清CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3水平。CEACAM-1使用人癌胚抗原相关细胞粘附分子1(CEACAM1)ELISA试剂盒检测,试剂盒厂家:上海心语生物科技有限公司,型号96T/48T。TRAP1使用人肿瘤坏死因子受体相关因子1(TRAP1)ELISA试剂盒检测,试剂盒厂家:上海江莱生物科技有限公司,型号JL15474。IGFBP-3使用人胰岛素样生长因子结合蛋白1(IGFBP-1)检测试剂盒(ELISA方法)检测,试剂盒厂家:上海信裕生物技术有限公司,型号96T/48T。

1.2.3 随访及分组

以患者手术当天起算,每3个月对患者进行一次术后随访,随访时间为2年。通过影像学检查观察患者原发肿瘤灶及其边缘是否新发肿瘤病灶,经病理学检查确认是否为肿瘤复发。将术后随访2年内所有肿瘤复发及胃癌因性死亡患者记为转归不良,其他患者记为转归良好^[8]。根据患者术后转归结果分为转归良好组(94例)和转归不良组(26例)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 28.0统计学软件进行数据分析,计数资料使用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布检验,使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,应用多因素logistic回归分析影响ESD术后转归的危险因素,使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析血清CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3水平对术后转归的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响患者ESD术后转归的单因素分析

转归不良组的幽门螺杆菌感染率、血清CEACAM-1、TRAP1均高于转归良好组,IGFBP-3水平低于转归良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 影响患者ESD术后转归的多因素logistic回归分析

以患者ESD术后转归效果为因变量,将转归不良赋值为1,转归良好赋值为0。将可能影响患者术后转归效果的因素作为自变量赋值(幽门螺杆菌感染:是=1,否=0;CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3原值带入),经多因素logistic回归分析,血清CEACAM-1 ≥ 464.72 ng/mL、TRAP1 ≥ 58.65 ng/L、IGFBP-3 ≤ 5.80 μ g/mL是影响患者ESD术后转归的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表1 影响患者ESD术后转归的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	转归不良组 (26例)	转归良好组 (94例)	χ^2/t 值	P值
性别			0.053	0.818
男	14(53.85)	53(56.38)		
女	12(46.15)	41(43.62)		
年龄			0.175	0.676
≥65岁	16(62.54)	62(65.96)		
<65岁	10(38.46)	32(34.04)		
体质量指数			0.253	0.615
≥24 kg/m ²	11(42.31)	45(47.87)		
<24 kg/m ²	15(57.69)	49(52.13)		
合并高血压			1.637	0.201
是	17(65.38)	73(77.66)		
否	9(34.62)	21(22.34)		
合并糖尿病			0.345	0.557
是	7(26.92)	31(32.98)		
否	19(73.08)	63(67.02)		
病灶位置			3.552	0.314
胃体	9(34.62)	41(43.62)		
胃角	3(11.54)	10(10.64)		
贲门	8(30.77)	34(36.17)		
幽门	6(23.08)	9(9.57)		
临床分期			0.102	0.951
T _{1a}	11(42.31)	37(39.36)		
T _{1b}	8(30.77)	29(30.85)		
T _{1c}	7(26.92)	28(29.79)		
幽门螺杆菌感染			3.961	0.047
是	20(78.92)	52(55.32)		
否	6(23.08)	42(44.68)		
淋巴结转移			0.224	0.636
是	3(11.54)	8(8.51)		
否	23(88.46)	86(91.49)		
病理类型			0.138	0.711
鳞癌	7(26.92)	22(23.40)		
腺癌	19(73.08)	72(76.60)		
手术时间(min)	55.48±11.12	57.19±10.36	0.733	0.465
术中出血量(mL)	63.85±5.77	65.17±4.98	1.155	0.250
术后住院时间(d)	6.47±1.16	6.71±1.34	0.831	0.408
CEACAM-1(ng/mL)	503.48±37.86	443.72±55.44	5.165	<0.001
TRAP1(ng/L)	66.29±7.74	55.17±8.03	6.297	<0.001
IGFBP-3(μg/mL)	4.95±1.33	6.71±1.57	5.218	<0.001

2.3 血清 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 水平对 ESD 术后转归预测的 ROC 分析

经 ROC 分析,血清 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 水平及联合检测对 ESD 术后转归效果预测的曲线下面积分别为 0.795、0.822、0.806、0.917,三指标的最佳截断值分别为 464.72 ng/mL、58.65 ng/L、5.80 μg/mL ($P<0.05$)。见表 3、图 1。

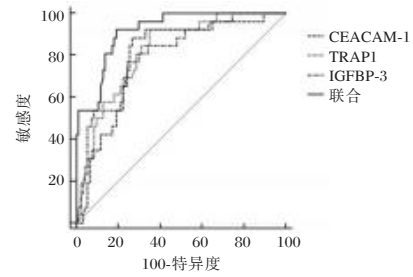


图1 ROC 曲线图

3 讨论

CEACAM-1 是一种表达于人体上皮、内皮组织、骨髓等细胞表面的跨膜蛋白,具有调节细胞管腔结构和影响细胞增殖的作用^[9]。张金令等^[10]研究认为,CEACAM-1 表达水平对肿瘤细胞的增殖具有预测价值,可作为临床诊断胰腺癌的辅助性检测指标之一。研究认为^[11],CEACAM-1 在肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖中起到重要作用。CEACAM-1 具有诱导上皮细胞凋亡的作用,能够通过抑制 T 细胞活性影响人体免疫机制,加速内皮细胞运动,促进肿瘤细胞侵袭^[12]。在本研究中,转归不良组 CEACAM-1 水平显著高于转归良好组;经 ROC 分析,血清 CEACAM-1 水平对 ESD 术后转归效果预测的曲线下面积为 0.795。结果提示高水平 CEACAM-1 表达可能会促进肿瘤细胞再生、增殖,从而引起术后癌症复发,并能够预测患者 ESD 术后转归效果,对临床术后评估具有一定指导价值。

TRAP1 具有调节肿瘤细胞代谢功能的作用,高水平表达的 TRAP1 能加速糖酵解代谢,增加肿瘤细胞氧化代谢量。同时,TRAP1 能够诱导白介素-6、白介素-8 等多种炎症因子

表2 影响患者 ESD 术后转归的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
幽门螺杆菌感染	0.649	0.334	3.776	1.914	0.994~3.683	0.053
CEACAM-1	0.653	0.219	8.891	1.921	1.251~2.951	0.003
TRAP1	0.539	0.228	5.589	1.714	1.096~2.680	0.019
IGFBP-3	0.527	0.262	4.046	1.694	1.014~2.831	0.045

表3 血清 CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3 水平对 ESD 术后转归预测的 ROC 分析

指标	曲线下面积	最佳截断值	标准误	95% CI	敏感度(%)	特异性(%)	P 值
CEACAM-1	0.795	464.72 ng/mL	0.047	0.703~0.886	88.46	73.40	<0.001
TRAP1	0.822	58.65 ng/L	0.042	0.740~0.940	92.31	64.89	<0.001
IGFBP-3	0.806	5.80 μg/mL	0.046	0.715~0.897	76.92	75.53	<0.001
联合	0.917		0.026	0.866~0.969	92.31	80.85	<0.001

生成,加剧人体炎症反应,破坏正常免疫机制,增强肿瘤细胞的侵袭性^[13]。景鑫等^[14]研究发现,TRAP1在结直肠癌患者中呈高表达状态,对结直肠癌患者预后具有较高的预测价值。TRAP1具有激活磷酸激酶-3/蛋白激酶B通路的作用,能显著提高肿瘤细胞的增殖能力,加快细胞迁移^[15]。一项国外的研究指出^[16],抑制人体TRAP1表达具有减弱肿瘤细胞迁移、侵袭能力的作用,并能有效加快肿瘤细胞凋亡速度,从而延缓病情进展。在本研究中,转归不良组患者的TRAP1水平显著高于转归良好组;经ROC分析,血清TRAP1水平对ESD术后转归效果预测的曲线下面积为0.822。结果提示TRAP1对ESD术后转归效果具有一定的预测价值,高水平TRAP1会增加患者术后复发风险,影响术后转归。

IGFBP-3是IGF家族中的成员之一,通过调控IGF发挥功能。在癌症患者中,IGFBP-3可通过与IGF-1进行竞争性结合阻断其受体,发挥对肿瘤细胞增殖的调控作用^[17]。同时,IGFBP-3能够与特殊的IGFBP-3膜相关受体相结合,发挥对IGF-1的非依赖性机制,降低肿瘤细胞的增殖速度,诱导肿瘤细胞凋亡^[18]。在本研究中,转归不良组的IGFBP-3水平低于转归良好组;经ROC分析,血清IGFBP-3水平对ESD术后转归效果预测的曲线下面积为0.806。结果提示IGFBP-3能够作为预测ESD术后转归具有一定的预测价值。高秀侠等^[19]研究指出,IGFBP-3在结直肠癌患者中呈低水平表达状态,提示IGFBP-3可参与肿瘤细胞的增殖和分化过程,并起到对抗肿瘤细胞生长,发挥保护机体的作用。在本研究中,血清CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3联合检测对ESD术后转归效果预测的曲线下面积为0.917,提示三者联合检测的预测价值最高,可有效提高对ESD术后转归的预测准确性,并用于指导术后治疗,有助于保障手术疗效。

综上所述,血清CEACAM-1、TRAP1、IGFBP-3表达水平是影响早期胃癌患者ESD术后转归效果的独立危险因素,可临床预测患者术后转归效果辅助性检测指标。

参考文献

[1] 雷洪军,潘金,刘杰,等.早期胃癌患者行ESD与EMR的疗效比较及对血清CA125、胃蛋白酶原水平的影响[J].临床消化病杂志,2023,35(3):203-206.

[2] 陈福安,蔡照华,张呈,等.美沙拉秦长期治疗溃疡性结肠炎患者的效果及对结肠黏膜癌相关基因表达的影响[J].中国医药,2022,17(6):876-880.

[3] 严铃铃,冯晓云,马庆霞.VEGF联合TRAP1、CEA在食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(18):2301-2304.

[4] 武倩,高海华,苏红梅,等.血清Cathe K、MGP、IGFBP-3预测乳腺癌根治术后骨质疏松发生风险[J].中华内分泌外科

杂志,2024,18(2):238-242.

[5] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2022,102(16):1169-1189.

[6] 刘光艺,黄镇,王子卫.第8版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌TNM分期系统简介及解读[J].腹部外科,2017,30(4):241-245.

[7] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022 [J]. Endoscopy, 2022, 54(6):591-622.

[8] 王晓龙,陈元斌.老年早期胃癌患者血清s-FH-Ab、ProGRP、PPIH水平特征与ESD术后临床转归的相关性研究[J].老年医学与保健,2025,31(1):61-68.

[9] 刘赫,吴学军,陈昌明.血清CA242、CEACAM-1、TSGF对胰腺癌肝转移的诊断效能及预后的影响[J].广东医学,2023,44(10):1268-1272.

[10] 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.

[11] 夏龙飞,刘玉君,张军民,等.CEACAM-1在结直肠癌中的表达及与肿瘤血管生成、转移的相关性研究[J].中国医药导报,2019,16(2):94-97+封4.

[12] 汪功理,黄永年.结肠癌组织中MMP-2、MMP-9、CEACAM-1的表达水平及其临床意义[J].医学临床研究,2022,39(1):101-104.

[13] 杜张敏,刘盼,杨建,等.血清SGK1、TRAP1、FOXQ1与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系研究[J].国际检验医学杂志,2024,45(12):1458-1462,1468.

[14] 景鑫,郭海华,杨利博,等.血清HIF-1 α 、Stathmin、TRAP1水平对全腔镜食管癌手术患者预后的预测价值[J].检验医学与临床,2025,22(3):309-313+319.

[15] 江畅,方家祥,甄媛媛.信迪利单抗联合卡培他滨对胃恶性肿瘤患者的疗效及miR-21、TRAP1的影响[J].现代消化及介入诊疗,2024,29(10):1202-1205.

[16] Huang J, Zhao L, Gong C, et al. Shikonin promotes apoptosis and attenuates migration and invasion of human esophageal cancer cells by inhibiting tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 expression and AKT/mTOR signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:5386050.

[17] 白洁,王中良,李晶.进展期胃癌组织中ESM-1、IGFBP3、FOXP3的表达及其对预后的影响[J].实用癌症杂志,2022,37(4):536-539.

[18] Chao CC, Lee WF, Yang WH, et al. IGFBP-3 stimulates human osteosarcoma cell migration by upregulating VCAM-1 expression [J]. Life Sci, 2021, 265:118758.

[19] 高秀侠,贾乐.结直肠癌患者血清IGFBP-3、GP73、CCSA-2表达与临床病理特征和预后的关系[J].国际检验医学杂志,2025,46(5):548-552.

IL-6、TLR2、CD40L对儿童细菌性肺炎病情严重程度的联合评估价值

张美玲¹ 邹玉环² 魏晓梅^{3*} 郭洪升⁴

【摘要】目的 探究白细胞介素6(IL-6)、Toll样受体2(TLR2)、细胞表面分化抗原40配体(CD40L)对儿童细菌性肺炎病情严重程度的联合评估价值。**方法** 选取2021年2月至2023年6月山东省青岛市胶州中心医院收治的儿童细菌性肺炎患儿88例,根据病情严重程度分为轻症组(56例)与重症组(32例),另选取同期健康体检儿童88名作为对照组,比较三组临床资料、血清IL-6、TLR2、CD40L水平,分析血清IL-6、TLR2、CD40L对病情严重程度的影响,采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价血清IL-6、TLR2、CD40L对儿童细菌性肺炎病情严重程度评估价值。**结果** 血清IL-6、TLR2、CD40L水平:重症组>轻症组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析,在调整病原菌种类、病程、WBC、NE、LYM、T淋巴细胞亚群等其他因素后,血清IL-6、TLR2、CD40L仍是儿童细菌性肺炎病情严重程度的独立影响因素($P<0.05$);IL-6、TLR2、CD40L联合评估病情严重程度的AUC为0.912,95%CI为0.833~0.962,敏感度为84.37%,特异度为89.29%,显著优于各指标单独评估价值($P<0.05$)。**结论** IL-6、TLR2、CD40L与儿童细菌性肺炎病情严重程度密切相关,联合检测三指标可为临床评估儿童细菌性肺炎病情严重程度提供新思路。

【关键词】 儿童细菌性肺炎;白细胞介素6;Toll样受体2;细胞表面分化抗原40配体

Combined assessment value of IL-6, TLR2, and CD40L for the severity of bacterial pneumonia in children

ZHANG Meiling¹, ZOU Yuhuan², WEI Xiaomei^{3*}, GUO Hongsheng⁴

(1. Department of Pediatrics, 2. Rehabilitation Medicine Department, 3. Supply Room of Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266300; 4. Internal Medicine Department of Beiguan Health Center, Jiaobei Street, Jiaozhou City, Qingdao, Shandong, China, 266300)

【ABSTRACT】 Objective To explore the combined assessment value of interleukin-6 (IL-6), Toll-like receptor 2 (TLR2), and cell surface differentiation antigen 40 ligand (CD40L) for the severity of bacterial pneumonia in children. **Methods** A total of 88 children with bacterial pneumonia were admitted to Jiaozhou Central Hospital in Qingdao, Shandong Province, from February 2021 to June 2023. They were selected and divided into a mild group (56 cases) and a severe group (32 cases) based on the severity of their condition. Additionally, 88 healthy children who underwent physical examinations during the same period were chosen as a control group. The clinical data, serum levels of IL-6, TLR2, and CD40L were compared among the three groups, and the impact of serum IL-6, TLR2, and CD40L on the severity of the condition was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to evaluate the diagnostic value of serum IL-6, TLR2, and CD40L in assessing the severity of bacterial pneumonia in children. **Results** Comparison of serum levels of IL-6, TLR2, and CD40L showed that the severe group >mild group >control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that even after adjusting for other factors such as the type of pathogen, duration of illness, WBC, NE, LYM, and T lymphocyte subsets, serum IL-6, TLR2, and CD40L remained independent factors influencing the severity of bacterial pneumonia in children ($P<0.05$). The AUC for combined assessment of IL-6, TLR2, and CD40L in determining illness severity was 0.912, with a 95% CI of 0.833-0.962, a sensitivity of 84.37%, and a specificity of

基金项目:青岛市医药卫生科研计划项目(2021-WJZD32162)

作者单位:1. 山东省青岛市胶州中心医院儿科, 山东, 青岛 266300

2. 山东省青岛市胶州中心医院康复医学科, 山东, 青岛 266300

3. 山东省青岛市胶州中心医院供应室, 山东, 青岛 266300

4. 山东省青岛市胶州市胶北街道北关卫生院全科, 山东, 青岛 266300

*通信作者:魏晓梅, E-mail:1291038873@qq.com

89.29%, significantly superior to the individual assessment values of each indicator ($P<0.05$). **Conclusion** IL-6, TLR2, and CD40L are closely related to the severity of bacterial pneumonia in children. Detecting their serum levels together can offer new insights for the clinical assessment of bacterial pneumonia severity in children.

[KEY WORDS] Bacterial pneumonia in Children; Interleukin 6; Toll-like receptor 2; Cell surface differentiation antigen 40 ligand

儿童细菌性肺炎通常是由于儿童呼吸系统发育不完善、免疫功能低下引发细菌感染所致。有文献报道^[1],全世界范围内每年大约有1400万5岁以下儿童患重症肺炎,而重症肺炎在5岁以下儿童死亡疾病中居于首位,防治形势严峻。早期症状仅表现为气促和发热,未有严重症状出现,易被忽略,从而导致病情不断进展,最终引发重症肺炎,致使预后不良风险增加。故及早准确评估儿童细菌性肺炎病情严重程度至关重要。炎症反应是儿童细菌性肺炎病情进展中的重要价值,多种炎性细胞因子参与病情进展过程。其中,白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)是炎症反应中最重要的炎性因子之一,在炎症性疾病中发挥关键作用^[2]。Toll样受体2(Toll like receptor 2, TLR2)是TLR家族的重要成员,参与肺部感染过程,与病情发展联系紧密^[3]。细胞表面分化抗原40配体(Cell surface differentiation antigen 40 Ligand, CD40L)具有调节机体炎症反应、免疫应答等作用,可促进感染性疾病病情进展^[4]。为此,本研究尝试探究IL-6、TLR2、CD40L对儿童细菌性肺炎病情严重程度的联合评估价值,旨在为临床提供数据支持。报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年2月至2023年6月山东省青岛市胶州中心医院收治的儿童细菌性肺炎患儿88例,根据儿童细菌性肺炎病情严重程度^[5]分为轻症组(56例)与重症组(32例),另选取同期健康体检儿童88名作为对照组。儿童细菌性肺炎患儿纳入标准:儿童细菌性肺炎纳入标准:①年龄<13岁,痰培养结果为细菌感染;②符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》^[6]中的诊断标准;对照组纳入标准:①年龄<13岁;②对照组体检各项指标均显示正常;儿童细菌性肺炎和对照组的排除标准:①合并肺气肿、肺结核等其他肺部疾病者;②存在其他急慢性感染性疾病者;③伴有自身免疫性疾病、免疫缺陷者;④参与本研究前4周服用免疫抑制剂、激素者;⑤呼吸道畸形者;⑥合并心脑血管疾病者;⑦多器官功能障碍者。三组监护人均知情本研究,自愿签订知情承诺书。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血清IL-6、TLR2、CD40L检测方法

于儿童细菌性肺炎患儿入院当日和对照组健康儿童体检当日抽取清晨空腹静脉血3 mL,置于离心试管内行离心处理,离心速率为2 500 r/min,离心半径为10 cm,离心时间为15 min,取上清液,保存于-80℃恒温冰箱内,待检。所有样本均于72 h内采用酶联免疫吸附法检测血清IL-6、TLR2、

CD40L水平,试剂盒购自罗氏公司,所有操作步骤严格遵循试剂盒说明书。

1.2.2 血常规检测方法

于儿童细菌性肺炎患儿入院当日和对照组健康儿童体检当日抽取清晨空腹静脉血3 mL,置入抗凝管,采用血常规分析仪检测白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(Neutrophil count, NE)、淋巴细胞计数(Lymphocyte count, LYM),血常规分析仪购自美国贝克曼库尔特公司。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0处理数据,计量资料采取Bartlett方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用LSD-t检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析影响因素;采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC)分析评估价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较

三组年龄、性别、体质量、居住地比较差异无统计学意义($P>0.05$);三组WBC、NE、LYM比较差异有统计学意义($P<0.05$);轻症组与重症组病原菌种类、病程比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组临床资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

资料	重症组 ($n=32$)	轻症组 ($n=56$)	对照组 ($n=88$)	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	6.72±2.03	7.06±2.15	7.30±2.41	0.797	0.453
性别					
男	18(56.25)	33(58.93)	53(60.23)	0.155	0.926
女	14(43.75)	23(41.07)	35(39.77)		
体质量(kg)	24.18±5.29	24.49±5.57	25.07±6.11	0.343	0.710
居住地					
农村	13(40.63)	25(44.64)	40(45.45)	0.225	0.894
城镇	19(59.38)	31(55.36)	48(54.55)		
病程(d)					
<7	15(46.88)	40(71.43)		5.238	0.022
≥7	17(53.13)	16(28.57)			
病原菌种类					
1种	19(59.38)	47(83.93)		6.548	0.011
≥2种	13(40.63)	9(16.07)			
实验室指标					
NE($\times 10^9/L$)	7.15±1.08	6.03±0.87	3.85±0.41	299.601	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	11.29±0.36	10.15±0.32	7.26±0.29	2584.582	<0.001
LYM($\times 10^9/L$)	4.22±0.25	3.78±0.21	3.29±0.17	283.404	<0.001

2.2 三组血清 IL-6、TLR2、CD40L 水平比较

血清 IL-6、TLR2、CD40L 水平:重症组>轻症组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组血清 IL-6、TLR2、CD40L 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6(ng/L)	TLR2(ng/mL)	CD40L(ng/mL)
重症组	32	47.03±15.75 ^{ab}	66.17±21.18 ^{ab}	2.96±0.40 ^{ab}
轻症组	56	26.78±8.23 ^a	49.22±16.01 ^a	2.54±0.33 ^a
对照组	88	5.40±1.12	30.48±10.14	2.12±0.28
F值		335.533	77.580	87.739
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻症组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 IL-6、TLR2、CD40L 对病情严重程度的影响

以儿童细菌性肺炎病情严重程度作为因变量(轻度=0,重度=1), Logistic 回归分析,在剔除病原菌种类、病程、WBC、NE、LYM 等其他因素后,以血清 IL-6、TLR2、CD40L 作为自变量(均为连续变量,以实际值录入)血清 IL-6、TLR2、CD40L 仍是儿童细菌性肺炎病情严重程度的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 血清 IL-6、TLR2、CD40L 对病情严重程度的影响

变量	β 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
IL-6	1.712	0.458	13.977	5.541	2.759~11.130	<0.001
TLR2	1.707	0.502	11.558	5.510	3.207~9.468	<0.001
CD40L	1.383	0.396	12.200	3.988	2.510~6.335	<0.001

2.4 血清 IL-6、TLR2、CD40L 对儿童细菌性肺炎病情严重程度评估价值

根据轻症组与重症组血清 IL-6、TLR2、CD40L 水平绘制 ROC 曲线, IL-6、TLR2、CD40L 单独评估病情严重程度的 AUC 分别为 0.850、0.787、0.813,采用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式(LogP 模式:对 IL-6、TLR2、CD40L 单独指标进行综合回归,建立 Logistic 评估模型,依据所得回归系数 B,归一化加权计算并对应处理各样本资料,并据其进行联合评估的 ROC 曲线分析),结果显示, IL-6、TLR2、CD40L 联合评估病情严重程度的 AUC 为 0.912, 95%CI 为 0.833~0.962, 敏感度为 84.37%, 特异度为 89.29%, 显著优于各指标单独评估价值($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 血清 IL-6、TLR2、CD40L 对儿童细菌性肺炎病情严重程度评估价值

指标	AUC	95% CI	Z 统计	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
IL-6	0.850	0.759~0.918	7.878	>38.98 ng/L	81.25	78.57	<0.001
TLR2	0.787	0.698~0.875	5.915	>64.43 ng/mL	62.50	83.93	<0.001
CD40L	0.813	0.715~0.888	6.149	>2.67 ng/mL	75.00	76.79	<0.001
联合	0.912	0.833~0.962	12.361		84.37	89.29	<0.001

3 讨论

IL-6 由胶质细胞、上皮细胞、免疫细胞、淋巴细胞分泌产生,具有广泛生物学活性,作为一种致炎因子,其在机体炎症反应、感染免疫方面发挥重要作用^[7]。本研究结果显示,血

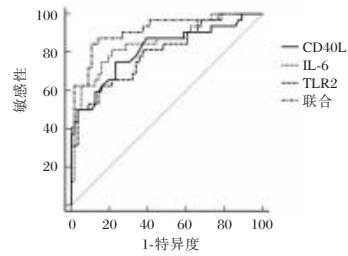


图1 ROC 曲线图

清 IL-6 随儿童细菌性肺炎病情严重程度增加呈不断升高趋势,是病情严重程度的独立影响因素。结合张利华等^[8]报道,考虑其机制在于:IL-6 是机体在炎症急性期合成的重要介质,对多种细胞具有促炎作用,可诱导肝组织合成急性时相反应蛋白,促使大量炎症细胞因子释放;且 IL-6 可诱导 T 细胞分化,加快炎症细胞因子产生,导致机体炎症反应加剧,病情恶化。因此,血清 IL-6 水平可作为临床评估儿童细菌性肺炎病情严重程度的重要指标。

TLR 家族作为病原相关模式受体,可在激活相关配体后产生大量促炎介质。徐素玲等^[9]研究显示,TLR2 在支原体肺炎患儿中呈高水平表达。本研究发现,血清 TLR2 与儿童细菌性肺炎病情严重程度高度相关。分析原因,TLR2 与细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)作用联系紧密,可在靶细胞中识别 LPS,经由细胞内信号通路激活下游炎症反应;TLR2 能介导,放大机体炎症免疫的级联反应,不仅加剧炎症反应,还会导致机体免疫失衡更严重,从而加重肺部病理损伤,增加全身炎症反应综合征发生风险,进而使病情进展为重症肺炎^[10-11]。在控制其他因素后,血清 TLR2 仍是儿童细菌性肺炎病情严重程度的独立影响因素,说明检测血清 TLR2 水平能为临床评估病情提供更多信息。

既往有研究证实^[12],CD40-CD40L 系统是炎症反应进程过程中的关键环节,可调节机体多种炎症反应。本研究发现,血清 CD40L 水平升高会加重儿童细菌性肺炎的病情严重程度,与唐国英等^[13]研究结果相符。考虑原因:CD40L 是一种表面抗原,主要作用为诱导抗原呈递细胞、促进 T 细胞活化。在细菌性肺炎患儿体内,CD40-CD40L 系统信号分子被激活,对 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞产生调节作用,并促使抗原呈递细胞及其协同刺激分子活化,在双重作用下致使 T 淋巴细胞被激活并转化为 T 杀伤细胞,从而导致多种炎症细胞因子产生,造成病情严重程度加重^[14]。本研究发现,CD40L 是儿童细菌性肺炎病情严重程度的独立影响因素,提示血清 CD40L 水平变化能为临床判断病情改变提供相关依据。

进一步 ROC 曲线分析显示,血清 IL-6、TLR2、CD40L 联合检测在儿童细菌性肺炎病情严重程度评估中的价值显著优于各指标单独评估,不仅可为临床提供评估病情严重程度的新途径,还可为临床制定、调整对应性治疗方案提供可靠信息。

综上所述,IL-6、TLR2、CD40L 与儿童细菌性肺炎病情严重程度密切相关,联合检测三指标可为临床评估儿童细菌性肺炎病情严重程度提供新思路。

(下转第 2195 页)

PLR在预测神经源性膀胱伴发下肢深静脉血栓中的临床价值

王霄云¹ 李鹏¹ 任雪伟¹ 南良康^{2*} 刘晶晶¹

[摘要] **目的** 探讨血小板(PLT)/淋巴细胞(LC)比值(PLR)在预测神经源性膀胱(NB)伴发下肢深静脉血栓(DVT)中的临床价值。**方法** 选取2023年1月至2024年6月邢台市中心医院收治的128例NB患者作为研究对象,根据下肢静脉超声检查结果患者有无伴发下肢DVT将其分入DVT组($n=46$)与无DVT组($n=82$)。比较两组PLT、LC、PLR;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析PLR对神经源性膀胱伴发下肢DVT的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析神经源性膀胱伴发下肢DVT的影响因素。**结果** DVT组患者PLT、PLR明显高于无DVT组,LC明显低于无DVT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,PLR预测神经源性膀胱伴发下肢DVT的AUC为0.901,明显高于PLT、LC单独预测的0.725、0.838($Z=8.159、10.763, P<0.001$)。DVT组病程、有肢体气压治疗及踝泵练习占比低于无DVT组,ASIA分级A级占比、有吸烟史占比、有合并糖尿病占比、膀胱平均尿量、hs-CRP、D-D高于无DVT组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素分析显示:ASIA分级A级、有合并糖尿病、膀胱平均尿量 ≥ 472.50 mL、PLR ≥ 9.61 是神经源性膀胱伴发下肢DVT的危险因素,有肢体气压治疗及踝泵练习是神经源性膀胱伴发下肢DVT的保护因素($P<0.05$)。**结论** 高PLR与神经源性膀胱伴发下肢DVT有关,PLR对神经源性膀胱伴发下肢DVT具有较好的预测价值。

[关键词] 血小板/淋巴细胞比值;神经源性膀胱;下肢深静脉血栓

Clinical value of PLR in predicting neurogenic bladder associated with lower extremity deep vein thrombosis

WANG Xiaoyun¹, LI Peng¹, REN Xuewei¹, NAN Liangkang^{2*}, LIU Jingjing¹

(1. Department of Rehabilitation Medicine, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000; 2. Department of Basic Medicine, Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in predicting deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities in cases with neurogenic bladder (NB). **Methods** 128 NB patients admitted to Xingtai Central Hospital from January 2023 to June 2024 were selected as the research subjects. Based on the results of lower limb venous ultrasound examination, patients were divided into the DVT group ($n=46$) and the non-DVT group ($n=82$) depending on whether they had accompanying lower limb DVT. Platelet (PLT), lymphocyte (LC), and PLR levels of the two groups were compared. The predictive value of PLR for DVT in NB was analyzed using ROC curve analysis. The influencing factors of DVT in NB were explored through multivariate logistic stepwise regression. **Results** The PLT and PLR of the DVT group were higher than those of the non-DVT group, while the LC was significantly lower, with statistical significance ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of PLR for predicting DVT in NB was 0.901, which was significantly higher than that of PLT and LC alone (0.725 and 0.838, respectively; $Z=8.159$ and $10.763, P<0.001$). The duration of the disease, the percentage of cases receiving limb pneumatic therapy, and ankle pump exercises in the DVT group were lower than those in the non-DVT group, while the percentage of cases with ASIA grade A, a history of smoking, diabetes, average bladder urine volume, hs-CRP, and D-D levels were higher, with statistical significance (all $P<0.05$). ASIA grade A, diabetes, average bladder urine volume ≥ 472.50 mL, and PLR ≥ 9.61 were identified as risk factors for DVT in NB, while limb pneumatic therapy and ankle pump exercises were found to be protective factors (all $P<0.05$).

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191677)

作者单位:1. 邢台市中心医院康复医学科,河北,邢台 054000

2. 邢台医学院基础医学部,河北,邢台 054000

*通信作者:南良康, E-mail:southk1993@163.com

Conclusion A high PLR is associated with neurogenic bladder accompanied by lower limb DVT, and PLR has good predictive value for neurogenic bladder accompanied by lower limb DVT.

[KEY WORDS] Platelet-to-lymphocyte ratio; Neurogenic bladder; Deep vein thrombosis of the lower extremities

神经源性膀胱(neurogenic bladder, NB)是一类由于支配排尿功能的神经系统损伤或疾病导致的下尿路功能障碍,常见于脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后,明显影响患者膀胱的正常储尿和排尿功能^[1-2]。NB患者常因膀胱功能障碍导致自主神经调节异常,引起静脉血流淤滞和血管内皮功能紊乱,进而影响下肢静脉回流,增加深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)形成的风险^[3]。DVT是NB患者常见的并发症之一,若不及时诊断和治疗,可能导致肺栓塞(pulmonary embolism, PE)等严重甚至致命的后果^[4]。及时预测DVT的发生风险,对于改善NB患者的预后具有重要意义。血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)是一种新型的炎症和凝血功能综合标志物,能够更准确地反映血栓进程^[5]。本研究旨在探讨PLR在预测NB伴发DVT中的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2024年6月邢台市中心医院收治的128例NB患者作为研究对象,男72例,女56例;年龄29~75岁,平均(49.76±10.23)岁;体质量指数(body mass index, BMI)18.00~29.00kg/m²,平均(23.41±3.57)kg/m²;病程1~56个月,平均(19.68±5.03)月。纳入标准:①所有患者均符合NB的相关诊断标准^[6],且病因为脊髓损伤;②年龄≥18岁;③临床资料齐全。排除标准:①膀胱挛缩或膀胱颈梗阻的患者;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;③合并严重心、脑、肝、肾等脏器功能严重障碍者;④存在急性或慢性感染者;⑤严重漏尿者;⑥合并血液系统疾病者;⑦近1个月内有输血史;⑧有严重尿道损伤、畸形、狭窄者;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,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集128例NB患者的临床资料,包括性别、年龄、BMI、美国脊髓损伤协会(american spinal cord injury association, ASIA)分级、吸烟史、合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症、肢体气压治疗及踝泵练习、膀胱平均尿量、白细胞计数、中性粒细胞、血红蛋白、超敏C反应蛋白(high sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)、D-二聚体(d-dimer, D-D)等。

1.2.2 血液指标检测及PLR计算

采集128例NB患者入院时空腹状态下的静脉血样本2 mL于枸橼酸钠抗凝管中,采用希森美康(东亚)SYSMEX pocH-100i全自动血液分析仪及其配套试剂检测患者血小板(platelet, PLT)、淋巴细胞(lymphocyte, LC)计数,最后计算出PLR,计算公式:PLR=PLT/LC。

1.2.3 DVT判断及分组

128例NB患者均采用二维超声、彩色多普勒血流成像(color doppler flow imaging, CDFI)及脉冲多普勒(pulse doppler, PWD)技术综合评估DVT的发生情况。DVT发生为二维超声显示静脉管腔局部增宽,内见低回声(或极低/偏强回声)附壁或填充,探头加压后管腔不能被压瘪;CDFI显示血栓段静脉内无血流或少量血流信号;PWD证实无频谱或微弱频谱信号^[7]。根据下肢静脉超声检查结果有无伴发下肢DVT将患者分入DVT组($n=46$)与无DVT组($n=82$)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析PLR对神经源性膀胱伴发下肢DVT的预测价值,曲线下面积(area under curve, AUC)比较采用De-long检验;采用多因素Logistic逐步回归分析影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PLT、LC及PLR比较

DVT组患者PLT、PLR明显高于无DVT组,LC明显低于无DVT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组PLT、LC及PLR比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PLT($\times 10^9$)	LC($\times 10^9$)	PLR
无DVT组	82	218.34±21.78	1.97±0.35	110.83±17.39
DVT组	46	263.59±26.91	1.65±0.43	159.75±27.14
t 值		10.347	4.565	12.416
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 PLR对神经源性膀胱伴发下肢DVT的预测价值

ROC曲线分析显示,PLR预测神经源性膀胱伴发下肢DVT的AUC为0.901,明显高于PLT、LC单独预测的0.725、0.838($Z=8.159, 10.763, P<0.001$)。见表2、图1。

表2 PLR对神经源性膀胱伴发下肢DVT的预测价值

指标	AUC	95%CI	截点值	灵敏度	特异度
PLT	0.725	0.680~0.775	240.95×10 ⁹	0.913	0.585
LC	0.838	0.793~0.883	1.81×10 ⁹	0.913	0.610
PLR	0.901	0.856~0.946	133.12	0.891	0.854

2.3 神经源性膀胱伴发下肢DVT的单因素分析

DVT组病程、有肢体气压治疗及踝泵练习占比低于无DVT组,ASIA分级A级占比、有吸烟史占比、有合并糖尿病占比、膀胱平均尿量、hs-CRP、D-D高于无DVT组,差异有统计学意义(P 均<0.05);两组性别、年龄、BMI、合并高血压、合并高脂血症、白细胞计数、中性粒细胞、血红蛋白比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

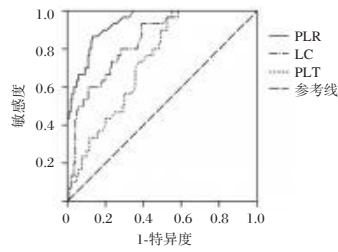


图1 ROC曲线图

表3 神经源性膀胱伴发下肢DVT的单因素分析
[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	无DVT组 (n=82)	DVT组 (n=46)	χ^2/t 值	P值	
性别	男	47(57.32)	25(54.35)	0.106	0.745
	女	35(42.68)	21(45.65)		
年龄(岁)	48.53±10.09	51.95±11.74	1.734	0.085	
BMI(kg/m ²)	23.07±3.12	24.02±3.98	1.494	0.138	
病程(月)	26.67±8.15	7.22±2.41	15.779	<0.001	
ASIA 分级	A级	46(56.10)	38(82.61)	9.450	0.024
	B级	19(23.17)	5(10.87)		
	C级	9(10.98)	2(4.35)		
	D级	8(9.76)	1(2.17)		
吸烟史	有	18(21.95)	21(45.65)	7.814	0.005
	无	64(78.05)	22(54.35)		
合并糖尿病	有	15(18.29)	17(36.96)	5.475	0.019
	无	67(81.71)	29(63.04)		
合并高血压	有	21(25.61)	14(30.43)	0.345	0.557
	无	61(74.39)	32(69.57)		
合并高脂血症	有	18(21.95)	12(26.09)	0.281	0.596
	无	64(78.05)	34(73.91)		
肢体气压治疗及踝泵练习	有	53(64.63)	20(43.48)	5.382	0.020
	无	29(35.37)	26(56.52)		
膀胱平均尿量(mL)	415.28±31.71	529.72±38.25	18.170	<0.001	
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.82±1.24	7.18±1.56	1.434	0.154	
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.81±0.98	4.97±1.09	0.851	0.396	
血红蛋白(g/L)	126.72±11.35	128.13±10.84	0.685	0.494	
hs-CRP(mg/L)	1.36±0.49	4.97±1.28	22.789	<0.001	
D-D(mg/L)	0.85±0.23	2.08±0.52	18.478	<0.001	

2.4 神经源性膀胱伴发下肢DVT的多因素分析

将神经源性膀胱有无伴发下肢DVT作为因变量(无=0、有=1),将单因素分析中差异有统计学意义的指标及PLR作为自变量,进行Logistic逐步回归分析,结果显示:ASIA分级A级、有合并糖尿病、膀胱平均尿量 ≥ 472.50 mL、PLR ≥ 9.61 是神经源性膀胱伴发下肢DVT的危险因素,有肢体气压治疗及踝泵练习是神经源性膀胱伴发下肢DVT的保护因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 神经源性膀胱伴发下肢DVT的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
ASIA 分级	B级、C级、D级=0; A级=1	0.824	0.267	9.524	2.280(1.351~3.847)	0.003
合并糖尿病	无=0; 有=1	0.768	0.291	6.965	2.155(1.219~3.813)	0.006
肢体气压治疗及踝泵练习	有=0; 无=1	-0.915	0.284	10.380	0.401(0.230~0.669)	0.001
膀胱平均尿量	<472.50 mL=0; ≥ 472.50 mL=1	0.681	0.246	7.663	1.976(1.220~3.200)	0.006
PLR	<133.12=0; ≥ 133.12 =1	1.096	0.279	15.432	2.992(1.732~5.170)	<0.001

3 讨论

SCI是一种常见的神经系统疾病,其病理特征为脊髓传导功能部分或完全中断,进而引发运动、感觉及自主神经功能障碍^[8]。其中,NB是SCI后常见的并发症,发生率高达84%,其由于支配膀胱的神经通路受损,可出现排尿功能障碍,严重影响患者生活质量^[9]。此外,NB患者常存在下肢肌肉泵功能减弱及静脉回流障碍,若及时发现并干预,随着病情进展,患者可并发下肢DVT,严重者甚至出现血栓脱落而危及生命^[10]。因此,早期预测NB患者并发下肢DVT的风险,采取针对性干预措施,对改善患者预后、降低致死性并发症的发生至关重要。

近年来,炎症反应和凝血功能异常在DVT发生发展中的作用机制逐渐受到临床关注^[11]。PLT是凝血系统的关键效应细胞,其活化状态直接影响血栓形成的进程^[12]。LC作为免疫调节的核心成分,可通过分泌抗炎细胞因子维持免疫稳态,当LC数量减少或功能抑制时,机体促炎与抗炎平衡被打破,促血栓形成的微环境持续存在^[13]。PLR作为一个可同时反映机体高凝状态和炎症反应的复合指标,能够更全面地评估血栓形成风险^[14]。Selvaggio等^[15]研究证实,PLR与DVT发生之间密切相关,可作为评估老年住院患者DVT风险的有效生物标志物。本研究中,DVT组患者PLT、PLR高于无DVT组,LC低于DVT组,提示高PLT、高PLR及低LC与NB患者并发下肢DVT存在关联。分析原因为,脊髓损伤导致的自主神经功能障碍可引起交感神经张力异常,刺激骨髓巨核细胞增殖,导致PLT计数升高;同时,机体尿潴留造成的慢性炎症状态可消耗循环淋巴细胞,诱导血小板活化,机体高PLT直接增加了血栓形成的物质基础,而低LC削弱了抗炎和内皮保护作用,进而推动血栓形成进程。PLR的升高通过协同放大炎症与凝血交互作用,促进纤维蛋白沉积和静脉血栓机化,引发下肢DVT。

本研究ROC结果显示,PLR预测NB伴发下肢DVT的AUC为0.901,高于PLT、LC单独预测的0.725、0.838,表明PLR能够更全面地评估血栓形成的病理生理过程,在预测NB伴发下肢DVT中的临床价值优于单一血液学参数。进一步多因素分析结果显示,ASIA分级A级、有合并糖尿病、膀胱平均尿量 ≥ 472.50 mL、PLR ≥ 9.61 是NB伴发下肢DVT的危险因素,有肢体气压治疗及踝泵练习是神NB伴发下肢DVT的保护因素。分析原因,ASIA分级A级患者因运动功能完全丧失导致下肢静脉淤滞风险显著增加;合并糖尿病者存在血管内皮损伤和慢性炎症状态加剧;膀胱平均尿量增加提示膀胱过度充盈可通过压迫静脉影响回流;PLR ≥ 9.61

则直接反映高凝和促炎微环境形成,进而影响下肢DVT的发生。肢体气压治疗和踝泵练习可通过机械性挤压可促进静脉回流、抑制血小板聚集,并改善局部炎症反应,有效降低下肢DVT发生率。

综上所述,高PLR与神经源性膀胱伴发下肢DVT有关,PLR对神经源性膀胱伴发下肢DVT具有较好的预测价值。

参考文献

[1] Denys P, Chartier-Kastler E, Even A, et al. How to treat neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord lesion [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(5):589-593.

[2] Parittotokkaporn S, Varghese C, O'Grady G, et al. Transcutaneous Electrical Stimulation for Neurogenic Bladder Dysfunction Following Spinal Cord Injury: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(7):1237-1246.

[3] 郭永伟, 逯川英子, 牛春红, 等. 髂静脉受压程度对神经源性膀胱伴发下肢深静脉血栓形成的预测价值[J]. *中国实验诊断学*, 2025, 29(2):152-158.

[4] Tu LK, Nie ML, Fu J, et al. Comparing the efficacy of endovascular treatment for iliac vein compression syndrome with or without acute deep venous thrombosis: A single-center retrospective study [J]. *Vascular*, 2022, 30(2):341-348.

[5] Wang W, Ju H, Zhang W, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and early rebleeding after endoscopic variceal ligation: a bicenter retrospective study [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1):2400315.

[6] 罗慧, 王强, 赵娟, 等. 神经源性膀胱的诊治进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(7):654-658.

[7] 刘璇, 张斌斌, 刘晓杰, 等. 血清D-D水平联合caprini评估对髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的预测效能[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(4):626-629.

[8] Fitzpatrick MA, Nwafo N. Urinary Tract Infection Diagnostic and Management Considerations in People with Spinal Cord Injury and Neurogenic Bladder [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2024, 38(2):381-393.

[9] 张秀, 华文洁, 李素. 脊髓损伤神经源性膀胱患者尿路感染相关危险因素的回溯性研究[J]. *中国康复*, 2021, 36(4):208-212.

[10] Ciardi G, Giraud D, Fontana M, et al. Relevance of Leg Rehabilitation to Modulating Neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2025, 12(2):127.

[11] 杨小龙, 许峰, 周元蕉, 等. 全身免疫炎症指数对老年髋关节置换术患者术后深静脉血栓形成的预测价值[J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(2):113-117+268.

[12] 任一梦, 李冉, 王敬敏. 妊娠期糖尿病患者血小板、凝血功能及纤溶参数变化的临床价值[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(3):222-225.

[13] 苏鑫洪, 郭东斌, 沈东炜, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对闭合性重型颅脑损伤预后判断的研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(2):55-57.

[14] 李佩洁, 李泽信, 游焜, 等. NLR、PLR、SII在乙肝相关性肝癌中的表达水平及影响乙肝相关性肝癌预后的因素分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(2):88-93.

[15] Selvaggio S, Brugaletta G, Abate A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-HDL cholesterol ratio as helpful biomarkers for patients hospitalized for deep vein thrombosis [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(6):52.

(上接第2191页)

参考文献

[1] Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0228056.

[2] 王婷, 韦小碗, 杨亮, 等. 脓毒症患者血清PCT、CRP、IL-6和IL-10水平检测及临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(11):1510-1514.

[3] 石安惠, 牟杰. 重症肺炎患者外周血TLR2、TLR4表达情况及与炎症因子的关系[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(7):933-936.

[4] 褚明慧, 赵英弟, 黄妍. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清CD40L与血管细胞黏附分子-1水平的变化及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(17):1814-1817.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国医药教育协会儿科专业委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2024修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(10):920-930.

[6] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1):6-13.

[7] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(6):102537.

[8] 张利华, 易婷婷, 徐永君. 细菌感染性肺炎新生儿血清IL-6与PCT和hs-CRP的表达及诊断价值研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(3):453-457.

[9] 徐素玲, 李政, 张成. 肺炎支原体肺炎患儿血清和支气管肺泡灌洗液中肺表面活性蛋白A、肺表面活性蛋白D和Toll样受体2水平变化及临床意义[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(7):605-607, 611.

[10] Skerrett SJ, Braff MH, Liggitt HD, et al. Toll-like receptor 2 has a prominent but nonessential role in innate immunity to *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(21):e13491.

[11] 薛今俊, 史晓霞. 儿童支原体肺炎患者外周血单核细胞中TLRs的表达及其对NF- κ B/I κ B α 信号通路的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(20):2433-2436.

[12] Li J, Miao H, Wu L, et al. Interstitial pneumonia as the initial presentation in an infant with a novel mutation of CD40 ligand-associated X-linked hyper-IgM syndrome: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(24):e20505.

[13] 唐国英, 张莲花. 儿童细菌性肺炎患儿血清CD40L、VCAM-1表达变化与其疾病严重程度相关关系研究[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(5):827-831.

[14] 卞相丽, 国志, 张金萍. 肺炎支原体感染的哮喘患儿发病中血清CD40L、VCAM-1水平的意义[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(4):395-398.

跌打七厘片对膝关节骨折术后疼痛情况及血清IL-1 β 、TNF- α 的影响

庞玉洁* 张蕊 孙自允

[摘要] **目的** 探究跌打七厘片对膝关节骨折术后疼痛情况及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法** 选取2020年6月至2024年11月于南阳市中医院骨二科治疗的110例膝关节骨折术后患者为研究对象。采用随机数字表法将其随机分为研究组及对照组,各55例。对照组患者行常规康复训练,研究组患者在对照组患者基础上联合跌打七厘片。统计两组术后、术后7d、术后1个月疼痛情况[视觉模拟评分法(VAS)],术后、术后1个月疼痛应激指标[P物质(SP)、前列腺素E2(PGE2)、神经肽Y(NPY)]、炎症因子[IL-1 β 、TNF- α]、主动膝关节活动度(ROM)[伸膝最大角度、屈膝最大角度]。**结果** 治疗后,两组VAS评分均降低,且研究组患者VAS评分较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1个月时,SP、PGE2、NPY、IL-1 β 、TNF- α 水平均降低,且研究组患者SP、PGE2、NPY、IL-1 β 、TNF- α 水平较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1个月时,两组伸膝最大角度、屈膝最大角度均上升,且研究组患者伸膝最大角度、屈膝最大角度较对照组更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 跌打七厘片能够显著改善膝关节骨折术后患者的疼痛状况、减轻炎症反应、促进关节功能恢复,值得在临床中进一步推广和应用。

[关键词] 跌打七厘片; 膝关节骨折术后; 疼痛状况; 炎症反应; 关节功能恢复

Effects of Dieda Qili tablets on pain and serum IL-1 β and TNF- α after knee fracture surgery

PANG Yujie*, ZHANG Rui, SUN Ziyun

(Department of Orthopedics, Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influence of Dieda Qili tablets on pain and serum interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) after knee fracture surgery. **Methods** A total of 110 patients who underwent knee fracture surgery in the second department of orthopedics at Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2020 to November 2024 were selected as research subjects. They were randomly divided into a study group and a control group using the random number table method, with 55 cases in each group. The patients in the control group received routine rehabilitation training, while those in the study group were also given Dieda Qili tablets in addition to the control group. Pain levels (visual analogue scale (VAS)), pain stress indicators (substance P (SP), prostaglandinE2 (PGE2), neuropeptide Y (NPY), inflammatory factors (IL-1 β , TNF- α) and active knee range of motion (ROM) (maximum knee extension angle, maximum knee flexion angle) were assessed in both groups immediately after surgery, 7 days post-surgery and one month post-surgery. **Results** After treatment, the VAS score decreased in both groups, with the score in the study group lower than that in the control group ($P<0.05$). One month after surgery, levels of SP, PGE2, NPY, IL-1 β , and TNF- α decreased, with levels lower in the study group compared to the control group ($P<0.05$). Additionally, one month after surgery, the maximum angle of knee extension and knee flexion increased in both groups, with the angles in the study group being larger than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The Dieda Qili tablets can significantly improve pain levels, reduce inflammation, and enhance joint function recovery in patients following knee fracture surgery.

[KEY WORDS] Dieda Qili tablet; After knee fracture surgery; Pain levels; Inflammatory response; Joint function recovery

基金项目:南阳市科技发展计划项目(23KJGG140)

作者单位:南阳市中医院骨二科,河南,南阳 473000

*通信作者:庞玉洁, E-mail:yxyxy011@163.com

膝关节骨折作为骨科常见创伤类型,多由交通事故、运动损伤等高能暴力或骨质疏松性低能量损伤引发^[1]。目前,切开复位内固定术仍是治疗复杂性膝关节骨折的金标准,通过恢复骨性解剖结构为功能康复奠定基础,但术后常伴随剧烈疼痛和显著炎症反应,术后疼痛不仅限制患者的早期功能锻炼,增加深静脉血栓、肺部感染等并发症的风险,还可能通过神经内分泌机制影响骨折愈合进程^[2-3]。同时,手术创伤引发的炎症反应,进一步加剧组织损伤,延缓康复进程。在中医理论中,膝关节骨折术后疼痛及炎症反应归属于“瘀血肿痛”范畴,其病机为外伤致筋脉受损,气血运行不畅,瘀血内阻,不通则痛。因此,活血化瘀、消肿止痛成为中医治疗此类病症的基本原则^[4]。跌打七厘片作为一种传统中药复方制剂,具有活血化瘀、消肿止痛、接骨续筋的功效,临床上常用于治疗急性软组织损伤、骨折筋伤等^[5-6]。本研究观察跌打七厘片对膝关节骨折术后患者的应用,为临床优化膝关节骨折术后治疗方

案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6月至2024年11月于南阳市中医院骨二科治疗的110例膝关节骨折术后患者为研究对象。纳入标准:①经X线、CT或MRI等影像学检查确诊为膝关节骨折^[7],且需手术治疗;②年龄≥18岁;③新鲜骨折;④签署知情同意书。排除标准:①多发性或粉碎性骨折;②合并严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全;③病理性骨折;④存在凝血功能障碍、感染未控制等手术禁忌症;⑤存在精神或认知障碍;⑥伴先天性疾病、全身感染性疾病或基础代谢疾病;⑦对跌打七厘片或其成分存在过敏史;⑧孕妇、哺乳期妇女。采用随机数字表法将其随机分为研究组及对照组,各55例。两组一般资料无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已经过院医学伦理委员会批准通过。

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

组别	n	性别		年龄(岁)	骨折部位			病程(d)
		男	女		胫骨平台骨折	股骨远端骨折	髌骨骨折	
研究组	55	29(52.73)	26(47.27)	36.74±3.73	25(45.45)	19(34.55)	11(20.00)	1.20±0.52
治疗组	55	31(56.36)	24(43.64)	37.26±4.79	31(56.36)	14(25.45)	10(18.18)	1.17±0.43
t/χ^2 值			0.147	0.635		1.448		0.330
P值			0.702	0.527		0.485		0.742

1.2 方法

两组均由同一手术团队行切开复位内固定术,均行椎管内麻醉,于膝关节前外侧或前内侧作8~10 cm纵行切口,逐层显露胫骨平台及近段干骺端,切开关节囊后于直视条件下实施解剖复位,采用钢板螺钉系统进行坚强内固定。术中需系统探查半月板及韧带结构,根据损伤分级采用缝合修复、部分切除或重建术等针对性处理方案。

对照组患者术后均予以常规抗感染预防措施并辅以局部止血处理,患肢保持适度抬高以促进静脉回流,采用加压包扎技术控制术后肿胀,同时遵循早期康复原则,在病情允许前提下开展阶段性功能锻炼,包括踝泵运动、股四头肌收缩训练等主动活动。

观察组患者在对照组患者基础上联合跌打七厘片治疗,在手术完成当日,即开始给予患者口服跌打七厘片(生产厂家:重庆希尔安药业有限公司;批准文号:国药准字Z20143029)。每次服用3片,每日3次。共服用1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛情况

术后、术后7 d、术后1个月时,采用视觉模拟评分法(Visual Analog Scale, VAS)^[8]评估两组疼痛情况,该方法通过一条10 cm直线测量,直线0端表示“无痛”,10端表示“最剧烈的疼痛”,根据自身感受,在直线上标记相应位置以反映疼痛程度,分数越高表明疼痛或不适程度越严重。

1.3.2 疼痛应激指标

术后、术后1个月,采集患者静脉血样4 mL,分离血清,

采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定P物质(Substance P, SP)、前列腺素E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)、神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)水平。

1.3.3 炎症因子

术后、术后1个月,取上述血清样本,测定白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)水平。

1.3.4 膝关节主动活动度(Range of Motion, ROM)

患者取仰卧位主动屈伸膝关节,以股骨外上髁为轴心,记录从伸膝最大角度、屈膝最大角度。

1.4 统计学分析

数据分析使用SPSS 22.0软件。连续型变量的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间差异采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疼痛情况比较

与术后相比,两组术后7 d、术后1个月时VAS评分均降低,术后7 d、术后1个月时,研究组各时间点VAS均显著低于对照组,差异有统计意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组疼痛应激指标比较

术后7 d、术后1个月时,两组SP、PGE₂、NPY水平均降低,且研究组SP、PGE₂、NPY水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组VAS评分比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

组别	n	术后	术后7 d	术后1个月
研究组	55	6.32±1.14	3.55±0.62 ^a	1.24±0.24 ^a
对照组	55	6.54±1.26	4.00±0.37 ^a	2.11±0.19 ^a
t值		0.960	4.622	21.078
P值		0.339	<0.001	<0.001

注:与术后相比,^aP<0.05。

2.3 两组炎症因子比较

术后7 d、术后1个月时,两组IL-1 β 、TNF- α 水平均降

表3 两组疼痛应激指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	SP($\mu\text{g/mL}$)		PGE2(pg/mL)		NPY(pg/mL)	
		术后	术后1个月	术后	术后1个月	术后	术后1个月
研究组	55	6.39±0.45	3.85±0.24 ^a	154.39±12.08	115.23±9.54 ^a	182.44±3.74	163.21±9.75 ^a
对照组	55	6.27±0.52	4.01±0.39 ^a	153.55±11.24	120.87±10.84 ^a	180.96±4.98	169.05±8.45 ^a
t值		1.294	2.591	0.378	2.897	1.762	3.357
P值		0.198	0.011	0.707	0.005	0.081	0.001

注:与术后相比,^aP<0.05。

表4 两组炎症因子比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)		TNF- α (pg/mL)	
		术后	术后1个月	术后	术后1个月
研究组	55	4.60±0.34	3.00±0.34 ^a	12.38±0.24	11.02±0.28 ^a
对照组	55	4.51±0.42	3.24±0.45 ^a	12.29±0.35	11.18±0.20 ^a
t值		1.235	3.156	1.573	3.448
P值		0.219	0.002	0.119	0.001

注:与术后相比,^aP<0.05。

表5 两组ROM比较 $[(\bar{x} \pm s), ^\circ]$

组别	n	伸膝最大角度		屈膝最大角度	
		术后	术后1个月	术后	术后1个月
研究组	55	0.52±0.14	0.80±0.10 ^a	67.52±5.47	76.99±4.39 ^a
对照组	55	0.54±0.23	0.71±0.17 ^a	68.14±4.85	74.14±4.53 ^a
t值		0.551	3.384	0.629	3.351
P值		0.583	0.001	0.531	0.001

注:与术后相比,^aP<0.05。

进程^[9]。因此,探寻兼具安全性与有效性的术后康复方案成为临床研究的重要方向。

创伤导致骨断筋伤、脉络破损,引发气血离经、脉道壅阻的病理改变。踝部骨折后局部水肿,实为本虚标实、瘀水互结之证,治疗当以“瘀肿同治”为要^[10]。跌打七厘片作为骨科经典方剂,其配伍深合病机。方中以血竭为君,专入血分,既能破瘀散结,又可止生肌;没药、红花为臣,前者活血定痛、消血肿,后者通经活血、利水肿,共助君药行散瘀之力;佐以三七增强止血而不留瘀,冰片透络促药达病所,儿茶清热凉血以防水湿化热。全方君臣佐使配伍精当,形成多靶点协同增效体系^[11]。现代药理研究表明^[12],没药提取物显著抑制血小板聚集功能,儿茶成分则通过调节血管通透性发挥消肿作用,为方剂“活血利水”功效提供科学依据。本研究结果提示,跌打七厘片能够显著降低膝关节骨折术后患者的疼痛程度。分析原因在于,跌打七厘片中含有的血竭、红花等活血化瘀成分,能够有效改善膝关节骨折术后局部的血液循

环^[13],活血化瘀成分可加速瘀血的吸收和消散,减少因瘀血积聚引发的疼痛刺激,从而降低患者的疼痛程度。

2.4 两组ROM比较

术后7 d、术后1个月时,研究组伸膝最大角度、屈膝最大角度均显著低于对照组(P<0.05)。见表5。

3 讨论

膝关节骨折作为骨科常见创伤性疾病,术后常伴随剧烈疼痛、炎症反应及功能障碍,严重影响患者生活质量及康

复。IL-1 β 作为单核细胞源性的促炎细胞因子,主要由活化单核细胞及内皮细胞在感染应答过程中合成,其在炎症调控及组织修复进程中发挥核心调节作用^[14]。TNF- α 与相关细胞因子协同调控中性粒细胞浸润、巨噬细胞极化等,对创伤愈合微环境平衡起决定性作用。本研究结果发现,术后7 d、术后1个月时,两组IL-1 β 、TNF- α 水平均降低,且研究组IL-1 β 、TNF- α 水平均显著低于对照组。此结果提示跌打七厘片能够抑制炎症反应,分析原因在于,跌打七厘片中三七、红花等成分能够通过抑制NLRP3炎症小体的激活^[15],减少Caspase-1的活化,从而抑制IL-1 β 前体的裂解和成熟IL-1 β 的释放。血竭、没药等成分具有抗氧化作用,可清除炎症过程中的自由基,减轻氧化应激对细胞的损伤,间接降低促炎细胞因子的产生^[16]。乳香、当归等成分可能通过抑制NF- κ B、MAPK等炎症信号通路的激活,减少TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子的转录和合成^[17]。同时本研究结果显示,两组伸膝最大角度、屈膝最大角度均上升,且研究组伸膝最大角度、屈膝最大角度均显著低于对照组,此结果提示跌打七厘片能够改善患者的膝关节功能。分析原因在于跌打七厘片通过显著降低膝关节骨折术后患者的疼痛程度,使患者能够更早、更积极地进行膝关节的功能锻炼,炎症的减轻也有助于减少局部组织的炎症水肿,改善膝关节的活动度。

综上所述,跌打七厘片能够显著改善膝关节骨折术后患者的疼痛状况、减轻炎症反应、促进关节功能恢复,值得在临床中进一步推广和应用。

参考文献

[1] 卿清,薛华薇,陈伟.老年膝关节炎患者术后心力衰竭危险因素分析及动态列线图构建[J].中国骨与关节杂志,2025,14(1):60-64.

(下转第2202页)

MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy检测在脑梗死诊断中的应用价值

熊文焰^{1*} 江曹² 孙登群³ 朱才丰⁴

[摘要] **目的** 分析磁共振成像(MRI)弥散张量成像(DTI)参数联合血清D-二聚体(D-D)、同型半胱氨酸(Hcy)检测在脑梗死诊断中的应用价值。**方法** 选择2022年1月至2024年11月宿松县人民医院收治的老年脑梗死患者119例作为研究组,根据患者的病灶大小分成大面积梗死组($n=31$)、中面积梗死组($n=48$)和小面积梗死组($n=40$),另选择同期于医院进行健康体检的老年体检者120名作为对照组。比较两组以及不同脑梗死面积患者MRI DTI参数(ADC值、FA值)、血清D-D、Hcy水平,分析老年脑梗死患者MRI DTI参数及血清D-D、Hcy与NIHSS评分的相关性,并评估MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy对老年脑梗死的诊断价值。**结果** 研究组ADC值、FA值较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组血清D-D、Hcy水平较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$);随着梗死面积增大,老年脑梗死患者ADC值、FA值逐渐下降,表现为大面积组<中面积组<小面积组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清D-D、Hcy水平逐渐上升,表现为大面积组>中面积组>小面积组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关检验结果显示,老年脑梗死患者MRI DTI参数ADC值、FA值与NIHSS评分表现为负相关($P<0.05$),血清D-D、Hcy与NIHSS评分表现为正相关($P<0.05$);ROC曲线结果显示,ADC值、FA值、D-D、Hcy联合诊断老年脑梗死的AUC高于各指标单项诊断($P<0.05$)。**结论** MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy有助于提高老年脑梗死的诊断价值。

[关键词] 脑梗死; D-二聚体; 同型半胱氨酸; 磁共振弥散张量成像

Application value of MRI DTI parameters combined with serum D-D and Hcy detection in the diagnosis of cerebral infarction

XIONG Wenyan^{1*}, JIANG Cao², SUN Dengqun³, ZHU Caifeng⁴

(1. Department of Geriatrics, 2. General Medicine Department, 3. Department of Neurology, Susong County People's Hospital, Anqing, Anhui, China, 246500; 4. Department of Traditional Chinese Medicine Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China, 230000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of magnetic resonance imaging (MRI) diffusion tensor imaging (DTI) parameters combined with serum D-dimer (D-D) and homocysteine (Hcy) detection in the diagnosis of cerebral infarction. **Methods** 119 elderly patients with cerebral infarction at the People's Hospital of Susong from January 2022 to November 2024 were selected as the study group. Based on lesion size, patients were divided into a large-area infarction group ($n=31$), a medium-area infarction group ($n=48$) and a small-area infarction group ($n=40$). An additional 120 elderly subjects who underwent physical examinations at the hospital during the same period were included in the control group. The MRI DTI parameters (ADC value, FA value) and levels of serum D-D and Hcy were compared between the study and control groups, as well as among patients with different cerebral infarction areas. The correlation between MRI DTI parameters, serum D-D, Hcy, and NIHSS score in elderly patients with cerebral infarction was analyzed. Additionally, the diagnostic value of MRI DTI parameters combined with serum D-D and Hcy for elderly cerebral infarction was evaluated. **Results** The ADC and FA values in the study group were lower than those in the control group,

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020012)

作者单位:1.宿松县人民医院老年医学科,安徽,安庆 246500

2.宿松县人民医院全科医学科,安徽,安庆 246500

3.宿松县人民医院神经内科,安徽,安庆 246500

4.安徽中医药大学第二附属医院中医老年病科,安徽,合肥 230000

*通信作者:熊文焰, E-mail:18726073712@163.com

with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum D-D and Hcy levels were higher in the study group than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). As the infarction area increased, the ADC and FA values of elderly patients with cerebral infarction decreased gradually, with the large-area group < medium-area group < small-area group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Additionally, the levels of serum D-D and Hcy increased gradually, with the large-area group > medium-area group > small-area group, showing statistically significant differences ($P<0.05$). The Pearson correlation test indicated that MRI DTI parameters such as ADC and FA values were negatively correlated with the NIHSS score in elderly patients with cerebral infarction ($P<0.05$), while serum D-D and Hcy levels were positively correlated with the NIHSS score ($P<0.05$). The ROC curve results demonstrated that the AUC of a combination of ADC value, FA value, D-D, and Hcy in diagnosing elderly cerebral infarction was higher than that of a single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** MRI DTI parameters combined with serum D-D and Hcy can enhance the diagnostic value for elderly individuals with cerebral infarction.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; D-dimer; Homocysteine; Magnetic resonance diffusion tensor imaging

脑梗死是一种由于脑部血液供应中断而导致脑组织出现损伤或坏死的脑血管疾病,发病以老年人群尤为多见^[1]。患者早期并无明显症状,或表现出轻微头痛、头晕等非特异性症状,病情严重时可能会迅速发展为意识丧失、肢体瘫痪甚至昏迷状态,直接威胁患者生命安全^[2]。因此,及时准确的诊断对于改善患者的预后至关重要。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中的弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)作为一种非侵入性的影像学检查方法,可以从微观结构层面提供详细的脑组织结构 and 功能信息,有助于早期诊断脑梗死^[3]。血清D-二聚体(d-dimer, D-D)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等生物标志物已被证明与脑梗死的发生和发展有关,可用于辅助评估脑梗死的发生风险^[4-5]。本研究将通过分析MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy检测在脑梗死诊断中的应用价值,旨在为脑梗死的诊断提供根据,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年1月至2024年11月宿松县人民医院收治的老年脑梗死患者119例作为研究组,男性68例,女性51例;年龄60~92岁,平均(73.33±6.38)岁。纳入标准:①符合脑梗死诊断标准^[6];②年龄不低于60岁;③均接受MRI DTI检查;④发病至入院时间不超过72h;⑤均具有较好的依从性。排除标准:①严重颅脑外伤者;②精神疾病者;③近1个月服用抗凝药物、抗血小板聚集药物者;④严重心、肝、肾等脏器病变者。根据患者的病灶大小分成大面积梗死组(病灶直径>5 cm且累及≥1个脑叶, $n=31$)、中面积梗死组(病灶直径1.5~5.0 cm, $n=48$)和小面积梗死组(病灶直径<1.5 cm, $n=40$)^[7]。另外,选择同期于医院进行健康体检的老年体检者120名作为对照组,男性71例,女性49例;年龄60~89岁,平均(72.15±5.96)岁。两组性别比例、年龄构成方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理机构审查通过,患者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清D-D、Hcy水平检测

于MRI DTI检查前,收集全部研究对象的空腹外周静脉血样本3 mL,在3 000 r/min转速下离心15 min,离心机半径10 cm,获取血清,使用全自动凝血分析仪及配套试剂盒检测血清样本中D-D水平,使用全自动生化分析及配套试剂盒检测血清样本中Hcy水平。

1.2.2 MRI DTI检查

使用核磁共振检查仪对入组研究对象进行常规MR横断位T1WI、T2WI和DTI扫描。T1WI参数设置:TR=450 ms, TE=15 ms; T2WI参数设置:TR=4 000 ms, TE=90 ms;轴位:层厚为5 mm,层间距为1 mm, FOV为220 mm,矩阵为128×128, NEX为3; DTI参数设置:采用单次激发序列, TR=7 800 ms, TE=81 ms,矩阵为128×128, FOV为220 mm, NEX为2。扫描所获得图像传入软件中进行处理,并在病灶最大层面勾画感兴趣区域,获得ADC值、FA值。

1.2.3 联合诊断判定

MRI DTI参数、血清D-D、Hcy检测中任意一项或者一项以上结果为阳性,则定义联合诊断结果为阳性。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算以上指标的最佳截断值,大于临界值即判断为阳性^[8]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 26.0软件进行统计分析。分类资料以 n 或(%)描述,行 χ^2 检验;满足正态分布的连续型资料以($\bar{x}\pm s$)描述,多组间比较行 F 检验,组内两两比较行 q 检验,两组资料比较行独立 t 检验;绘制ROC曲线分析MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy诊断老年脑梗死的价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MRI DTI参数比较

研究组ADC值、FA值较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组MRI DTI 参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADC值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	FA值
研究组	119	2.89±0.74	0.47±0.17
对照组	120	4.78±1.20	0.66±0.20
t值		14.669	7.915
P值		<0.001	<0.001

2.2 两组血清D-D、Hcy水平比较

研究组血清D-D、Hcy水平较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清D-D、Hcy水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
研究组	119	0.91±0.37	25.58±10.23
对照组	120	0.42±0.22	11.35±5.39
t值		12.456	13.469
P值		<0.001	<0.001

表3 不同梗死面积老年脑梗死患者MRI DTI参数及血清D-D、Hcy水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADC值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	FA值	D-D(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	NIHSS评分
大面积组	31	2.38±0.52 ^{ab}	0.35±0.07 ^{ab}	1.37±0.31 ^{ab}	39.04±7.02 ^{ab}	21.74±3.97 ^{ab}
中面积组	48	2.81±0.46 ^a	0.45±0.14 ^a	0.84±0.23 ^a	23.97±5.55 ^a	18.54±3.85 ^a
小面积组	40	3.37±0.87	0.59±0.19	0.62±0.15	17.09±4.54	15.13±2.04
F值		21.437	24.396	94.284	134.099	33.575
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与小面积组比较,^a $P<0.05$;与中面积组比较,^b $P<0.05$ 。

老年脑梗死的曲线下面积(AUC)高于各指标单项诊断($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy对老年脑梗死的诊断价值

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度	特异度
ADC值	0.913	0.876~0.949	$3.61 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	0.924	0.808
FA值	0.770	0.710~0.829	0.58	0.714	0.692
D-D	0.883	0.838~0.928	0.60 mg/L	0.823	0.875
Hcy	0.904	0.867~0.940	13.59 $\mu\text{mol/L}$	0.916	0.792
联合	0.967	0.949~0.985		0.966	0.767

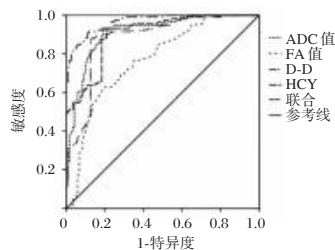


图1 ROC曲线图

3 讨论

DTI是在弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的基础上发展起来的技术,是观察脑白质纤维束结构和完整性信息的非侵入性检查方法,主要依赖于人体内水分子的运动,目前是唯一能够测量和成像活体内水分子扩散运动的方法。相较于传统MRI,DTI能够通过分子水平上的定量参数ADC值和FA值来反映皮质脊髓束损伤区域的病理

2.3 不同梗死面积老年脑梗死患者MRI DTI参数及血清D-D、Hcy水平比较

随着梗死面积增大,老年脑梗死患者ADC值、FA值逐渐下降,表现为大面积组<中面积组<小面积组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清D-D、Hcy水平逐渐上升,表现为大面积组>中面积组>小面积组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 老年脑梗死患者MRI DTI参数及血清D-D、Hcy与NIHSS评分的相关性

Pearson相关检验结果显示,老年脑梗死患者MRI DTI参数ADC值、FA值与NIHSS评分表现为负相关($r=-0.414$, $P<0.001$; $r=-0.334$, $P=0.004$),血清D-D、Hcy与NIHSS评分表现为正相关($r=0.430$, $P<0.001$; $r=0.473$, $P<0.001$)。

2.5 MRI DTI参数联合血清D-D、Hcy对老年脑梗死的诊断价值

ROC曲线结果显示,ADC值、FA值、D-D、Hcy联合诊断

生理变化。其中,ADC值代表了组织中水分子的扩散特性;FA值反映了脑白质纤维束的各向异性,FA值越高表示各向异性越强^[9]。研究表明^[10],脑缺血发生后,急性脑梗死区域内的水分子扩散会出现异常,导致ADC值和FA值的变化。本文结果显示,研究组ADC值、FA值较对照组低,且随着梗死面积增大,老年脑梗死患者ADC值、FA值逐渐下降。分析原因,脑组织缺血缺氧引起能量代谢障碍,导致细胞内外离子失衡,细胞内水肿,细胞外间隙缩小,水分子弥散受限,ADC值下降^[11]。早期白质纤维束变化使FA值短暂升高,但随着病理进展,纤维束完整性受损,FA值逐渐降低^[12]。本研究发现,ADC值、FA值诊断老年脑梗死的AUC分别为0.913、0.770,提示MRI DTI参数对老年脑梗死均具有一定的诊断价值。MRI-DTI可能会出现假阴性结果,且患者的合作程度和意识状态也可能影响成像质量,联合血清学指标检测可能提供额外的价值。

本文结果显示,血清D-D、Hcy水平较对照组高,并且老年脑梗死患者血清D-D、Hcy水平随着梗死面积增大而逐渐上升,提示血清D-D、Hcy水平可能与脑梗死的发生和发展有关。高水平的D-D与体内血栓形成活动有关,血栓形成又会进一步促进动脉粥样硬化^[13-15]。Hcy不仅可以损害血管内皮细胞,还能够刺激血管平滑肌细胞增殖,进而参与动脉粥样硬化的发生^[16-17]。Pearson相关检验结果显示,老年脑梗死患者MRI DTI参数ADC值、FA值与NIHSS评分表现为负相关,血清D-D、Hcy与NIHSS评分表现为正相关,提示ADC值、FA值、D-D、Hcy可能可作为诊断脑梗死的指标。

进一步绘制 ROC 曲线发现, D-D、Hcy 对老年脑梗死的诊断价值较好, AUC 分别为 0.883 和 0.904。但血清学指标会受多种因素的影响, 本研究将 MRI-DTI 参数与血清 D-D 和 Hcy 检测相结合, 发现 ADC 值、FA 值、D-D、Hcy 联合诊断老年脑梗死的 AUC 高于各指标单项诊断, 表明通过结合多个不同的指标能够从多角度分析脑梗死病情, 从而提高诊断的准确性, 为临床决策的制定提供参考依据。

综上所述, 老年脑梗死患者 MRI DTI 参数 ADC 值、FA 值显著下降, 血清 D-D、Hcy 水平显著上升, MRI DTI 参数联合血清 D-D、Hcy 有助于提升对老年脑梗死的诊断价值。

参考文献

[1] Guo X, Sun L. The evaluation value of intracranial magnetic resonance angiography combined with carotid ultrasound in cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2024, 40(6):1140-1145.

[2] 侯晓艳. 血清 Hcy、hs-CRP、D-D 检测在急性脑梗死诊断中的价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(6):894-896.

[3] 高强, 黄晓旗, 马小伟. 不同时期急性脑梗死患者磁共振弥散张量成像特征及鉴别价值[J]. 医学临床研究, 2023, 40(10):1459-1462.

[4] Yin Y, Yu L. Evaluation of Cerebral Infarction by Carotid Doppler Ultrasound Combined with Cysteine, D Dimer, and Other Indexes[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(7):148-154.

[5] 陈亚楠. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、Hcy、D-D 和血脂水平及其临床意义[J]. 临床医学, 2021, 41(12):58-60.

[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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.

[7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管

病学组. 中国脑血管病影像应用指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(4):250-268.

[8] 饶新旭, 吕志强. MRI DTI 参数与缺血性脑梗死患者神经功能的关系及对预后的评估价值分析[J]. 医学影像学杂志, 2024, 34(9):9-12.

[9] 郭咏娣, 武剑, 宋晓微. DWI 联合 BNP、CysC 及 LDH 检测在急性脑梗死预后判断中的作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7):1164-1168.

[10] Zhang Q, Jiang H, Han S, et al. Magnetic resonance imaging quantitative assessment of corticospinal tract damage in basal ganglia infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(43):e40300.

[11] 赵焯, 刘超, 邓能, 等. 磁共振成像弥散张量成像参数联合血清 NSE、Lp-PLA2 在脑梗死患者的诊断和预后不良风险评估中的应用价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23):4463-4467.

[12] 陶晓明, 石文达, 耿学丽, 等. MRI DTI 参数联合血清 ACA、 $\alpha 2$ -GP1 在脑梗死诊断中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(13):1437-1440.

[13] Bian F, Kang S, Cui H, et al. The clinical efficacy of compound Danshen injection on acute cerebral infarction and on the changes in the CRP, D-dimer, and IL-6 levels[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7):8126-8133.

[14] 周丹丹, 王宗立, 邢小飞. 短暂性脑缺血发作患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体、脂蛋白 a 水平与预后的关系分析[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(4):288-291.

[15] 陆文苑, 徐静雅, 丁宁. MPV、DD 诊断急性脑梗死患者不同梗死部位病变的价值[J]. 检验医学, 2024, 39(2):171-175.

[16] 李莹. 脑梗死患者血清中同型半胱氨酸和超敏 C-反应蛋白水平观察与分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(5):25-26.

[17] 马春红, 王珂, 相闽. 血浆同型半胱氨酸、血清碱性磷酸酶、D 二聚体在高血压合并脑梗死患者中的表达及临床意义研究[J]. 临床研究, 2024, 32(4):112-115.

(上接第 2198 页)

[2] Bormann M, Neidlein C, Neidlein N, et al. High Prevalence of Persistent Measurable Postoperative Knee Joint Laxity in Patients with Tibial Plateau Fractures Treated by Open Reduction and Internal Fixation (ORIF) [J]. J Clin Med, 2023, 12(17):5580.

[3] 程峰, 盛东, 吴宇, 等. 全关节镜下缝线桥固定术与后内侧入路切开复位螺钉内固定术对膝关节后交叉韧带止点撕脱骨折的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(24):93-98.

[4] 邵加龙, 薛锦标, 要少飞, 等. 自拟活血消肿熏洗方联合功能锻炼对创伤性胫骨平台骨折术后患肢肿胀、骨代谢及膝关节功能恢复的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2023, 45(11):1376-1381.

[5] 毛瀚泽, 吴子健, 王志刚, 等. 跌打七厘片治疗急性软组织损伤疗效研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(10):1416-1419.

[6] 朱江, 赵鑫龙. 跌打七厘片联合经皮微创空心螺钉内固定治疗对踝关节骨折患者炎症因子、关节功能及等速肌力的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5):128-131.

[7] 吴小平. 临床骨科学[M]. 芒市: 德宏民族出版社, 2011, 204.

[8] 王孝生, 秦春跃, 刘杨俊. 七叶皂苷钠改善老年下肢骨折术后肿胀疗效及对氧化应激、炎症因子的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(3):466-469.

[9] 刘净峰, 石小军, 杨静, 等. 单纯内固定或假体翻修治疗全膝关节置换术后假体周围骨折[J]. 中华骨科杂志, 2024, 44(4):203-209.

[10] 张家金, 黄文凭, 曹勇, 等. 补肾活血汤治疗肱骨近端骨折的效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(4):135-138.

[11] 秦晓宽, 魏戊, 赵继荣, 等. 跌打七厘片治疗急性软组织损伤临床应用专家共识[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18):5076-5080.

[12] 孟庆霖, 董红畅, 赵冰倩, 等. 紫苏-乳香-没药挥发油对小鼠创口愈合的促进作用[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2024, 25(3):354-358.

[13] 刘旭, 李哲, 王磊磊, 等. 基于网络药理学分子对接技术探索展筋活血散治疗软组织损伤的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(9):2254-2262.

[14] 叶杏杏, 王伟, 丁建羊, 等. 针刺联合关节松动手法应用于踝关节骨折术后患者的康复效果及对骨代谢指标和血清 IL-1 β 、IL-8、MMP-13 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(11):2057-2061.

[15] 张知英, 黄志敏, 刘晓羽, 等. 三七注射液对 MRL/lpr 狼疮肾炎小鼠慢性炎症及 NLRP3 信号通路的影响[J]. 中成药, 2025, 47(2):579-584.

[16] 陈杜, 邓文雯, 姜如, 等. 透骨血竭散对类风湿关节炎小鼠 JAK2/STAT3 信号通路及 Th17/Treg 失衡的影响[J]. 中医学报, 2025, 40(1):14-20.

[17] 李可嘉, 沈小雁, 王宏林, 等. 11-羧基- β -乙酰乳酸对皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞系 HuT78 增殖、凋亡的作用研究[J]. 现代免疫学, 2023, 43(1):22-28.

氧化三甲胺及相关代谢物与妊娠期糖尿病的相关性研究

周子晴^{1,2} 姚瑶² 王丽君³ 孙娅男⁴ 魏凤香^{1,2*}

[摘要] **目的** 探讨孕早期血清胆碱、甜菜碱、二甲基甘氨酸(DMG)、左旋肉碱和氧化三甲胺(TMAO)与妊娠期糖尿病(GDM)风险的相关性。**方法** 研究对象为2022年12月至2023年4月在深圳市龙岗区妇幼保健院进行产检的孕早期孕妇,根据75 g口服葡萄糖耐量试验结果将孕妇分为GDM组和对照组,两组根据年龄和孕周进行1:1匹配,共纳入220例GDM孕妇和220例对照孕妇。使用高效液相色谱-串联质谱法测定上述代谢物水平,运用条件Logistic回归分析代谢物与GDM的关系。**结果** GDM组的孕前BMI、甘油三酯、血清胆碱、DMG和TMAO水平比对照组高,而血清甜菜碱水平比对照组低,差异有统计学意义($t=-2.911, Z=-2.812, -5.149, -2.819, -5.015, -2.036, P<0.05$)。Spearman分析结果显示,各代谢物的相关系数在0.012至0.453之间,Logistic回归分析显示,调整了混杂因素后,相比第一分位组,胆碱、DMG和TMAO第四分位组的OR(95% CI)分别为2.32(1.10, 4.90), 2.52(1.02, 6.22)和2.58(1.31, 5.09),而甜菜碱第四分位组的OR(95% CI)为0.29(0.11, 0.77)。**结论** 孕早期血清胆碱、DMG、TMAO和甜菜碱水平与GDM风险显著相关。

[关键词] 胆碱;甜菜碱;二甲基甘氨酸;左旋肉碱;氧化三甲胺;妊娠期糖尿病

The association study between trimethylamine N-oxide and related metabolites and gestational diabetes mellitus

ZHOU Ziqing^{1,2}, YAO Yao², WANG Lijun³, SUN Yanan⁴, WEI Fengxiang^{1,2*}

(1. Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230032; 2. The Genetics Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City (Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College), Shenzhen, Guangdong, China, 518172; 3. School of Basic Medicine and Public Health, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510632; 4. Medical Insurance Office of Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518100)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the association of serum choline, betaine, dimethylglycine (DMG), L-carnitine, and trimethylamine-N-oxide (TMAO) in early pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** The research involved early-pregnancy women who received prenatal examination at Longgang District Maternity and Child Healthcare Hospital of Shenzhen between December 2022 and April 2023. These participants were divided into GDM group and control group based on the 75 g oral glucose tolerance test results. Both groups were matched 1:1 for age and gestational age. The study included 220 women with GDM and 220 women without GDM. Metabolite levels were measured using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and the association between metabolites and GDM was analyzed by conditional logistic regression. **Results** The GDM group had higher levels of pre-pregnancy BMI, triglycerides, serum choline, DMG, and TMAO, and lower levels of serum betaine than the control group, and the differences were statistically significant ($t=-2.911, Z=-2.812, -5.149, -2.819, -5.015, -2.036, P<0.05$). Spearman analysis showed that the correlation coefficients of the metabolites ranged from 0.012 to 0.453. Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounders, compared with the first quartile group, the ORs (95% CIs) for the fourth quartile group of choline, DMG and TMAO were 2.32 (1.10, 4.90), 2.52 (1.02, 6.22), and 2.58

基金项目:广东省自然科学基金(2023A1515030168);深圳市科技创新计划基础研究(JCYJ20220530162412029);

深圳市龙岗区医疗卫生技术攻关项目(LGKCYLWS2022008)

作者单位:1. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,安徽,合肥 230032

2. 深圳市龙岗区妇幼保健院(汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院)中心实验室,广东,深圳 518172

3. 暨南大学基础医学与公共卫生学院,广东,广州 510632

4. 深圳市龙岗中心医院医保办,广东,深圳 518100

*通信作者:魏凤香, E-mail:haowei727499@163.com

(1.31, 5.09), while the OR (95% CI) for the fourth quartile of betaine was 0.29 (0.11, 0.77). **Conclusion** Serum choline, DMG, TMAO and betaine levels in early pregnancy were significantly associated with GDM risk.

[KEY WORDS] Choline; Betaine; Dimethylglycine; L-carnitine; Trimethylamine-N-oxide; Gestational diabetes mellitus

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期间发生或首次发现的糖耐量异常^[1]。GDM会对孕妇造成一系列不利影响,包括先兆子痫、早产和难产等。近年来,GDM的发病率在全球范围内迅速上升,成为重要的公共卫生问题^[2]。在与GDM相关的各种风险因素中,饮食影响引起了人们的关注。氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)是一种与肠道菌群密切相关的代谢产物,可通过摄入红肉(富含肉碱)、鸡蛋(富含胆碱)、谷物(富含甜菜碱)后经肠道微生物群催化为三甲胺,随后在肝脏被氧化为TMAO^[3]。二甲基甘氨酸(dimethylglycine, DMG)是甜菜碱的代谢副产物,DMG可以在结肠中被肠道菌群代谢为TMAO^[4]。近年来,关于TMAO、甜菜碱、胆碱、DMG和左旋肉碱在GDM中的作用引起了关注。然而,这些代谢物与GDM的关系尚不明确。因此,本研究拟探讨妊娠早期TMAO及相关代谢物与GDM的关联。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究基于2022年12月至2023年4月期间在深圳市龙岗区妇幼保健院建卡的孕妇队列,采用巢式病例对照研究设计。纳入标准:①年龄≥18岁;②单胎妊娠;③孕周<14周;④无既往糖尿病或GDM史;⑤孕妇已知情同意。排除标准:①多胎妊娠;②患有免疫系统疾病、恶性肿瘤及传染病的孕妇;③正接受影响糖代谢药物治疗的孕妇。研究对象在孕24~28周行75克口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。若符合以下标准,则诊断为GDM:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)≥5.1 mmol/L, 1小时血糖(OGTT-1h)≥10 mmol/L或2小时血糖(OGTT-2h)≥8.5 mmol/L^[5]。对照组为同期入组且OGTT结果正常的孕妇,根据年龄(±2岁)和采血时的孕周(±2周)与GDM病例进行1:1匹配,最终纳入220例GDM孕妇和220例对照。本研究已通过医院伦理委员会审核(批号:LGFYYXLLL-2022-039)。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集

通过面对面访谈收集一般资料,包括:年龄、孕周、民族、教育程度、孕次、产次、孕前体重指数(body mass index, BMI)等。通过查询病例系统收集孕妇的实验室指标,包括:甘油三酯(triglycerides, TG),总胆固醇(total cholesterol, TC),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.2.2 血清代谢物测定

于妊娠14周前留取孕妇的空腹静脉血,离心(3 500

rpm, 10分钟,离心半径14 cm)后的血清放至-80℃冰箱保存待测。使用高效液相色谱仪(LC-20ADXR,日本岛津公司)和质谱仪(API 3200,美国AB Sciex公司)测定胆碱、甜菜碱、DMG、左旋肉碱和TMAO的浓度。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0进行统计分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不满足正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。两组间比较时,对正态分布的连续变量采用独立样本 t 检验,对非正态分布的连续变量采用Mann-Whitney U 检验,对分类变量采用卡方检验。采用Spearman相关分析5种代谢物之间的相关性。所有代谢物的水平均根据对照组浓度的四分位数分为四组,采用条件Logistic回归分析代谢物与GDM风险的比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)并进行趋势性检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

组间比较显示,两组孕妇在孕前BMI、FBG、OGTT-1h、OGTT-2h、甘油三酯水平之间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	对照组 ($n=220$)	GDM组 ($n=220$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	30.1±3.9	30.7±3.9	-1.522	0.129
孕周(周)	9.3±1.6	9.4±1.7	-0.403	0.687
孕前BMI(kg/m ²)	21.4±3.1	22.3±3.2	-2.911	0.004
民族			0.495	0.482
汉族	212(96.4)	209(95.7)		
少数民族	8(3.6)	11(5.0)		
教育程度			1.617	0.204
≤12 y	56(25.5)	68(30.9)		
>12 y	164(74.5)	152(69.1)		
孕次			0.475	0.491
1	86(39.1)	79(35.9)		
≥2	134(60.9)	141(64.1)		
产次			0.146	0.703
初产妇	114(51.8)	106(50.0)		
经产妇	110(48.2)	110(50.0)		
收缩压(mmHg)	115.7±9.9	115.1±11.8	0.526	0.599
舒张压(mmHg)	70.2±8.8	69.6±9.3	0.769	0.442
FPG(mmol/L)	4.5(4.3, 4.7)	4.7(4.4, 5.2)	-5.550	<0.001
OGTT-1h(mmol/L)	7.3(6.4, 8.3)	9.9(8.9, 10.6)	-14.368	<0.001
OGTT-2h(mmol/L)	6.5(5.9, 7.2)	8.7(8.0, 9.5)	-15.229	<0.001
TG(mmol/L)	1.1(1.0, 1.5)	1.2(1.0, 1.7)	-2.812	0.005
TC(mmol/L)	4.3(3.9, 4.8)	4.5(4.0, 5.0)	-1.581	0.114
HDL-C(mmol/L)	1.6(1.4, 1.8)	1.6(1.4, 1.9)	-0.081	0.935
LDL-C(mmol/L)	2.5(2.0, 2.8)	2.5(2.1, 2.9)	-1.062	0.288

2.2 两组代谢物水平比较

GDM 孕妇的血清胆碱、DMG 和 TMAO 水平高于对照组,而甜菜碱水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清代谢物水平之间的相关性

血清胆碱、甜菜碱、DMG、左旋肉碱和 TMAO 的相关性见表 3。各代谢物水平存在不同程度的正相关性,相关系数在 0.012 至 0.453 之间。

表 2 两组 TMAO 及相关代谢物水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

代谢物	对照组($n=220$)	GDM 组($n=220$)	Z 值	P 值
胆碱($\mu\text{mol/L}$)	14.2(12.2, 16.3)	16.0(13.6, 18.2)	-5.149	<0.001
甜菜碱($\mu\text{mol/L}$)	22.6(18.9, 29.7)	22.3(17.4, 28.3)	-2.036	0.042
DMG($\mu\text{mol/L}$)	1.7(1.4, 2.1)	1.8(1.5, 2.3)	-2.819	0.005
左旋肉碱($\mu\text{mol/L}$)	32.9(28.5, 36.9)	31.7(28.0, 35.6)	-1.795	0.073
TMAO($\mu\text{mol/L}$)	1.2(0.8, 1.8)	1.6(1.1, 2.6)	-5.015	<0.001

表 3 血清代谢物水平相关性分析

代谢物	胆碱	甜菜碱	DMG	左旋肉碱	TMAO
胆碱	1.000				
甜菜碱	0.012	1.000			
DMG	0.163 ^a	0.453 ^a	1.000		
左旋肉碱	0.148 ^a	0.416 ^a	0.327 ^a	1.000	
TMAO	0.187 ^a	0.067	0.141 ^a	0.031	1.000

注:^a $P<0.01$ 。

2.4 代谢物与 GDM 的关联

调整混杂因素后,血清胆碱、DMG 和 TMAO 水平与 GDM 风险呈正相关,而甜菜碱水平与 GDM 风险呈负相关

($P\text{-trend}<0.05$)。与第一分位组相比,第四分位组浓度的胆碱、DMG 和 TMAO 的孕妇有更高的 GDM 风险,OR(95% CI)分别为 2.32(1.10~4.90), 2.52(1.02~6.22)和 2.58(1.31~5.09);第四分位组浓度的甜菜碱水平的孕妇有更低的 GDM 风险($OR=0.29, 95\% CI:0.11\sim0.77$)。见表 4。

3 讨论

本研究通过一项巢式病例对照研究,评估了孕早期血清胆碱、甜菜碱、DMG、左旋肉碱和 TMAO 水平与 GDM 风险的关联。结果提示高水平的血清胆碱、DMG 和 TMAO 可能是 GDM 的危险因素而甜菜碱是 GDM 的保护因素。

表 4 血清代谢物水平与 GDM 风险关联性的 OR 及 95%CI

代谢物	血清代谢物水平				P-trend ^a
	Q1	Q2	Q3	Q4	
胆碱	<12.20	12.20~14.20	14.21~16.27	>16.27	
n(病例/对照)	31/55	36/55	51/55	102/55	
粗模型	1.00	1.22(0.64, 2.32)	1.65(0.90, 3.04)	3.17(1.79, 5.63)	<0.001
模型 1	1.00	0.95(0.47, 1.94)	1.18(0.59, 2.35)	2.32(1.22, 4.42)	0.002
模型 2	1.00	0.95(0.42, 2.11)	1.27(0.58, 2.75)	2.32(1.10, 4.90)	0.007
甜菜碱	<18.89	18.90~22.60	22.61~29.68	>29.68	
n(病例/对照)	71/55	45/55	63/55	41/55	
粗模型	1.00	0.62(0.37, 1.04)	0.86(0.52, 1.43)	0.53(0.29, 0.94)	0.09
模型 1	1.00	0.76(0.42, 1.40)	0.94(0.50, 1.76)	0.66(0.31, 1.42)	0.397
模型 2	1.00	0.54(0.27, 1.07)	0.64(0.31, 1.32)	0.29(0.11, 0.77)	0.024
DMG	<1.42	1.42~1.68	1.69~2.09	>2.09	
n(病例/对照)	42/55	41/55	60/55	77/55	
粗模型	1.00	0.96(0.55, 1.68)	1.43(0.82, 2.48)	1.92(1.11, 3.31)	0.008
模型 1	1.00	1.11(0.58, 2.12)	1.59(0.83, 3.06)	2.18(1.11, 4.31)	0.014
模型 2	1.00	1.90(0.50, 2.40)	1.64(0.73, 3.70)	2.52(1.02, 6.22)	0.026
左旋肉碱	<28.52	28.52~32.95	32.96~36.87	>36.87	
n(病例/对照)	63/55	65/55	50/55	42/55	
粗模型	1.00	0.98(0.57, 1.71)	0.78(0.46, 1.34)	0.63(0.34, 1.14)	0.073
模型 1	1.00	1.11(0.58, 2.13)	0.82(0.44, 1.53)	0.72(0.36, 1.44)	0.201
模型 2	1.00	1.60(0.76, 3.36)	0.66(0.31, 1.39)	0.60(0.25, 1.39)	0.069
TMAO	<0.83	0.83~1.20	1.21~1.81	>1.81	
n(病例/对照)	27/55	43/55	57/55	93/55	
粗模型	1.00	1.45(0.78, 2.67)	1.97(1.06, 3.67)	3.11(1.77, 5.45)	<0.001
模型 1	1.00	1.29(0.62, 2.67)	1.83(0.90, 3.74)	2.97(1.55, 5.71)	<0.001
模型 2	1.00	1.21(0.56, 2.64)	1.88(0.88, 4.03)	2.58(1.31, 5.09)	0.003

注:Q1,第一分位组;Q2,第二分位组;Q3,第三分位组;Q4,第四分位组。模型 1 调整了年龄、孕周、孕前 BMI、民族、教育程度、孕次、产次、收缩压、舒张压、TG、HDL-C 和 LDL-C;模型 2 在模型 1 的基础上再调整了其他 4 种代谢物;^a 为将各代谢物四分位分组的中位数以连续变量纳入模型所得的 P 值。

目前,仅有少部分研究探索 TMAO 及相关代谢物与 GDM 风险的关系,且结论相互矛盾。Huo 等^[6]发现孕早期母体血浆胆碱与 GDM 风险呈 U 型相关,而甜菜碱、左旋肉碱和 TMAO 与 GDM 风险呈负相关。然而,其他研究并不支持这种关联。一项关于双胎妊娠妇女血浆胆碱代谢物与 GDM 关系的研究发现^[7],血浆甜菜碱与 GDM 呈负相关,而胆碱、DMG 和 TMAO 与 GDM 无显著相关性。一项核磁共振代谢组学研究发现^[8],孕中期低血浆甜菜碱和 TMAO 水平与 GDM 风险相关。这些研究结果的不一致可能与研究设计、孕妇饮食习惯、肠道菌群结构等差异有关。

TMAO 是一种小分子有机化合物。动物研究表明^[9],TMAO 可以通过阻断肝脏胰岛素信号通路和引起脂肪组织炎症来加重糖耐量受损。通过抑制关键的 TMAO 生成酶——黄素单加氧酶 3 可以减少血浆中的 TMAO 水平来降低小鼠葡萄糖^[10]。本研究显示,GDM 组孕妇血清 TMAO 高于对照组,与 Li 等^[11]的报道一致,该研究发现孕早期或孕中期较高的血浆 TMAO 水平与 GDM 风险增加有关,但并未探讨其他代谢物与 GDM 的关联。本研究经过调整混杂因素和其他代谢物后,发现高水平的 TMAO 仍是 GDM 风险的危险因素,说明 TMAO 对 GDM 的影响可能是独立的。

胆碱是一种甲基供体,有研究指出^[12],补充胆碱可能通过促进磷脂酰乙醇胺-N-甲基转移酶功能受损的小鼠肝脏中的胰高血糖素作用,导致胰岛素抵抗和高血糖症的发展。DMG 是甜菜碱代谢的副产物,目前尚缺少 DMG 与 GDM 关系的机制研究,但流行病学研究表明^[13],DMG 水平的增加与 2 小时血糖水平的升高和胰岛素敏感性的降低有关。此外,胆碱通过酶和肠道菌群的作用转化为 DMG 和 TMAO 等代谢物,这些产物可能影响胰岛素信号传递和炎症反应^[14]。另外,甜菜碱水平与 GDM 风险呈负相关揭示了其可能的保护作用。研究显示,甜菜碱治疗能够使胰岛素受体底物 1 的磷酸化正常,并改善与葡萄糖产生和糖原合成有关的信号通路,从而对肝脏中的胰岛素信号传递产生积极影响并逆转胰岛素抵抗^[15],有助于维持葡萄糖稳态和减少肝脏脂肪积累^[16]。

综上所述,本研究发现孕早期血清胆碱、甜菜碱、DMG 和 TMAO 与 GDM 风险相关,提示孕期合理饮食和肠道健康的重要性。

参考文献

- [1] Johns EC, Denison FC, Norman JE, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11): 743-754.
- [2] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5): 763-793.
- [3] Lemaitre RN, Jensen PN, Wang Z, et al. Association of trimethylamine N-oxide and related metabolites in plasma and incident type 2 diabetes: the cardiovascular health study [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2122844.
- [4] Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health [J]. *EXCLI J*, 2021, 20: 301-319.
- [5] American DA. Standards of medical care in diabetes—2014 [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Supplement_1): S14-S80.
- [6] Huo X, Li J, Cao Y, et al. Trimethylamine N-oxide metabolites in early pregnancy and risk of gestational diabetes: a nested case-control study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5529-5539.
- [7] Gong X, Du Y, Li X, et al. Maternal Plasma Betaine in Middle Pregnancy Was Associated with Decreased Risk of GDM in Twin Pregnancy: A Cohort Study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2495-2504.
- [8] Diaz SO, Pinto J, Graca G, et al. Metabolic biomarkers of prenatal disorders: an exploratory NMR metabolomics study of second trimester maternal urine and blood plasma [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(8): 3732-3742.
- [9] Gao X, Liu X, Xu J, et al. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet [J]. *J Biosci Bioeng*, 2014, 118(4): 476-481.
- [10] Shih DM, Wang Z, Lee R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(1): 22-37.
- [11] Li P, Zhong C, Li S, et al. Plasma concentration of trimethylamine-N-oxide and risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(3): 603-610.
- [12] Wu G, Zhang L, Li T, et al. Choline supplementation promotes hepatic insulin resistance in phosphatidylethanolamine N-methyltransferase-deficient mice via increased glucagon action [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 837-847.
- [13] Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, et al. Microbiota-related metabolites and the risk of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1319-1325.
- [14] Kou Y, Meng L, Zhang S, et al. A Murine Commensal Protozoan Influences Host Glucose Homeostasis by Facilitating Free Choline Generation [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2022, 88(6): e241321.
- [15] Kathirvel E, Morgan K, Nandgiri G, et al. Betaine improves nonalcoholic fatty liver and associated hepatic insulin resistance: a potential mechanism for hepatoprotection by betaine [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(5): G1068-G1077.
- [16] Ejaz A, Martinez-Guino L, Goldfine AB, et al. Dietary betaine supplementation increases Fgf21 levels to improve glucose homeostasis and reduce hepatic lipid accumulation in mice [J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 902-912.

X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检在良/恶性胆管狭窄鉴别诊断中的应用

宫石磊 熊英* 刘铜

[摘要] **目的** 观察X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检在良/恶性胆管狭窄(BBS/MBS)鉴别诊断中的应用效果。**方法** 收集2023年6月至2024年5月于河北省保定市第一医学中心临床诊断胆管狭窄且行X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检的72例患者资料。以手术病理诊断和临床随访结果为最终诊断,分析X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的价值。**结果** 洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS和最终诊断一致性最好($Kappa=0.840, P=0.000$),优于X线透视活检单独鉴别诊断BBS/MBS($Kappa=0.284, P=0.001$)、细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断BBS/MBS($Kappa=0.253, P=0.003$)。洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的灵敏度100.00%、阴性预测值100.00%、准确度94.44%、曲线下面积(AUC)为0.889、约登指数0.778,高于X线透视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的48.15%、37.78%、59.72%、0.713、0.426,也高于细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断BBS/MBS的44.44%、36.17%、59.94%、0.694、0.389。Delong检验结果显示,洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的AUC大于X线透视活检($Z=2.056, P=0.040$)、细胞刷刷检细胞($Z=2.240, P=0.025$)。**结论** 洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的价值优于X线透视活检、细胞刷刷检细胞,可提高灵敏度、阴性预测值、准确度、AUC、约登指数。

[关键词] X线透视活检;细胞刷刷检细胞;洞察内镜直视活检;良/恶性胆管狭窄

Application of X-ray fluoroscopy biopsy, cytology brushing inspection, and insight endoscopic direct-vision biopsy in the differential diagnosis of benign biliary strictures/malignant biliary strictures

GONG Shilei, XIONG Ying*, LIU Tong

(Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, the First Medical Center of Baoding City, Hebei Province, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the application effect of X-ray fluoroscopy biopsy, cytology brushing inspection, and insight endoscopic direct-vision biopsy in the differential diagnosis of benign biliary strictures/malignant biliary strictures (BBS/MBS). **Methods** Data was collected from 72 patients diagnosed with biliary strictures at our hospital from June 2023 to May 2024. These patients underwent X-ray fluoroscopy biopsy, cytology brushing inspection, and insight endoscopic direct-vision biopsy. Using surgical pathological diagnosis and clinical follow-up results as the final diagnosis, the value of X-ray fluoroscopy biopsy, cytology brushing inspection, and insight endoscopic direct-vision biopsy in distinguishing BBS/MBS was explored. **Results** Insight endoscopic direct-vision biopsy showed the highest final diagnostic consistency in distinguishing between BBS/MBS ($Kappa=0.840, P=0.000$), surpassing X-ray fluoroscopy biopsy ($Kappa=0.284, P=0.001$) and cytology brushing inspection ($Kappa=0.253, P=0.003$). The sensitivity, negative predictive value, accuracy, area under the curve (AUC), and Youden index of insight endoscopic direct-vision biopsy for the differential diagnosis of BBS/MBS were 100.00%, 100.00%, 94.44%, 0.889, and 0.778, respectively, all of which were higher than those of X-ray fluoroscopy biopsy alone (48.15%, 37.78%, 59.72%, 0.713, and 0.426) and cytology brushing inspection alone (44.44%, 36.17%, 59.94%, 0.694, and 0.389). The Delong test revealed that the AUC for distinguishing BBS/MBS using insight endoscopic direct-vision biopsy alone was greater than that of X-ray fluoroscopy biopsy ($Z=2.056, P=0.040$) and cytology brushing inspection ($Z=2.240, P=0.025$).

基金项目:保定市科技计划项目(2341ZF095)

作者单位:河北省保定市第一医学中心内镜诊疗中心,河北,保定 071000

*通信作者:熊英, E-mail: 15930720990@163.com

Conclusion Direct-vision biopsy is superior to X-ray fluoroscopy biopsy and cell brush cell detection in distinguishing BBS/MBS. This method can improve sensitivity, negative predictive value, accuracy, AUC, and Youden index.

[KEY WORDS] X-ray fluoroscopy biopsy; Cytology brushing inspection; Insight endoscopic direct-vision biopsy; Benign biliary strictures/malignant biliary strictures

胆管狭窄系各种因素导致的胆管管壁溃疡、纤维组织增生等,进而造成胆管管腔狭窄^[1]。胆管狭窄可分为良性胆管狭窄(benign biliary strictures, BBS)、恶性胆管狭窄(malignant biliary strictures, MBS)^[2]。临床实践发现,无论是 MBS 还是 BBS,其临床表现缺乏特异性,都有引发可能黄疸、肝功能损害等。BBS/MBS 的处理方法也有差异,其中,临床治疗 BBS 可选择内镜下球囊扩张、植入胆道支架等,临床治疗 MBS 多选择外科手术、内镜下射频消融等。因此,对胆管狭窄患者实施治疗前要准确鉴别 BBS/MBS。内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为鉴别 BBS/MBS 的常用方法,除能够明确胆管狭窄所处部位外,也可通过胆道细胞刷检或活检,进一步病理诊断^[3-4]。目前,常用 BBS/MBS 鉴别方法包括 X 线透视活检^[5]、细胞刷刷检细胞^[6]、洞察内镜直视活检^[7]等,前述方法孰优孰劣未有定论。本研究旨在比较 X 线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检在 BBS/MBS 鉴别诊断中的应用效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2023 年 6 月至 2024 年 5 月于河北省保定市第一医学中心临床诊断胆管狭窄且行 X 线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检的 72 例患者资料。其中,男性 41 例,女性 31 例;年龄 39~74(53.75±7.26)岁;62 例伴黄疸症状,44 例伴腹痛症状。

纳入标准:①年龄 18~75 岁;②经影像学检查(如 CT、磁共振胰胆管造影)结果证实存在胆管狭窄^[8-11];③行 X 线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检。排除标准:①麻醉禁忌症;②ERCP 操作风险大;③血液系统疾病,或有出血倾向;④既往有消化系统恶性肿瘤病史。

所有患者及家属均已在 ERCP 实施前签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 ERCP 操作与活检流程

1.2.1.1 准备工作和 ERCP 实施 左侧俯卧位,常规吸氧、心电监护。用电子十二指肠镜,常规 ERCP,导丝选择性胆管插管造影。如为原始乳头(既往未行切开),实施十二指肠乳头括约肌切开术,胆管内置入导丝。

1.2.1.2 X 线透视活检 取活检钳,经十二指肠乳头,顺利进入胆管,行 X 线透视定位再取活检,置于 10% 福尔马林溶液,送检。

1.2.1.3 细胞刷刷检细胞 沿导丝送入胆管细胞刷、外套管,如果能顺利越过狭窄段,将细胞刷推出,以及朝下拉出细

胞刷外套管,至其位于狭窄部位下段,于狭窄处用细胞刷多次拉刷,细胞刷退回外套管,将二者一并拔出。完成前述操作,将细胞刷在清洁载玻片上朝某方向均匀涂抹,约涂片 4 张,晾干涂片再固定处理,送检。

1.2.1.4 洞察内镜直视活检 沿导丝插入洞察内镜,如果洞察内镜能顺利越过狭窄段,宜渐渐后退洞察内镜检查胆道;如果洞察内镜无法顺利越过狭窄段,宜在狭窄下方进行直接观察,以及活检,送检。

1.2.2 随访计划与诊断评估

随访方式包括门诊、电话等,随访时间>1 年,随访内容包括临床症状评估、实验室检查结果、影像学检查结果等。

最终诊断^[8-11]:BBS 需同时满足外科手术病理学检查结果呈阴性、>1 年随访结果无 MBS 证据且无进展;MBS 需满足外科手术病理学检查结果呈阳性,或>1 年随访结果有恶性证据。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据。一致性检验采用 Kappa 检验,根据 Kappa 系数(取值 0~1)衡量一致性,即“一致性程度较差(Kappa 系数<0.2)、一致性程度一般(0.2≤Kappa 系数<0.4)、一致性程度中等(0.4≤Kappa 系数<0.6)、一致性程度较强(0.6≤Kappa 系数<0.8)、一致性程度很强(Kappa 系数≥0.8)”。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以曲线下面积(area under curve, AUC)评估诊断价值,即“诊断价值较高(AUC>0.9)、诊断价值中等(0.7<AUC≤0.9)、诊断价值较低(0.5<AUC≤0.7)、基本无诊断价值(AUC≤0.5)”。采用 Delong 检验比较 X 线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检单独鉴别诊断 BBS/MBS 的 AUC 差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 X 线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检和最终诊断的一致性

X 线透视活检单独鉴别诊断 BBS/MBS,诊断 MBS 共 27 例,诊断 BBS 共 45 例,其中真阳性 26 例、假阳性 1 例、真阴性 17 例、假阴性 28 例。细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断 BBS/MBS,诊断 MBS 共 25 例,诊断 BBS 共 47 例,其中真阳性 24 例、假阳性 1 例、真阴性 17 例、假阴性 30 例。洞察内镜直视活检单独鉴别诊断 BBS/MBS,诊断 MBS 共 58 例,诊断 BBS 共 14 例,其中真阳性 54 例、假阳性 4 例、真阴性 14 例、假阴性 0 例。洞察内镜直视活检单独鉴别诊断 BBS/MBS 和最终诊断一致性最好(Kappa=0.840, P=0.000),优于 X 线

透视活检单独鉴别诊断 BBS/MBS ($Kappa=0.284, P=0.001$)、细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断 BBS/MBS ($Kappa=0.253, P=0.003$)。见表1。

表1 X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检和最终诊断的一致性

最终诊断	X线透视活检		细胞刷刷检细胞		洞察内镜直视活检		合计
	MBS	BBS	MBS	BBS	MBS	BBS	
MBS	26	28	24	30	54	0	54
BBS	1	17	1	17	4	14	18
合计	27	45	25	47	58	14	72

2.2 X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检在BBS/MBS鉴别诊断中的价值

不同BBS/MBS鉴别诊断技术的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度、AUC、标准误、95%CI、约登指数见表2。其中,洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的灵敏度、阴性预测值、准确度、AUC、约登指数,高于X线透视活检单独鉴别诊断BBS/MBS,也高于细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断BBS/MBS。DeLong检验结果显示,洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的AUC大于X线透视活检($Z=2.056, P=0.040$)、细胞刷刷检细胞($Z=2.240, P=0.025$)。见图1。

表2 X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检在BBS/MBS鉴别诊断中的价值

项目	X线透视活检	细胞刷刷检细胞	洞察内镜直视活检
灵敏度(%)	48.15	44.44	100.00
特异度(%)	94.44	94.44	77.78
阳性预测值(%)	96.30	96.00	93.10
阴性预测值(%)	37.78	36.17	100.00
准确度(%)	59.72	59.94	94.44
AUC	0.713	0.694	0.889
标准误	0.062	0.064	0.059
95% CI	0.590~0.835	0.569~0.820	0.772~1.000
约登指数	0.426	0.389	0.778

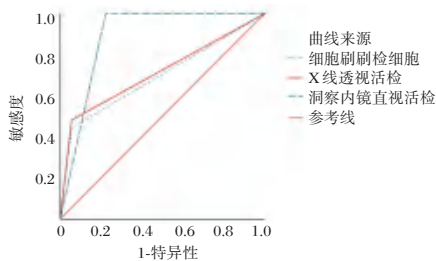


图1 ROC曲线图

3 讨论

BBS和MBS的处理方法也有差异,且预后差别很大^[12-13]。准确鉴别诊断BBS/MBS,不仅能够及时、妥善处理BBS/MBS,而且还能够减少BBS患者不必要的外科手术。然而,目前对鉴别诊断BBS/MBS仍存在一定困难。目前常

用ERCP送入十二指肠镜,胆管插管结束行胆道造影,再通过X线透视活检,获得病理结果^[14]。行X线透视能促进靶向活检,但可能出现不良事件,例如出血、穿孔等。细胞刷刷检细胞则是在狭窄处用细胞刷多次拉刷取材^[15],但该种方法的灵敏度并不高。本研究实施洞察内镜直视活检,进入胆管腔内能够直视下观察,观察到胆管内乳头状隆起且血管扭曲扩张多提示MBS,溃疡、粘膜光滑、无新生血管等多提示BBS,且能获得高分辨率胆管直接显像^[16]。

基于所查阅到的文献^[5-7],关于X线透视活检、细胞刷刷检细胞、洞察内镜直视活检的研究欠缺,且所获结论差异大,尚不能够充分论证三者鉴别诊断BBS/MBS中的优劣。本研究中:洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS和最终诊断一致性最好($Kappa=0.840, P=0.000$),优于X线透视活检单独鉴别诊断BBS/MBS($Kappa=0.284, P=0.001$)、细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断BBS/MBS($Kappa=0.253, P=0.003$)。朱峰毅等^[12]同样认为,细胞刷刷检细胞单独鉴别诊断BBS/MBS和最终诊断一致性有待提升,支持本研究所获结论。

文献报道,细胞刷刷检的特异度较好(98.97%),但灵敏度欠佳(31.95%),未达50%^[17]。另一项研究发现^[18],和传统ERCP、细胞刷刷检相较, SpyGlass引导下直视、SpyBite活检在鉴别诊断胆管狭窄方面灵敏度更高。结合本研究结果可知,和X线透视活检、细胞刷刷检细胞相较,洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS可提高灵敏度、阴性预测值、准确度、AUC、约登指数,和前述研究^[17-18]所获结论比较接近。分析原因可能是,实施洞察内镜直视活检,能够直视观察胆管,客观判断有无外压所致狭窄、狭窄处内壁情况等有关信息,依据观察结果实施针对性活检,因此灵敏度、准确度较高。结合本研究的DeLong检验结果可见,洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的价值优于X线透视活检、细胞刷刷检细胞。分析原因,实施洞察内镜直视活检,所获胆管内直视影像比较清晰,易发现MBS相关征象,同时能够对可疑病灶实施靶向活检,最终获得准确诊断。除此之外,也无法忽视实施洞察内镜直视活检的医师经验丰富、技术娴熟,能精准取材。

综上所述,洞察内镜直视活检单独鉴别诊断BBS/MBS的价值优于X线透视活检、细胞刷刷检细胞,可提高灵敏度、阴性预测值、准确度、AUC、约登指数。结合本研究分析,单独依赖某种诊断方法恐难100%正确诊断,因此,可考虑联合多种诊断方法以给出精准诊断结果,也要考虑各诊断方法使用先后顺序对诊断结果所产生的影响。

参考文献

[1] 王彤,宋光,唐印华. 内镜诊断良恶性胆管狭窄的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(1): 117-121.
 [2] 刘伟军,李嘉男,朱锐,等. 胆管狭窄诊断技术的现状与展望[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(6): 643-647+654.
 [3] 马海玥,华威,赵琳琳,等. ERCP形态学联合影像学及血清学评估胆管狭窄的临床价值[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(4): 336-341.

Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p与感染性骨不连的相关性研究

刘青青 张辰浩*

【摘要】 目的 探讨信号素3A(Sema3A)、可溶性白细胞分化抗原14亚型(sCD14-ST)及miR-345-3p与感染性骨不连的相关性。方法 选2021年1月至2024年12月中国中医科学院望京医院120例感染性骨不连为感染组,120例骨折愈合良好为对照组,比较一般资料、观察指标;受试者工作特征(ROC)曲线分析Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p诊断效能。根据截断值分为高表达组、低表达组,比较各组感染评分,相关性分析采用Pearson。结果 感染组sCD14-ST、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)高于对照组,miR-345-3p、Sema3A低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p联合诊断感染性骨不连曲线下面积为0.981($P<0.05$);sCD14-ST高表达组与miR-345-3p、Sema3A低表达组感染评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$);感染评分与sCD14-ST呈正相关($r=0.256, P<0.05$),与Sema3A、miR-345-3p成负相关($r=-0.207, -0.212, P<0.05$)。结论 Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p与感染性骨不连密切相关,联合检测有助于诊断感染性骨不连的发生,但仍需进一步前瞻性、大样本量试验验证其诊断价值。

【关键词】 信号素3A;可溶性白细胞分化抗原14亚型;微小核糖核酸-345-3p;感染性骨不连;相关性

Study on the correlation of Sema3A, sCD14-ST and miR-345-3p with infectious nonunion of bones

LIU Qingqing, ZHANG Chenhao*

(Department of Infectious Diseases, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China, 100102)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the correlations between semaphorin 3A (Sema3A), soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype (sCD14-ST), and miR-345-3p and infectious nonunion of bones. **Methods** From January 2021 to December 2024, 120 cases of infectious nonunion of bone at Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences were selected as the infection group, while 120 cases with good fracture healing were selected as the control group. General data and observation indicators were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of Sema3A, sCD14-ST and miR-345-3p. According to the cutoff value, the patients were divided into the high-expression group and the low-expression group. The infection scores of each group were compared, and Pearson was used for correlation analysis. **Results** The levels of sCD14-ST, white blood cell count (WBC), and C-reactive protein (CRP) in the infection group were higher than those in the control group, while miR-345-3p and Sema3A were lower than those in the control group. The differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve for the combined diagnosis of infectious nonunion by Sema3A, sCD14-ST, and miR-345-3p was 0.981 ($P<0.05$). The infection score was higher in the high-expression group of sCD14-ST compared to the low-expression groups of miR-345-3p and Sema3A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The infection score was positively correlated with sCD14-ST ($r=0.256, P<0.05$) and negatively correlated with Sema3A and miR-345-3p ($r=-0.207, -0.212, P<0.05$). **Conclusion** Sema3A, sCD14-ST, and miR-345-3p are closely related to infectious nonunion of bones. Combined detection is helpful for diagnosing the occurrence of infectious nonunion of bones. However, further prospective and large sample trials are still needed to verify its diagnostic value.

【KEY WORDS】 Semaphorin 3A; Soluble leukocyte differentiation antigen subtype 14; microRNA-345-3p; Infectious nonunion of bones; Correlation

基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(BJZYB-2023-24)

作者单位:中国中医科学院望京医院感染科,北京100102

*通信作者:张辰浩, E-mail:zhangch500@126.com

感染性骨不连主要是因细菌感染引发骨愈合微环境紊乱,导致骨折端持续不连接的临床综合征,导致骨愈合进程停滞,目前感染性骨不连的临床治疗主要采用清创术、抗生素及骨移植等,但患者由于软组织缺损和细菌生物膜形成导致其治疗效果受限,并且目前关于该疾病的最佳治疗方法尚无共识^[1-2]。在预测与诊断方面,现临床手段多依赖于断端硬化、髓腔封闭等影像学特征和微生物培养技术,但存在滞后性和缺乏特异性等局限,导致亚临床感染的早期检出率低,难以预测骨折端的再生趋势,因此,深入分析感染性骨不连的分子调控网络,寻找兼具诊断预测与治疗靶点价值的生物标志物,是突破当前临床对感染性骨不连诊疗局限的关键^[3-4]。信号素3A(Semaphorin 3A, Sema3A)作为骨代谢调节的关键分子,能促进成骨细胞存活,抑制破骨细胞分化,在骨稳态维持中发挥重要作用^[5]。可溶性白细胞分化抗原14亚型(Soluble leukocyte differentiation antigen subtype 14, sCD14-ST)能反映细菌脂多糖刺激下的宿主免疫应答强度,在感染性疾病中其水平升高,提示其可能参与骨感染的正反馈调控^[6]。微小核糖核酸-345-3p(Microma-345-3p, *miR-345-3p*)作为表观遗传调控枢纽,能影响成骨分化与免疫应答^[7]。本研究探讨 Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 与感染性骨不连的相关性,分析骨代谢、免疫应答和骨分化在感染性骨不连发生发展中的交互作用,为探索基于病理机制的精准干预策略提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2024年12月中国中医科学院望京医院收治的120例感染性骨不连患者为感染组,同期选取120例骨折愈合良好个体为对照组,纳入标准:①两组均符合《实用骨科学》^[8]中骨折诊断标准;②感染组符合《中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018版)》^[9]中相关诊断标准,组织病理学检查及微生物培养阳性;对照组临床症状消失并经X线检查评估骨痂等,判定骨折愈合良好;③年龄≥18岁,临床资料完整;④近3个月未接受过免疫治疗;⑤患者及其家属知情且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并免疫系统疾病;③合并肝肾功能异常;④合并非骨相关感染性疾病,如肺炎、肝炎等;⑤合并甲状腺功能异常、骨质疏松等其他影响骨代谢的疾病。本试验经中国中医科学院望京医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅医院电子病历,收集两组一般资料,包括年龄、既往骨折史、高血压史、糖尿病史、血常规等。

1.2.2 实验室指标检测

入院即采集所有受试者的空腹静脉血3 mL,离心后取血清,用酶联免疫吸附试验法(江西江蓝纯生物试剂有限公司)检测 sCD14-ST、Sema3A 水平。用实时定量聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction, PCR)检测 *miR-345-3p* 表

达量:具体操作如下:先使用 Trizol 法从样本中提取总 RNA,并将其逆转录合成 cDNA。设定 PCR 扩增程序体系:在 95°C 条件下行预变性,时长 5 min;后进行 40 个循环,每个循环包括 95°C 变性 30 s、60°C 退火与延伸 30 s。选取 *U6* 作为内参基因,引物序列由上海捷瑞生物工程有限公司负责合成。见表 1。用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算相对表达量。

表 1 引物序列

引物	序列(5'-3')	长度/bp
<i>miR-345-3p</i>	F:GCGTTCCTGAACTAGGGGTC	20
	R:GTGCGTGTCTGGAGTCG	
<i>U6</i>	F:CTCGCTTCGGCAGCACA	19
	R:AACGCTTCACGAATTTGCGT	

1.2.3 感染评分^[10]

通过呼吸(评分范围0~1分)、体温和序贯性器官功能衰竭评分(评分范围均0~2分)、白细胞计数(White blood cell, WBC)(评分范围0~3分)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(评分范围0~6分)、心率(评分范围0~12分)6个维度进行评定其感染评分,总分26分,得分越高意味着患者感染程度越重。根据受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线截断值将感染组患者分为 Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 高表达组($n=28, 88, 14$)、低表达组($n=92, 32, 106$)。

1.3 统计学方法

统计学处理采用 SPSS 23.0 软件;计量资料采用 Shapiro-Wilk 进行正态分布检验、采用 Levene 进行方差齐性检验,本研究数据均符合正态分布及方差齐性条件,以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验;用 ROC 曲线分析 Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 对感染性骨不连的诊断价值,AUC 比较采用 DeLong 检验;用 Pearson 相关性分析血清 Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 水平与感染评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及实验室指标比较

感染组 sCD14-ST、WBC、CRP 水平高于对照组, *miR-345-3p* 表达量、Sema3A 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 水平诊断感染性骨不连的预测效能

DeLong 检验显示,Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 联合检测预测感染性骨不连 AUC 大于单独预测,差异有统计学意义($Z=-2.425, 3.117, 2.108, P < 0.05$)。见表 3、图 1。

2.3 Sema3A、sCD14-ST 及 *miR-345-3p* 高表达组、低表达组感染性骨不连患者感染评分比较

血清 sCD14-ST 高表达组感染评分高于低表达组, *miR-345-3p*、Sema3A 低表达组感染评分高于高表达组($P < 0.05$)。见表 4。

表2 两组一般资料及实验室指标比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	感染组(n=120)	对照组(n=120)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	43.54±3.87	44.28±3.24	1.606	0.110
性别	66(55.00)	70(58.33)	0.272	0.602
	54(45.00)	50(41.67)		
WBC($10^9/L$)	13.54±2.35	8.54±1.87	18.238	<0.001
受伤部位	68(56.67)	79(68.83)	2.124	0.145
	52(43.33)	41(34.17)		
体质量指数(kg/m^2)	22.11±2.04	22.37±2.27	0.933	0.352
CRP(mg/L)	10.14±2.06	8.13±1.86	7.933	<0.001
合并高血压	34(28.33)	43(35.83)	1.549	0.213
	86(71.67)	77(64.17)		
骨折治疗方式	37(30.83)	42(35.00)	3.638	0.162
	52(43.33)	59(49.17)		
	31(25.83)	19(15.83)		
合并糖尿病	21(17.50)	29(24.17)	1.617	0.204
	99(82.50)	91(75.83)		
饮酒史	56(46.67)	49(40.83)	0.830	0.362
	64(53.33)	71(59.17)		
吸烟史	44(36.67)	36(30.00)	1.200	0.273
	76(63.33)	84(70.00)		
Sema3A(ng/mL)	3.45±1.04	6.33±2.01	13.940	<0.001
sCD14-ST(pg/mL)	314.41±46.87	245.58±44.28	11.694	<0.001
miR-345-3p	0.41±0.10	0.72±0.24	13.061	<0.001

表3 Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p水平诊断感染性骨不连的效能

检测变量	AUC	截断值	约登指数	敏感度	特异度	95% CI	P值
Sema3A	0.902	4.65(ng/mL)	0.700	0.892	0.808	0.862~0.941	<0.001
sCD14-ST	0.855	262.895(pg/mL)	0.575	0.875	0.700	0.807~0.902	<0.001
miR-345-3p	0.904	0.515	0.683	0.875	0.808	0.865~0.944	<0.001
联合检测	0.981		0.900	0.983	0.917	0.964~0.998	<0.001

表4 Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p高表达组、低表达组感染性骨不连患者感染评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	感染评分(分)	t值	P值
Sema3A	高表达组(n=28)	6.35±2.17	11.558
	低表达组(n=92)	12.08±2.36	<0.001
sCD14-ST	高表达组(n=88)	12.38±2.37	11.796
	低表达组(n=32)	6.78±2.09	<0.001
miR-345-3p	高表达组(n=14)	7.54±1.14	8.840
	低表达组(n=106)	13.24±2.37	<0.001

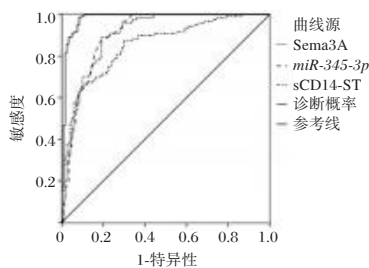


图1 ROC曲线图

进而升高CRP、WBC水平,破坏成骨微环境,加重感染,抑制骨再生^[11]。当患者体内Sema3A水平减少时,其抑制作用减弱,进而增多破骨细胞数量,增加破骨细胞活性,加速骨吸收进程,导致骨稳态失衡,延缓感染性骨不连患者组织修复与病情康复^[12]。同时,Sema3A能通过Wnt/ β -连环蛋白/Nrp1正反

2.4 Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p水平与感染评分的相关性

Pearson分析结果显示,感染评分与sCD14-ST呈正相关($r=0.256, P<0.05$),与Sema3A、miR-345-3p呈负相关($r=-0.207, -0.212, P<0.05$)。

3 讨论

Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p可从基因表达调控等不同的角度揭示感染性骨不连的发病机制,为全面理解该疾病提供多维视角。本研究结果显示,感染组sCD14-ST、WBC、CRP水平更高,miR-345-3p表达量、Sema3A水平更低,同时,sCD14-ST高表达组感染评分高于低表达组,sCD14-ST高表达组与miR-345-3p、Sema3A低表达组感染评分较高,感染评分与sCD14-ST呈正相关,与Sema3A、sCD14-ST呈负相关,提示Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p与感染性骨不连密切相关。sCD14-ST是单核/巨噬细胞表面CD14蛋白的裂解片段,是内毒素的高亲和力受体,能直接识别革兰阴性菌脂多糖。在骨科患者受到感染时,细菌脂多糖会与CD14结合形成复合物,激活单核/巨噬细胞,从而促使巨噬细胞释放白细胞介素家族等促炎因子,形成炎症级联反应,

馈循环,促进骨髓间充质干细胞的成骨分化,从而促进成骨,然而在感染性骨不连的病理状态下,患者体内Sema3A水平降低,从而导致该正反馈环路受损,骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMMSCs)成骨分化能力下降,进而减少成骨相关基因表达,矿化结节形成受阻,导致新生骨组织量不足,抑制骨修复过程^[13]。Sema3A水平降低会阻碍M1巨噬细胞极化为M2巨噬细胞,并抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路激活,从而促进肿瘤坏死因子 α 等促炎细胞因子释放,减弱组织修复能力和加剧炎症反应,进而升高WBC、CRP水平,导致慢性炎症,阻碍骨折愈合^[14-15]。miR-345-3p能与丝裂原活化蛋白激酶激酶1(Mitogen-activated protein kinase 1, MAP3K1)特异性结合,抑制MAP3K1的翻译或促进其降解,从而下调MAP3K1蛋白表达,促进入核因子 κB 抑制蛋白 α 降解,进而抑制巨噬细胞向促炎型M1表型的极化,减轻炎症反应。本研究患者中,miR-345-3p水平降低,从而促进M1型巨噬细胞极化,诱导大量促炎因子表达,升高WBC、CRP水平,加剧炎症反应,影响局部微环境,减弱组织修复能力,阻碍骨折愈合和加剧感染^[16]。因此Sema3A、sCD14-ST及miR-345-3p通过骨分化、骨吸收、炎症调控的协同作用,导致感染性骨不连患者感染持续化、骨修复障碍及慢性炎症,在临床中应实时监测三者水平变化,以

判断患者骨折端的感染风险和再生趋势,改善患者预后。

本研究 ROC 曲线结果显示, Sema3A、sCD14-ST 及 miR-345-3p 联合检测诊断感染性骨不连的 AUC 为 0.981, 联合诊断效能最高, 提示 Sema3A、sCD14-ST 和 miR-345-3p 联合检测具有良好的诊断价值, 具有较高的敏感性(98.3%)和特异性(91.7%)。

综上所述, Sema3A、sCD14-ST 及 miR-345-3p 与感染性骨不连密切相关, 其联合检测有助于诊断感染性骨不连的发生。

参考文献

[1] 许灿宏, 孟林, 董盼锋, 等. Masquelet 技术治疗感染性骨不连疗效的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(15): 2445-2452.

[2] 张海豫, 张亚倩, 李丽娜, 等. 洛阳地区 3875 例骨折患者术后感染情况及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(6): 781-783+787.

[3] 张伟, 刘昊扬, 唐佩福. 骨不连的危险因素及风险预警模型研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(6): 714-719.

[4] 陈建球, 叶永胜, 陈超. 手部开放性骨折术后感染的危险因素及血清 PCT、CRP、SAA 水平的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(5): 964-967+976.

[5] 严小凤, 冯正平. Sema 3A/NRP-1 信号通路与骨代谢的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(2): 295-298.

[6] 何伟秀, 黄挺武, 谢强文, 等. 血清 SDF-1、sCD14-ST、TLR-4 在骨关节置换术后感染中的表达及预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(15): 2323-2327.

[7] Ma J, Zhao W, Pei X, et al. MicroRNA-345-3p is a potential biomarker and ameliorates rheumatoid arthritis by reducing the release of proinflammatory cytokines[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 399.

[8] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 4 版. 北京: 人民军医出版社, 2012: 153

[9] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专家委员会, 等. 中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018 版)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(11): 929-936.

[10] 王振龙, 刘勇, 刘炳, 等. D-D 与 sCD14-ST 及 SDF-1 对感染性骨不连的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(24): 3766-3770.

[11] Turgunov Y, Ogizbayeva A, Assamidanova S, et al. The Role of I-FABP, REG3 α , sCD14-ST, and LBP as Indicators of GI Tract Injury in MODS Patients[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(5): 515.

[12] Xie Y, Zhou J, Tian L, et al. miR-196b-5p Regulates Osteoblast and Osteoclast Differentiation and Bone Homeostasis by Targeting SEMA3A[J]. J Bone Miner Res, 2023, 38(8): 1175-1191.

[13] Shi J, Zhang B, Wu Z, et al. Peripheral nerve - derived Sema3A promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Wnt/ β -catenin/Nrp1 positive feedback loop[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(8): e18201.

[14] Tian T, Chen L, Wang Z, et al. Sema3A Drives Alternative Macrophage Activation in the Resolution of Periodontitis via PI3K/AKT/mTOR Signaling[J]. Inflammation, 2023, 46(3): 876-891.

[15] 李上, 黄骧, 陈铭, 等. 信号蛋白 3A 有望成为骨骼肌损伤修复的新靶点[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(20): 3232-3238.

[16] Dai Y, Yi X, Huang Y, et al. miR-345-3p Modulates M1/M2 Macrophage Polarization to Inhibit Inflammation in Bone Infection via Targeting MAP3K1 and NF- κ B Pathway[J]. J Immunol, 2024, 212(5): 844-854.

(上接第 2209 页)

[4] 刘忠涛, 文字, 何超. ERCP 在胆管良性狭窄中的诊治现状与进展[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2021, 10(5): 454-458.

[5] 王伟, 黄晓俊, 王祥, 等. ERCP 联合胆管腔内超声及胆管活检对胆管良恶性狭窄的诊断价值[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(8): 677-681.

[6] 梁正, 隗永秋, 张果, 等. 内镜逆行胰胆管造影术引导下细胞刷刷检与活检钳活检鉴别良恶性胆管狭窄的诊断效能分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2024, 41(11): 857-863.

[7] 邝文熙, 岑瑜, 谢春晓, 等. SpyGlass 直视化系统联合肿瘤标志物对恶性胆管狭窄的诊断价值[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(3): 492-496.

[8] 黎家荣, 王任国, 何志伟, 等. 增强磁共振胆胰管造影在胆管良恶性狭窄鉴别诊断效果探析[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(13): 149-151.

[9] 韩民, 吴长伟, 任笠坤, 等. 内镜下逆行胰胆管造影胆道刷检对良恶性胆道狭窄的诊断价值[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(10): 1-7.

[10] Ogawa T, Ito K, Koshita S, et al. Usefulness of cholangioscopic-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study[J]. Endosc Int Open, 2018, 6(2): E199-E204.

[11] Laleman W, Verraes K, Van Steenberghe W, et al. Usefulness of the single-operator cholangioscopy system SpyGlass in

biliary disease: a single-center prospective cohort study and aggregated review[J]. Surg Endosc, 2017, 31(5): 2223-2232.

[12] 朱峰毅, 许小兵, 邱新运, 等. 内镜逆行胰胆管造影术非直视下活体组织检查在胆管良恶性狭窄鉴别诊断中的应用[J]. 中华消化杂志, 2024, 44(3): 165-171.

[13] 胡贤荣, 杨档档, 吴军, 等. 经口胆道镜 SpyGlass 在肝门部不明原因胆管狭窄诊断中的应用[J]. 外科理论与实践, 2023, 28(4): 361-365.

[14] 马丽娜·阿新拜, 张立平, 王林恒, 等. 经 ERCP 联合 SpyGlass DS 治疗的 74 例不明原因胆管狭窄患者的临床特征分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(8): 1037-1044.

[15] 吴宗杨, 王金波, 冯济业, 等. 经内镜胆道细胞刷检查对胆管良恶性狭窄的诊断价值[J]. 现代实用医学, 2019, 31(9): 1158-1159.

[16] 刘瑞, 孙淑珍, 孙利冰, 等. SpyGlass 胆道镜在不明原因胆管狭窄中诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(4): 345-349.

[17] 黄志铨. 内镜下不同诊断方法在胆管良恶性狭窄鉴别诊断中的应用对比研究[D]. 南昌大学, 2021.

[18] Gerges C, Beyna T, Tang RSY, et al. Digital single-operator peroral cholangioscopy-guided biopsy sampling versus ERCP-guided brushing for indeterminate biliary strictures: a prospective, randomized, multicenter trial (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 91(5): 1105-1113.

血清 cTnI、CK 联合冠状动脉 CTA 评估 AMI 患者 PCI 术后支架再狭窄的价值

袁莹^{1*} 夏小丽² 刘莹¹ 李延鑫³ 杨元炎²

【摘要】 目的 探讨血清肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶(CK)联合冠状动脉 CT 血管造影术(CTA)对急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后支架内再狭窄(ISR)的预测价值。方法 选取2023年2月至2023年12月于邢台市中心医院行 PCI 的 146 例 AMI 患者,依据术后 12 个月冠状动脉造影术(CAG)结果为金标准,结果分为 ISR 组(27 例,18.49%)与非 ISR 组(119 例)。通过单因素分析筛选组间差异指标,多因素 Logistic 回归构建预测模型,采用 ROC 曲线评估冠状动脉 CTA、CK、cTnI 及三者联合模型的预测效能。结果 ISR 组 MLA 显著低于非 ISR 组,支架内直径狭窄率显著高于非 ISR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ISR 组 CK 和 cTnI 显著高于非 ISR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,MLA 增加为 AMI 患者 PCI 术后 ISR 的保护因素,支架内狭窄率、CK、cTnI 水平升高为 AMI 患者 PCI 术后 ISR 独立危险因素。三者联合模型(AUC=0.925)的预测效能显著优于单一指标(CK: 0.765;cTnI: 0.717;CTA: 0.805, $P<0.05$),其敏感性高达 0.992,特异度 0.937,Youden 指数 0.930($P<0.05$)。结论 血清 cTnI、CK 联合冠状动脉 CTA 对 AMI 患者 PCI 术后 ISR 具有较高的预测价值,其效能显著优于单一指标,可作为临床评估 ISR 风险的有效工具。

【关键词】 肌钙蛋白 I; 肌酸激酶; 冠状动脉 CTA; 急性心肌梗死; 支架再狭窄

The value of serum troponin I, CK combined with coronary CTA in evaluating stent restenosis in patients with AMI after PCI

YUAN Ying^{1*}, XIA Xiaoli², LIU Ying¹, LI Yanxin³, YANG Yuanyan²

(1. Department of Neurology, 2. Cardiac CCU, 3. Department of Cardiology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the predictive value of serum cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase (CK) combined with coronary CTA for in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 146 AMI patients who underwent PCI at Xingtai Central Hospital from February to December 2023 were enrolled. Based on the gold standard of coronary angiography (CAG) results 12 months after surgery, the patients were divided into the ISR group (27 cases, 18.49%) and the non-ISR group (119 cases). Univariate analysis was used to identify differences between the groups, and multivariate logistic regression was used to create the prediction model. The ROC curve was used to assess the predictive efficacy of coronary CTA, CK, cTnI, and their combined model. **Results** The MLA was significantly lower in the ISR group compared to the non-ISR group, while the in-stent diameter stenosis rate was significantly higher in the ISR group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). CK and cTnI levels were also significantly higher in the ISR group than in the non-ISR group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). Multifactorial analysis revealed that an increased MLA acted as a protective factor against ISR after PCI in patients with AMI. Conversely, an increased in-stent stenosis rate, elevated CK, and cTnI levels were identified as independent risk factors for ISR after PCI in patients with AMI. The predictive efficacy of a combined model incorporating all three factors (AUC=0.925) was significantly superior to that of any single indicator (CK: 0.765; cTnI: 0.717; CTA: 0.805, $P<0.05$). The combined model exhibited a sensitivity of up to 0.992, a specificity of 0.937, and a Youden index of 0.930 ($P<0.05$). **Conclusion** Serum cTnI, and CK, combined with coronary CTA, have a high predictive value for ISR after PCI in

基金项目:邢台市市级科技计划自筹项目(2024ZC192)

作者单位:1. 邢台市中心医院神经内科,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院心内 CCU,河北,邢台 054000

3. 邢台市中心医院心内科,河北,邢台 054000

*通信作者:袁莹, E-mail: yeoj3474@163.com

AMI patients. The efficacy of this combination is significantly better than that of a single indicator, making it an effective tool for evaluating the risk of ISR in clinical settings.

[KEY WORDS] Troponin I; Creatine kinase; Coronary CTA; Acute myocardial infarction; Stent restenosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是影响患者远期预后的关键问题,AMI患者PCI术后ISR发生率(41.6%)显著高于非心肌梗死患者(24.4%),合并糖尿病等因素会增加ISR风险^[1]。目前临床主要依靠冠状动脉造影评估ISR,能评估支架形态等情况,但对早期ISR微环境变化敏感性不足。血清肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)是心肌损伤特异性标志物,其动态变化与PCI术后心血管不良事件风险相关,可能参与ISR进程;肌酸激酶(creatine kinase, CK)特异性稍弱,但其早期升高特性可为ISR预警提供时间窗^[2-3]。近年研究发现^[4-5],生物标志物与影像学联合分析可突破单一检测局限,如cTnI与冠脉Gensini评分相关性为评估血管病变提供新思路。本研究旨在探索血清cTnI、CK联合冠状动脉CTA评估AMI患者PCI术后支架再狭窄的价值,以期优化PCI术后管理提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年2月至2023年12月于邢台市中心医院心内科就诊146例AMI行PCI术患者作为研究对象,其中男98例、女48例,年龄61-83岁,平均年龄(67.01±10.24)岁;合并高血压者83例、糖尿病患者57例,吸烟史者91例。纳入标准:①符合AMI诊断标准,依据《2020 ESC急性冠脉综合征管理指南》^[6],需满足以下两项中至少一项:血清cTnI≥99th参考值上限,并伴有动态变化(上升/下降>20%),心电图显示新发ST段抬高或病理性Q波;②冠脉造影证实靶血管植入药物洗脱支架,且术后心肌梗死溶栓血流分级(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级≥2级;③术后规律随访≥6个月;④首次接受PCI。排除标准:①严重肝肾功能不全;②恶性肿瘤或免疫系统疾病活动期;③凝血功能障碍;④合并其他类型心脏病;⑤存在冠脉CTA检查禁忌证。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者及家属知晓及同意本研究。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集146例AMI行PCI术患者的年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、心率、脉压差、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、发病至PCI时长、病变部位及支架个数。

1.2.2 冠状动脉CTA检测

使用GE X射线计算机断层摄影设备进行冠状动脉CT血管造影术(computed tomography angiography, CTA)检查。扫描前静息≥10 min。扫描范围自气管隆突下至心脏膈面。参数:管电压80~120 kV(依体重调整),SmartmA技术自动

调节管电流,螺0.12~0.32,层厚0.625 mm,层间距0.5 mm。对比剂碘普罗胺(370 mgI/mL)肘前静脉4.0~5.0 mL/s注射60~80 mL,继以同流率注射30~40 mL生理盐水。SureStart bolus-tracking技术100 HU阈值触发,延迟6~8 s。扫描后将原始数据传输至工作站,采用多平面重组(multi-planar reconstruction, MPR)、曲面重组(curved planar reconstruction, CPR)、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)及容积再现(volume rendering, VR)技术处理后,测量支架内最小管腔面积(minimum lumen area, MLA)和参考血管面积(reference vessel area, RVA),计算支架内直径狭窄率=(RVA-MLA)/RVA×100%。

1.2.3 实验室指标检测

在复查冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)之前,采集患者空腹外周静脉血8 mL。取3 mL全血,使用Sysmex公司XT4000i全自动血细胞分析仪检测白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数;采用BIORAD VARIANT II型糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)。另取5 mL全血,经3000 r/min(离心半径8 cm)离心10 min分离血清,通过贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、载脂蛋白AI、载脂蛋白B、载脂蛋白AII、白蛋白、CK、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB);采用北京乐普诊断科技股份有限公司的荧光免疫层析分析仪及超敏心肌肌钙蛋白I测定试剂盒(荧光免疫层析法)检测cTnI水平。

1.2.4 随访及判定ISR的标准

采用门诊及电话行随访,术后12个月内每3个月复查心电图、心肌酶谱和肾功能。主要终点为心源性死亡、非致死性心肌梗死及靶血管重建,次要终点为心绞痛复发。数据由研究护士记录,失访病例通过社区档案补充。ISR以术后12个月冠脉造影为金标准,定义为支架段或近远端5 mm内直径狭窄≥50%^[7]。影像结果经2名主任医师独立判读,分歧病例由介入团队会诊裁定。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0及MedCalc 20.0统计软件进行数据分析。符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,通过Shapiro-Wilk检验发现,支架内直径狭窄率数据呈偏态分布,故采用中位数(四分位数间距)[M(IQR)]表示,并进行Mann-Whitney U检验。计数资料以n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。CTA与CAG一致性通过Kappa检验。采用多因素Logistic回归分析用于筛选ISR独立危险因素,纳入单因素分析P<0.1的变量。预测效

能通过受试者工作特征(receiver Operating Characteristic, ROC)曲线分析,计算曲线下面积(area Under the Curve, AUC,AUC)、敏感度、特异度及Yoden指数。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

146例AMI患者中,术后发生ISR 27例,发生率为18.49%,非ISR组119例(81.51%)。两组年龄、BMI、心率、脉压差、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病病史、发病至PCI时长、支架个数及病变部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

指标	ISR组 (n=27)	非ISR组 (n=119)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	67.42±10.21	66.92±10.17	0.230	0.818
性别				
男	18(66.67)	80(67.23)	0.003	0.955
女	9(33.33)	39(32.77)		
BMI(kg/m ²)	26.81±3.77	26.20±3.73	0.765	0.445
心率(次/分)	75.52±10.43	74.67±10.38	0.383	0.701
脉压差(mmHg)	45.21±7.29	43.92±7.15	0.306	0.759
吸烟史	19(70.37)	72(60.50)	0.912	0.339
饮酒史	10(37.04)	47(39.05)	0.055	0.813
高血压病史	19(70.37)	64(53.78)	2.468	0.116
糖尿病病史	11(40.74)	46(38.66)	0.040	0.841
发病至PCI时长(h)	5.20±2.11	4.83±1.92	0.887	0.376
支架个数(个)	1.33±0.61	1.20±0.53	1.118	0.265
病变部位			0.432	0.935
左前降支	15(55.56)	68(57.14)		
右冠状动脉	8(29.63)	35(29.41)		
左回旋支	3(11.11)	14(11.76)		
左主干	1(3.70)	2(1.68)		

2.2 两组冠状动脉CTA结果比较

冠状动脉CTA与CAG在ISR诊断中的一致性良好($Kappa=0.854, P<0.05$)。ISR组MLA显著低于非ISR组,支架内直径狭窄率显著高于非ISR组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组RVA比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组实验室指标比较

两组血常规、糖化血红蛋白、血脂、载脂蛋白、肾功能及空

表3 两组实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	ISR组 (n=27)	非ISR组 (n=119)	t值	P值
血常规				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.82±1.85	7.55±1.70	0.732	0.464
血小板计数($\times 10^9/L$)	225.50±55.20	218.30±50.80	0.654	0.514
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	4.52±1.23	4.30±1.10	0.917	0.360
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.85±0.50	1.92±0.55	0.606	0.545
HbA1c(%)	6.25±1.10	6.10±1.05	0.664	0.507
血脂				
总胆固醇(mmol/L)	4.82±1.05	4.70±1.00	0.557	0.577
三酰甘油(mmol/L)	1.85±0.80	1.72±0.75	0.803	0.423
HDL(mmol/L)	1.12±0.30	1.15±0.35	0.412	0.680
LDL(mmol/L)	2.85±0.90	2.78±0.85	0.382	0.702
载脂蛋白				
载脂蛋白A(g/L)	1.27±0.25	1.33±0.28	1.024	0.307
载脂蛋白B(g/L)	0.95±0.20	0.92±0.18	0.765	0.445
载脂蛋白A/B	1.28±0.35	1.32±0.38	0.500	0.617
肾功能				
白蛋白(g/L)	42.50±3.20	43.20±3.50	0.952	0.342
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	88.54±15.23	85.27±14.98	1.020	0.309
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	355.29±70.50	342.80±70.12	0.834	0.405
尿素氮(mmol/L)	5.29±1.23	5.00±1.10	1.209	0.228
胱抑素C(mg/L)	0.92±0.25	0.88±0.22	0.831	0.407
肌酐清除率(mL/min)	96.51±20.50	98.37±20.68	0.422	0.673
空腹血糖(mmol/L)	6.15±1.50	5.92±1.42	0.752	0.453
CK(U/L)	285.53±69.46	198.33±60.58	6.568	<0.001
cTnI(ng/mL)	1.25±0.45	0.38±0.14	17.791	<0.001

腹血糖指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);ISR组CK和cTnI显著高于非ISR组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 多因素Logistic回归分析AMI患者PCI术后ISR的独立危险因素

MLA增加是PCI术后ISR独立保护因素($OR=0.630, 95\%CI: 0.512-0.776$),而支架内直径狭窄率($OR=1.430$)、CK($OR=1.330$)和cTnI($OR=1.668$)水平升高均为AMI患者PCI术后ISR独立危险因素,其中cTnI关联强度最大,每升高1单位可使ISR风险增加66.8%($P<0.05$)。见表4。

2.5 冠状动脉CTA、CK、cTnI联合模型的预测效能

基于多因素Logistic回归结果。三者联合模型(AUC=0.925)的预测效能显著优于单一指标(CK: 0.765; cTnI: 0.717; CTA: 0.805, $P<0.05$),其敏感性高达0.992,特异度0.937, Youden指数0.930。见表5、图1。

表2 两组冠状动脉CTA结果比较 [$(\bar{x}\pm s), M(IQR)$]

指标	ISR组(n=27)	非ISR组(n=119)	t/Mann-Whitney U值	P值
MLA(mm ²)	3.12±1.25	6.85±1.80	10.210	<0.001
RVA(mm ²)	10.20±2.50	9.83±2.23	0.760	0.448
支架内直径狭窄率(%)	70.50(65.25, 75.00)	30.00(25.00, 35.00)	21.002	<0.001

表4 多因素Logistic回归分析AMI患者PCI术后ISR的独立危险因素

因素	赋值	回归系数	OR值	95% CI	P值
MLA	连续变量, $0\leq 4.985\text{ mm}^2, 1\geq 4.985\text{ mm}^2$	-0.462	0.630	0.512~0.776	0.001
支架内直径狭窄率	连续变量, $0< 50.25\%, 1\geq 50.25\%$	0.358	1.430	1.201~1.70	<0.001
CK	连续变量, $0< 241.93\text{ U/L}, 1\geq 241.93\text{ U/L}$	0.258	1.330	1.085~1.630	0.007
cTnI	连续变量, $0< 0.815\text{ ng/mL}, 1\geq 0.815\text{ ng/mL}$	0.512	1.668	1.315~2.118	<0.001

表5 冠状动脉CTA、CK、cTnI联合模型的预测效能

因素	AUC	95% CI	特异度	敏感性	Yoden 指数	P 值
CK	0.765	0.714~0.730	0.658	0.677	0.664	<0.001
cTnI	0.717	0.706~0.725	0.627	0.650	0.543	<0.001
冠状动脉CTA	0.805	0.742~0.817	0.802	0.845	0.688	<0.001
三者联合	0.925	0.910~0.947	0.937	0.992	0.930	<0.001

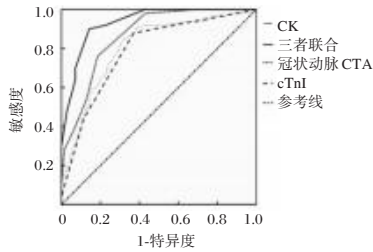


图1 ROC 曲线图

3 讨论

国外有学者对PCI术后患者随访发现^[8-9],ISR 术后3个月cTnI明显高于非ISR组,且cTnI升高与支架内CFR降低显著相关。本研究中,ISR组cTnI水平显著高于非ISR组,与上述研究结果一致。另一项前瞻性研究显示^[10],cTnI≥0.05 ng/mL 预测ISR的敏感性为78%,特异性为82%,AUC达0.85。本研究中,cTnI在ISR评估中也有较好表现,但因样本量等因素,具体数值可能存在差异。既往研究发现^[11],ISR术后1周CK峰值显著高于非ISR组,本研究结果与之相符。不过,CK组织特异性较低,易受非缺血因素干扰,需结合其他指标综合判断。

冠状动脉CTA作为无创性影像学技术,在评估支架内结构方面有独特优势。既往研究证实^[12],CTA检测ISR敏感性和特异性分别可达85%和92%,可有效减少不必要有创检查。本研究通过CTA量化评估支架内结构,避免了血管造影的主观性。本研究中,ISR组MLA显著低于非ISR组,支架内直径狭窄率高于非ISR组,与ISR病理特征高度吻合。将MLA作为独立保护因素纳入多因素分析,其OR值(0.630)与国外研究报道MLA每增加1mm²使ISR风险降低37%结论一致^[13],支架内直径狭窄率的OR值(1.430)较传统危险因素更具预测效能,与既往相关Meta分析结果相符^[14]。本研究的亮点在于:①通过CTA量化评估支架内结构,避免血管造影的主观性;②发现MLA在调整传统危险因素后仍具有独立保护作用,为优化支架选择(如药物涂层支架)提供新依据。

cTnI、CK虽能反映心肌损伤程度,但易受非缺血因素干扰(如骨骼肌损伤、肾功能不全),且无法直接显示血管解剖结构^[15]。而冠状动脉CTA虽可精确评估支架内狭窄程度,但其对早期或微小心肌缺血敏感性有限^[15]。本研究结果显示,三者联合模型的AUC(0.925)显著高于任一单一指标(CK:0.765;cTnI:0.717;CTA:0.805),其敏感性(0.992)与特异性(0.937)达到临床筛查标准。可能与以下机制相关:首先,两者联合可实现功能、结构双维度评估:生物标志物捕捉心肌损伤病理过程,CTA提供管腔狭窄的解剖学证据。其

次,联合模型通过整合多维度信息,降低单一指标的假阳性/假阴性率,例如CTA排除非狭窄性心肌损伤(如心肌炎),而cTnI、CK可识别CTA未发现的微梗死灶。

综上,血清cTnI、CK联合冠状动脉CTA对AMI患者PCI术后ISR具有较高的预测价值,其效能显著优于单一指标,可作为临床评估ISR风险的有效工具。

参考文献

- [1] 王亮,李伟,李涛,等.血清lncRNA p21表达水平与PCI治疗急性心肌梗死患者预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):93-97.
- [2] 张雪亚,郭迎春.代谢综合征与急性心肌梗死患者PCI术后并发心力衰竭的关系分析[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(10):1224-1228.
- [3] 徐丹丹,杨亮,金长清,等.老年急性心肌梗死患者PCI术后血清CircHpk3,miR-29b-3p表达水平及其对MACE的预测价值[J].检验医学与临床,2024,21(18):2647-2651.
- [4] 雷锐,李志.冠状动脉CTA联合cTnI,CK-MB,Mb对早期急性心肌梗死的诊断价值[J].中国卫生工程学,2023,22(4):519-520.
- [5] 吴冬京,林初希,黄象维,等.同型半胱氨酸,D-二聚体水平同低年龄段急性心肌梗死发病风险的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(13):1617-1620.
- [6] 李毅,韩雅玲.2023 ESC急性冠脉综合征管理指南解读[J].中华心血管病杂志,2023,51(12):1263-1267.
- [7] 毛天诗,林谦,纪翔,等.冠状动脉支架内再狭窄组学生物标志物研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2024,16(4):497-500.
- [8] 安静霞,郭会敏,李辉.CysC,cTnI水平及心功能指标对AMI患者PCI术后短期预后的预测价值[J].标记免疫分析与临床,2023,30(4):636-640.
- [9] 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.
- [10] Cui LQ, Wang XD. The Relationship Between Serum SFRP5, ApoA-I, HDL3-C Level and In-Stent Restenosis After PCI in Acute Myocardial Infarction and the Combined Predictive Value[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2025,e70000.
- [11] Xiong X, Ye Q, Peng Y. Risk factors for electrical storms following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis [J]. Biomol Biomed, 2024,24(5):1077-1091.
- [12] Xu H, Zheng Z. Evaluation of Real-time 3-dimensional Echocardiography Parameters for In-stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention for Myocardial Infarction [J]. Altern Ther Health Med, 2024,AT9691.
- [13] Clerico A, Zaninotto M, Plebani M. Rapid rule-in and rule-out protocols of acute myocardial infarction using hs-cTnI and hs-cTnT methods[J]. Clin Chem Lab Med, 2023,62(2):213-217.
- [14] Chai Q, Zhang W, Gao L, et al. Serum irisin correlates to the severity of acute myocardial infarction and predicts the postoperative major adverse cardiovascular events [J]. Biomol Biomed, 2023,23(5):785-791.
- [15] 李迪,蒋达兴,朱捷.基于CysC,FAR构建冠状动脉非阻塞性心肌梗死并发主要不良心血管事件的预测模型[J].转化医学杂志,2024,13(9):1395-1401.

髓母细胞瘤患儿组织中 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达及临床意义

吕强* 冯书彬 董留建 李涛 王朝林 裴航 冯强

[摘要] **目的** 探究髓母细胞瘤患儿组织中微小核糖核酸-383-5p(*miR-383-5p*)、微小核糖核酸-375(*miR-375*)表达及临床意义。**方法** 将2022年1月至2023年1月河南省儿童医院郑州儿童医院接受治疗的86例髓母细胞瘤患儿纳入研究。使用实时荧光定量反应检测患儿癌旁组织及肿瘤组织中 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达,分析 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达与临床病理特征的关系。根据患儿预后2年的生存情况分为生存组(54例)和死亡组(32例),比较两组患儿的 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达水平,使用受试者工作特征曲线(ROC)分析, *miR-383-5p*、*miR-375* 表达水平对患儿预后的预测价值。**结果** 髓母细胞瘤组织中 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达均低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);不同肿瘤临床分期、肿瘤大小、合并转移灶、KPS评分患儿的 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达比较差异有统计学意义($P<0.05$);生存组的 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达均高于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$),经ROC分析,患儿髓母细胞瘤组织中 *miR-383-5p* <0.53 、*miR-375* <0.64 联合对患儿2年生存的预后预测的曲线下面积为0.863,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 髓母细胞瘤患儿组织中 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达与患儿的临床病理特征及预后效果有关,临床上可作为评估患儿预后效果的辅助检测指标。

[关键词] 髓母细胞瘤;微小核糖核酸-383-5p;微小核糖核酸-375;荧光定量反应;病理特征

Expression and clinical significance of *miR-383-5p* and *miR-375* in tissues of children with medulloblastoma

LV Qiang*, FENG Shubin, DONG Liu Jian, LI Tao, WANG Chaolin, PEI Hang, FENG Qiang

(Department of Neurosurgery, Henan Children's Hospital and Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450053)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and clinical significance of microRNA-383-5p (*miR-383-5p*) and microRNA-375 (*miR-375*) in tissues of children with medulloblastoma. **Methods** A total of 86 children with medulloblastoma were treated at Henan Children's Hospital (Zhengzhou Children's Hospital) between January 2022 and January 2023. The expression of *miR-383-5p* and *miR-375* in para-carcinoma tissues and tumor tissues were detected using real-time fluorescence quantitative reaction, and their relationship with clinicopathological characteristics was analyzed. Based on a 2-year prognosis, the children were divided into a survival group (54 cases) and a death group (32 cases), and the expression levels of *miR-383-5p* and *miR-375* in the two groups were compared. The predictive value of *miR-383-5p* and *miR-375* in prognosis was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The expression levels of *miR-383-5p* and *miR-375* in tumor tissues were lower than those in para-carcinoma tissues, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were significant differences in the expression levels of *miR-383-5p* and *miR-375* among children with different clinical staging, tumor size, metastasis and KPS scores ($P<0.05$). The expression levels of *miR-383-5p* and *miR-375* in the survival group were higher than those in the death group, with statistically significant differences ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of *miR-383-5p* <0.53 combined with *miR-375* <0.64 for predicting 2-year survival prognosis was 0.863, which was greater than that of a single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of *miR-383-5p* and *miR-375* are related to clinicopathological characteristics and prognostic effects in children with medulloblastoma. Clinically, these two markers can be used as auxiliary indicators to evaluate prognostic outcomes.

[KEY WORDS] Medulloblastoma; MicroRNA-383-5p; MicroRNA-375; Fluorescence quantitative reaction; Pathological characteristic

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ20220713)

作者单位:河南省儿童医院郑州儿童医院神经外科,河南,郑州 450053

*通信作者:吕强, E-mail:lvqiang19821030@163.com

髓母细胞瘤属于神经系统恶性肿瘤疾病,是儿童常见的难治性恶性肿瘤疾病之一^[1]。占儿童神经系统肿瘤疾病的20%左右,且预后效果差,病死率高^[2]。髓母细胞瘤临床症状表现为颅内压增高,并伴有头痛、恶心、嗜睡等表现,当肿瘤压迫小脑时可引起小脑功能障碍,出现共济失调等^[3]。髓母细胞瘤累及范围较广,多发生于后颅窝,可累及第四脑室、脑干、双侧小脑半球等,甚至可随脑脊液转移至蛛网膜下腔^[4]。目前,临床治疗多采取手术切除、化疗及颅脊髓照射等方式,但髓母细胞瘤的手术切除难度大,肿瘤转移风险较高,存在一定的预后不良风险,严重威胁患儿的健康安全^[5]。影像学检查、临床体征评估等常规方式对髓母细胞瘤患儿预后评估的效果不佳。因此,需寻找能够有效评估髓母细胞瘤患儿预后效果的临床指标,以便指导临床治疗,改善预后效果。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)属于非编码小RNA,具有与目标RNA互补片段结合的作用,能够参与抑癌基因的表达,是肿瘤疾病发生与进展的关键^[6]。微小核糖核酸-383-5p(microRNA-383-5p, miR-383-5p)、微小核糖核酸-375(microRNA-375, miR-375)均属于miRNA的类型之一,均能够参与到肿瘤细胞的增殖、分化等多种恶性行为当中。本研究将通过检测髓母细胞瘤患儿组织中miR-383-5p、miR-375表达水平,并探究二者与患儿临床病理特性和预后效果的关系,旨在为髓母细胞瘤的临床评估提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2022年1月至2023年1月河南省儿童医院郑州儿童医院接受治疗的86例髓母细胞瘤患儿纳入研究。纳入标准:①符合髓母细胞瘤诊断标准^[7];②年龄3~18岁;③均接受手术切除治疗,术中采集病理样本;④无检查禁忌。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②复发性髓母细胞瘤;③合并原发性免疫疾病;④合并外伤性颅脑损伤;⑤随访失联者。86例患儿中有男53例、女33例;年龄3~16岁,平均(10.48±2.14)岁。本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属均知情同意。

1.2 方法

术中取患儿肿瘤组织及癌旁组织(距离癌灶边缘2~3 cm,且病理检查结果显示正常)。将组织研磨处理后,使用总RNA提取试剂盒(Trizol法)提取肿瘤组织及癌旁组织的总RNA。分光光度仪鉴定RNA的吸光度值,判断其浓度和纯度。完成聚腺苷酸化使用逆转录试剂盒合成cDNA,进行PCR扩增,反应体系为10 μL,37℃下恒温60 min,85℃下恒温5 min,然后加入去离子水稀释为100 μL。以25 μL反应体系,95℃下恒温15 s预变性后60℃下20 s,总计40个循环,进行实时荧光定量反应qRT-PCR检测,内参为U6,使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算miR-383-5p、miR-375相对表达miR-383-5p上游引物:5'-TCGGTGTAGTGGAAAGACTAGAC-3';下游引物:5'-GTC-TAGTCTTCCACTAACACCGA-3'。miR-383-5p内参上游引物:5'-GTGCTCGCTTCGGCAGCACAT-3';miR-383-5p

内参下游引物:5'-AATATGGAACGCTTCACGAAT-3'。miR-375上游引物:5'-CCTGGAAACAGCAATGTTGA-3';下游引物:5'-GTCCATGATGTGCCTCTCCT-3'。miR-375内参上游引物:5'-ATTATTGGTACCTGCAGCAG-3';miR-375内参下游引物:5'-TAGGTGCCATTCAGAATCG-3'。

1.3 观察指标

①对比患儿肿瘤组织及癌旁组织的miR-383-5p、miR-375表达水平。②记录所有患儿的临床资料及病理特征,包括性别、年龄、肿瘤定位、大小、病理分型^[8]、临床分期^[9]、是否存在转移灶及卡氏功能状态评分(karnofsky performance status scale, KPS)^[10],对比不同临床病理特征患儿的miR-383-5p、miR-375表达水平。③对所有患儿进行为期2年的随访,以随访结果作为预后评估标准^[11],根据患儿预后2年的生存情况分为生存组(54例)和死亡组(32例),对比不同预后患儿的miR-383-5p、miR-375表达水平。

1.4 统计学方法

研究数据采用SPSS 28.0软件进行统计分析,患儿的miR-383-5p、miR-375表达水平经Shapiro-Wilk检验均符合正态分布使用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;使用受试者工作特征曲线(ROC)分析miR-383-5p、miR-375表达水平对预后的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤组织及癌旁组织的miR-383-5p、miR-375表达水平对比

髓母细胞瘤组织中miR-383-5p、miR-375表达均低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 肿瘤组织及癌旁组织的miR-383-5p、miR-375表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-383-5p	miR-375
肿瘤组织	86	0.59±0.17	0.67±0.15
癌旁组织	86	1.01±0.21	0.99±0.19
t值		14.416	12.259
P值		<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征患儿肿瘤组织的miR-383-5p、miR-375表达水平对比

不同肿瘤临床分期、肿瘤大小、合并转移灶、KPS评分患儿肿瘤组织的miR-383-5p、miR-375表达比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同预后患儿肿瘤组织的miR-383-5p、miR-375表达水平对比

生存组肿瘤组织的miR-383-5p、miR-375表达均高于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 肿瘤组织miR-383-5p、miR-375表达水平对患儿预后预测的ROC分析

经ROC分析,肿瘤组织miR-383-5p <0.53 、miR-375 <0.64 联合对患儿预后预测的曲线下面积为0.863,优于单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表2 不同临床病理特征患儿肿瘤组织的miR-383-5p、miR-375表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

项目	n	miR-383-5p	t值	P值	miR-375	t值	P值
性别			0.832	0.408		0.316	0.753
男性	53	0.61±0.17			0.67±0.15		
女性	33	0.58±0.15			0.66±0.13		
年龄			0.264	0.792		0.287	0.775
<12岁	54	0.59±0.18			0.67±0.17		
≥12岁	32	0.60±0.15			0.66±0.13		
肿瘤定位			0.784	0.435		0.593	0.555
第四脑室	57	0.58±0.18			0.66±0.16		
小脑	29	0.61±0.14			0.68±0.12		
肿瘤大小			11.368	<0.001		12.541	<0.001
<2 cm	39	0.74±0.10			0.79±0.09		
≥2 cm	47	0.48±0.11			0.56±0.08		
病理分型			0.285	0.776		0.323	0.747
经典型	80	0.60±0.17			0.67±0.15		
大细胞/间变型	6	0.58±0.07			0.65±0.06		
临床分期			11.489	<0.001		9.829	<0.001
T1-T2期	52	0.70±0.11			0.76±0.12		
T3-T4期	34	0.44±0.09			0.53±0.08		
合并转移灶			10.393	<0.001		9.816	<0.001
有	30	0.42±0.09			0.52±0.11		
无	56	0.68±0.12			0.75±0.10		
KPS评分			11.916	<0.001		7.860	<0.001
≥80分	27	0.51±0.10			0.59±0.13		
<80分	59	0.75±0.08			0.78±0.09		

表3 不同预后患儿肿瘤组织的miR-383-5p、miR-375表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-383-5p	miR-375
生存组	54	0.67±0.14	0.73±0.13
死亡组	32	0.48±0.12	0.56±0.12
t值		6.405	6.029
P值		<0.001	<0.001

表4 肿瘤组织miR-383-5p、miR-375表达水平对患儿预后预测的ROC分析

指标	曲线下面积	最佳截断值	标准误	95% CI	敏感性 (%)	特异性 (%)	P值
miR-383-5p	0.823	0.53	0.046	0.733~0.914	77.78	85.18	<0.001
miR-375	0.850	0.64	0.042	0.767~0.933	78.13	75.93	<0.001
联合	0.863		0.039	0.787~0.940	90.63	68.52	<0.001

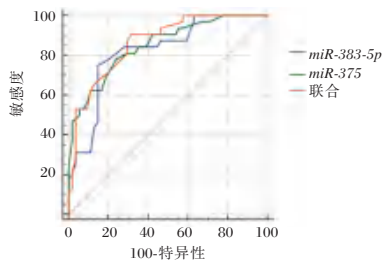


图1 ROC曲线图

3 讨论

临床治疗多以手术切除联合术后辅助性放化疗为主,但髓母细胞瘤转移性强,可随脑脊液散播,形成新的转移灶,

导致部分患儿预后效果较差。而影像学等常规预后评估方式的实际应用效果难以满足临床需求。因此,需寻找合适的临床检测指标,以有效评估患儿预后效果,以便及时调整治疗方式,改善预后效果。

本研究结果显示,髓母细胞瘤组织中miR-383-5p、miR-375表达均低于癌旁组织,说明髓母细胞瘤的生物学恶性行为可引起患儿miRNA表达异常。进一步分析发现,不同肿瘤临床分期、肿瘤大小、合并转移灶、KPS评分患儿的miR-383-5p表达存在显著差异。本研究结果显示,miR-383-5p表达水平与患儿的临床病理特征有关,可作为临床病情评估的辅助性参考项目,病理组织采集可在手术过程中进行,临床操作较为容易。研究指出^[12],miR-383-5p具有靶向抑制RNA结合基序蛋白表达的作用,可在RNA转录后起到重要调控作用,并通过改变miRNA二级结构的方式诱导肿瘤细胞增殖。在本研究中,合并转移灶患儿的miR-383-5p表达水平显著低于无转移灶,说明当miR-383-5p呈低水平表达时,肿瘤细胞的侵袭能力增强,转移风险高。赵鑫等^[13]研究认为,miR-383-5p表达与恶性肿瘤细胞的增殖和预后关系密切,且具有较高的预后评估价值。在本研究中,生存组患儿肿瘤组织的miR-383-5p表达水平高于死亡组,ROC分析显示,肿瘤组织的miR-383-5p<0.53对患儿预后预测的曲线下面积为0.823,敏感度为77.78%,特异度为85.18%。结果提示miR-383-5p对髓母细胞瘤患儿预后具有一定的预测价值,这可能与miR-383-5p能够参与到肿瘤细胞增殖、分化、凋亡的整个生理性过程有关。

miR-375是近年来新发现的一种miRNA亚型,具有调节葡萄糖稳定性的作用^[14]。刘战飞等^[15]研究指出,miR-375的表达与肿瘤分化程度、临床分期及远期转移有关。在本研究中,不同肿瘤临床分期、肿瘤大小、合并转移灶、KPS评分患儿的miR-375表达存在显著差异。分析原因在于,miR-375具有靶向调节缺氧诱导因子-1α、多发性逆转录病毒受体1的作用。当miR-375处于低表达状态时,可引起多发性逆转录病毒受体1呈现高表达状态,从而增强磷酸盐累积,为肿瘤细胞的生长提供需求,加速肿瘤的增殖和分化。许继群等^[16]发现,miR-375表达对卵巢癌患者预后具有一定的预测价值。在本研究中,生存组患儿的miR-375表达水平高于死亡组,ROC分析显示,miR-375<0.64对患儿预后预测的曲线下面积为0.850,敏感度为78.13%,特异度为75.93%,提示miR-375对髓母细胞瘤患儿预后具有一定的预测价值。联合分析显示,联合检测对患儿预后预测的曲线下面积为0.863,敏感度为90.63%,特异度为68.52%,提示联合检测的预测价值更高。在张金等^[17]研究中,患儿脑脊液肿瘤坏死因子-α和干扰素-γ对髓母细胞瘤患儿的预后预测的曲线下面积分别为0.958、0.809。与本研究结果相比,miR-383-5p、miR-375联合检测结果居于脑脊液肿瘤坏死因子-α与干扰素-γ之间,说明联合检测的预后评估价值尚可。临床可联合组织miR-383-5p、miR-375表达及时评估患儿预后效果,提高预后评估的准确性。

(下转第2224页)

2023–2024年某二甲医院康复医学科患者发生院内感染的影响因素及干预对策

许达玲¹ 陈玉立^{2*} 高娴³

[摘要] **目的** 探讨2023–2024年某二甲医院康复医学科患者发生院内感染(NI)的影响因素,并制定干预对策。**方法** 回顾性分析2023至2024年南京市栖霞区医院康复医学科收治的576例患者的资料,根据NI发生情况分成NI组和非NI组。收集两组患者资料予以统计学分析,并通过Logistic回归筛查患者NI的影响因素。**结果** 576例患者NI发生率为7.29%。NI高发部位为呼吸、泌尿系统,构成比分别为54.76%、21.43%。分离出63例菌株,其中以革兰阴性菌为主,且多见于肺炎克雷伯菌(26.98%)、鲍曼不动杆菌(17.46%)。NI组年龄 ≥ 65 岁、低蛋白血症、侵入性操作、吞咽障碍、长期卧床及使用激素患者比例均高于非NI组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示,影响康复医学科患者NI发生的因素主要为年龄($OR=2.407$)、低蛋白血症($OR=2.815$)、侵入性操作($OR=3.048$)、吞咽障碍($OR=2.878$)、长期卧床($OR=2.903$)。**结论** 年龄 ≥ 65 岁、低蛋白血症、开展侵入性操作、吞咽障碍及长期卧床为康复医学科患者NI的危险因素。

[关键词] 康复医学科; 院内感染; 影响因素; 干预对策

Influencing factors and intervention strategies for nosocomial infection in patients in the rehabilitation medicine department of a second-grade class-A hospital from 2023 to 2024

XU Daling¹, CHEN Yuli^{2*}, GAO Xian³

(1. Department of Infectious Diseases, 2. Department of Laboratory Medicine, 3. Department of Rehabilitation Medicine, Qixia District Hospital, Nanjing City, Nanjing, Jiangsu, China, 210046)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influencing factors of nosocomial infection (NI) among patients in the rehabilitation medicine department of a second-grade class-A hospital from 2023 to 2024, and to develop intervention strategies. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of 576 patients admitted to the Rehabilitation Medicine Department at Nanjing Qixia District Hospital between 2023 and 2024. They were divided into the NI group and the non-NI group based on the occurrence of NI. The data of patients in both groups were collected for statistical analysis, and logistic regression was used to identify the influencing factors of NI in patients. **Results** The incidence of NI in 576 patients was 7.29%. The high-risk areas for NI were found to be the respiratory and urinary systems, with composition ratios of 54.76% and 21.43%, respectively. A total of 63 strains were isolated, predominantly gram-negative bacteria (G-bacteria), with *Klebsiella pneumoniae* (26.98%) and *Acinetobacter baumannii* (17.46%) being the most common. Patients in the NI group were more likely to be aged ≥ 65 years, have hypoalbuminemia, undergo invasive procedures, experience swallowing disorders, be on long-term bed rest, and use hormones compared to those in the non-NI group. These difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that the main factors influencing the occurrence of NI in rehabilitation medicine patients were age ($OR=2.407$), hypoalbuminemia ($OR=2.815$), invasive procedures ($OR=3.048$), swallowing disorders ($OR=2.878$), and being bedridden ($OR=2.903$). **Conclusion** In rehabilitation medicine patients, risk factors for NI include being aged 65 years or older, hypoalbuminemia, undergoing invasive procedures, experiencing swallowing disorders, and being on long-term bed rest.

[KEY WORDS] Rehabilitation Medicine Department; Nosocomial infection; Influencing factors; Intervention measures

基金项目:南京市医学科技发展一般性课题(YKK22215)

作者单位:1.南京市栖霞区医院院感科,江苏,南京210046

2.南京市栖霞区医院检验科,江苏,南京210046

3.南京市栖霞区医院康复医学科,江苏,南京210046

*通信作者:陈玉立, E-mail:2470404887@qq.com

康复医学科服务的对象多为脑外伤、脑卒中、脊髓损伤等急性期康复及重症治疗患者,因其进入此科室前均于其他科室接受治疗,且通常身体状况较差,生理功能尤其是免疫机能较弱,加之可能需开展尿道插管、气管切开等操作,致使其发生院内感染(nosocomial infection, NI)的风险较高^[1]。康复医学科患者并发NI可减慢其康复进程,延长住院天数,并增加治疗费用。部分患者还可能病情恶化,导致死亡风险提高^[2]。研究显示^[3-4],探析康复医学科患者发生NI的影响因素,可实现对NI的针对性预防,对于降低NI发生风险具有重要意义。本研究对2023-2024年某二甲医院康复医学科患者的资料进行回顾性收集,重点分析NI发生的影响因素,并提出相应的预防对策,旨在提高对NI的防控能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对2023至2024年南京市栖霞区医院康复医学科收治的576例患者的资料行回顾性分析,纳入标准:①康复医学科病房入住天数至少48h;②年龄18~89岁;③一般资料及各项检查数据完整。排除标准:①入住前已存在感染或正值潜伏期;②生命体征不稳。患者中男329例,女247例;年龄19~87(57.29±13.47)岁;疾病类型:48例骨折,231例脑卒中,109例腰椎间盘突出症,64例脑外伤,49例脊髓损伤,11例颅内肿瘤,32例多发伤,14例脊髓病变,18例其他。本研究经院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

从本院电子病历系统中收集患者以下资料:性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、合并基础病情况(如高血压、糖尿病、心肺疾病)、疾病类型、是否贫血、是否低蛋白血症、有无开展侵入性操作(如气管切开、留置尿管/胃管、穿刺等)、吞咽功能、认知功能、是否长期卧床、使用抗菌药物情况、使用激素情况。BMI按是否超重或肥胖分成 $<24.0\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24.0\text{ kg/m}^2$ 两类;吸烟史:吸烟支数至少为1支/d,且累积半年以上;贫血:男性、女性血红蛋白分别在120 g/L、110g/L以下;低蛋白血症:血清白蛋白水平在35 g/L以下;吞咽功能采用洼田饮水试验(water swallow test, WST)测定,WST ≥ 3 级判定为吞咽障碍;认知功能采用简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评定,认知障碍:文盲MMSE评分 <18 分,小学学历者MMSE评分 <21 分,初中及以上学历者MMSE评分 <25 分;长期卧床:卧床时间超过1个月。

1.2.2 病原菌检测

按有关要求采集患者痰液、尿液、创面分泌物、血液等标本后送往实验室进行细菌培养,利用VITEK2 Compact 60微生物鉴定系统开展菌种鉴定。

1.2.3 NI判定

感染判定依据卫生部于2001年制定的标准^[5],如患者

入住康复医学科病房后48h检出新感染部位或病原菌,则可判定为NI并纳入NI组,否则纳入非NI组。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。通过Logistic回归模型明确康复医学科患者发生NI的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NI部位分布

576例患者中,NI发生42例,发生率为7.29%。感染部位以呼吸系统为主,其次是泌尿系统,构成比分别为54.76%、21.43%。见表1。

表1 576例患者NI部位分布情况($n, \%$)

感染部位	n	构成比($\%$)
呼吸系统	23	54.76
泌尿系统	9	21.43
血液系统	5	11.90
消化系统	2	4.76
静脉导管	2	4.76
口腔	1	2.38

2.2 病原菌分布

42例NI患者分离病原菌63株,其中革兰阳性菌18株(28.57%),以屎肠球菌(11.11%)、金黄色葡萄球菌(7.94%)为主;革兰阴性菌41株(65.08%),以肺炎克雷伯菌(26.98%)、鲍曼不动杆菌(17.46%)为主;真菌4株(6.35%)。见表2。

表2 576例患者NI的病原菌分布($n, \%$)

病原菌	菌株数	构成比($\%$)
革兰阳性菌	18	28.57
屎肠球菌	7	11.11
金黄色葡萄球菌	5	7.94
表皮葡萄球菌	3	4.76
肺炎链球菌	2	3.17
粪肠球菌	1	1.59
革兰阴性菌	41	65.08
肺炎克雷伯菌	17	26.98
鲍曼不动杆菌	11	17.46
大肠埃希菌	6	9.52
铜绿假单胞菌	3	4.76
阴沟肠杆菌	3	4.76
产气肠杆菌	1	1.59
真菌	4	6.35
白色念珠菌	2	3.17
光滑假丝酵母菌	1	1.59
热带念珠菌	1	1.59
合计	63	100.00

2.3 康复医学科患者发生NI的单因素分析

NI组年龄 ≥ 65 岁、低蛋白血症、侵入性操作、吞咽障碍、长期卧床、使用激素患者比例均高于非NI组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 康复医学科患者发生NI的单因素分析 [n(%)]

指标	n	NI组 (n=42)	非NI组 (n=534)	χ^2 值	P值
性别					
男	329	28(66.67)	301(56.37)	1.686	0.194
女	247	14(33.33)	233(43.63)		
年龄(岁)					
<65	261	11(26.19)	250(46.82)	5.388	0.020
≥65	315	31(73.81)	284(53.18)		
BMI(kg/m ²)					
<24	424	33(78.57)	381(72.71)	0.680	0.410
≥24	152	9(21.43)	143(27.29)		
有吸烟史	236	22(52.38)	214(40.07)	2.438	0.118
合并基础病情况					
高血压	225	18(42.86)	207(38.76)	0.274	0.601
糖尿病	109	12(28.57)	97(18.16)	2.748	0.097
心肺疾病	181	17(40.48)	164(30.71)	1.723	0.189
疾病类型					
骨折	48	3(7.14)	45(8.43)	2.743	0.949
脑卒中	231	18(42.86)	213(39.89)		
腰椎间盘突出症	109	6(14.29)	103(19.29)		
脑外伤	64	4(9.52)	60(11.24)		
脊髓损伤	49	6(14.29)	43(8.05)		
颅内肿瘤	11	1(2.38)	10(1.87)		
多发伤	32	2(4.76)	30(5.62)		
脊髓病变	14	1(2.38)	13(2.43)		
其他	18	1(2.38)	17(3.18)		
贫血	137	11(26.19)	126(23.60)	0.145	0.704
低蛋白血症	151	19(45.24)	132(24.72)	8.475	0.004
侵入性操作	213	26(61.90)	187(35.02)	12.078	0.001
吞咽障碍	187	22(52.38)	165(30.90)	8.195	0.004
认知障碍	143	13(30.95)	130(24.34)	0.911	0.340
长期卧床	223	25(59.52)	198(37.08)	8.268	0.004
使用抗菌药物	167	15(35.71)	152(28.46)	0.994	0.319
使用激素	231	23(54.76)	208(38.95)	4.052	0.044

2.4 康复医学科患者发生NI的多因素 Logistic 回归分析

以康复医学科患者发生NI(否=0,是=1)为因变量,以表3中P<0.05的6项指标为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄(OR=2.407)、低蛋白血症(OR=2.815)、侵入性操作(OR=3.048)、吞咽障碍(OR=2.878)、长期卧床(OR=2.903)为康复医学科患者发生NI的影响因素。见表4。

3 讨论

随着康复医学科收治患者病种结构调整尤其是疑难重症患者占比增高,使得该科室逐渐成为NI的高发科室。本研究对2023至2024年本院康复医学科患者NI发生情况予

以统计,发现NI发生率为7.29%,低于芦霞等^[6]报道的9.10%,可能和近年来本院对此类患者感染防控力度的加大有关。在NI部位方面,以呼吸系统、泌尿系统为主,可能和该科室重症患者多开展气管切开、尿管留置等操作,从而给病菌侵犯呼吸道、泌尿道创造条件。故应将呼吸、泌尿系统的管理作为康复医学科NI预防的重点。在病原菌分布方面,以革兰氏阴性菌构成比最高(65.08%),且主要为肺炎克雷伯菌(26.98%)、鲍曼不动杆菌(17.46%),和朱榕生等^[7]研究结果一致。可能和上述G菌侵袭力较强,易于宿主腔道内定植,并可借助生物被膜来逃避宿主防御系统有关^[8]。故当NI发生时,可首选对G菌敏感性高的药物进行治疗,以快速控制病情。

为实现对康复医学科患者NI的精准预防,本研究对NI的相关因素开展分析,发现年龄≥65岁、低蛋白血症、开展侵入性操作、吞咽障碍、长期卧床为康复医学科患者NI的危险因素,原因可能如下:①年龄大者各项生理机能衰退,尤其是免疫系统功能变差,无法有效抵御病原菌的入侵,因而NI的风险较高^[9]。与Xu等^[10]研究中结果类似。故应尽可能为老年患者营造一个干净整洁的病区环境,并做好病房的杀菌消毒,以预防NI发生。②据统计,有23.96%~77.68%的康复医学科患者伴有低蛋白血症者^[11]。低蛋白血症者因体内氨基酸水平不足而致免疫功能减低,从而增加NI风险。且NI会加快蛋白消耗,导致体内白蛋白水平更低,形成恶性循环^[12]。故应高度关注患者体内白蛋白水平,对于该指标低下者,应为其制定合理的营养管理计划,必要时适当输注人血白蛋白,以尽快升高白蛋白水平,增强免疫机能。③侵入性操作如留置尿管、穿刺等会破坏组织屏障,增加NI机会^[13]。故应尽可能减少对患者开展侵入性操作,若有必要时需严格遵照无菌技术规范进行操作,并缩短置管时间,以免引起NI。④吞咽障碍患者进食长期受限,可导致营养状况变差,机体抵抗病原菌入侵的能力下降。此外,此类患者咽反射作用减弱,易引起反流误吸,致感染的概率提高。故对于吞咽障碍者,需做好气道管理及进食指导,并引导其积极开展功能训练,减轻功能障碍对饮食的影响。必要时通过静脉方式给予营养,以纠正营养不良。⑤脑卒中、脊髓损伤等疾病患者因肢体功能障碍而需长期卧床。长期卧床者通常存在呼吸肌肌力减退、胸廓活动减弱、气道廓清障碍等问题,导致肺分泌物无法被及时排出,从而可增加肺部感染风险^[14-15]。与Zhang等^[16]研究中结果类似。故需指导患者开展呼吸肌训练、有效排痰训练,以增强自主排痰能力。如患者无法自主排痰时,适当通过采用雾化吸入、器械等方式辅助排痰,以减少

表4 康复医学科患者发生NI的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值方式	β 值	S.E.值	Wald χ^2	OR值	95% CI	P值
年龄	<65岁=0, ≥65岁=1	0.878	0.339	6.714	2.407	1.239~4.678	0.010
低蛋白血症	无=0,有=1	1.035	0.314	10.864	2.815	1.521~5.209	0.001
侵入性操作	无=0,有=1	1.114	0.295	14.273	3.048	1.710~5.434	0.000
吞咽障碍	否=0,是=1	1.057	0.309	11.703	2.878	1.571~5.274	0.001
长期卧床	否=0,是=1	1.066	0.304	12.290	2.903	1.600~5.268	0.000
使用激素	否=0,是=1	0.815	0.432	3.558	2.259	0.969~5.268	3.558

肺内分泌物聚积。此外,研究认为,糖尿病为NI发生的危险因素^[17]。而本研究结果显示,糖尿病和康复医学科患者NI发生无关,可能和纳入患者血糖的整体控制效果较好有关。

综上所述,年龄≥65岁、低蛋白血症、开展侵入性操作、吞咽障碍及长期卧床为康复医学科患者NI的危险因素,感染部位主要为呼吸、泌尿系统,病原菌多见于鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌。对于NI患者,需依据病原菌特征采取强效且耐药性低的抗菌药物开展治疗,以减轻感染对患者健康的损害。

参考文献

[1] 祖力飞亚·阿勒滕别克,卢晓燕,王宝兰,等. 康复医学科气管切开患者肺部感染的相关因素分析及病原菌特点[J]. 中国康复医学杂志, 2024, 39(6):890-893.

[2] Zhang X, Qin D, Liu G, et al. Risk factors of nosocomial infection in patients underwent artificial liver support system: a retrospective case-control study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2023, 35(5):604-608.

[3] 王鑫,邵洲力,叶祥明,等. 急性脑梗死恢复期并发肺部感染的影响因素及其甲状腺激素诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4):516-520.

[4] 张金龙,陶冶,包婷婷,等. 脊髓损伤住院康复患者尿路感染相关危险因素回顾性分析[J]. 中国康复医学杂志, 2023, 38(7):936-941.

[5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(7):460-465.

[6] 芦霞,张洪柱. 杭州某三甲医院康复医学科病房内感染病原学特征分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(21):2605-2610.

[7] 朱榕生,宋姣姣,徐领域,等. 2015-2018年住院患者治疗性抗菌药物使用前分离菌株及药敏情况[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(11):981-989.

[8] 李晓燕,毛刚,冯飞,等. 脑梗死住院肺部感染病原菌分布及危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6):711-714.

[9] 张国爱,孔青,朱薇薇,等. 外科手术患者术后切口感染的病原菌特征及感染因素分析[J]. 实用预防医学, 2023, 30(11):1388-1391.

[10] Xu Y, Xu P. predictive model of nosocomial infection in patients with upper urinary tract stones after flexible ureterorenoscopy with laser lithotripsy: A retrospective study[J]. Pak J Med Sci, 2024, 40(3Part-II):394-398.

[11] 谢艺妙,倪朝民,吴鸣. 脊髓损伤患者并发低蛋白血症的相关危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(4):206-208+212.

[12] 孙元设,党娜. 脑卒中患者多重耐药菌医院感染风险因素及病原学特点分析[J]. 广州医药, 2023, 54(12):96-100.

[13] Lou T, Du X, Zhang P, et al. Risk factors for infection and mortality caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: A large multicentre case-control and cohort study[J]. J Infect, 2022, 84(5):637-647.

[14] 田小东,常宏,刘跃辉,等. 急性脑梗死后长期卧床的老年患者肺部感染预测模型的建立和验证[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(8):858-861.

[15] 马佳佳,李勇,高肖坤,等. 老年慢性心力衰竭合并糖尿病患者发生肺部感染的危险因素及其预测模型构建[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(10):1458-1461.

[16] Zhang X, Zhang X, Zhang D, et al. The clinical prediction model to distinguish between colonization and infection by Klebsiella pneumoniae [J]. Front Microbiol, 2025, 15(1):1508030.

[17] 聂迎春,魏利群,江慎辉. 精神分裂症患者医院感染危险因素及其预测模型构建[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(21):3261-3264.

(上接第2220页)

综上所述,髓母细胞瘤患儿组织中 *miR-383-5p*、*miR-375* 表达与患儿的临床病理特征及预后效果有关,临床上可作为评估患儿预后效果的辅助检测指标。

参考文献

[1] 刘海龙,冯朝阳,邱晓光. 基于改良分子危险分层髓母细胞瘤的综合诊断与治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2024, 24(10):789-793.

[2] 符星,金晨,刘景平,等. B3-微管蛋白Ⅲ类在儿童髓母细胞瘤中的表达及其机制研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2025, 52(1):1-7.

[3] 廖建勇,张洁,高培毅. 基于增强MRI全肿瘤影像学鉴别四脑室室管膜瘤和髓母细胞瘤的应用研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2025, 36(1):1-5.

[4] Gold MP, Ong W, Masteller AM, et al. Developmental basis of SHH medulloblastoma heterogeneity [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):270.

[5] Hofman DA, Ruiz-Orera J, Yannuzzi I, et al. Translation of non-canonical open reading frames as a cancer cell survival mechanism in childhood medulloblastoma [J]. Mol Cell, 2024, 84(2):261-276.e18.

[6] 许振业,孙杰,程国杰. 急性心肌梗死血清miRNA-21变化及其与细胞凋亡因子的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(2):229-233.

[7] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识(CCCG-MB-2017)[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4):169-174.

[8] 任思其,杜淑旭,张金,等. 髓母细胞瘤患儿放疗后并发脑损伤的治疗、危险因素及预后分析[J]. 山东医药, 2019, 59(9):51-53.

[9] 余建忠,施伟,赵瑞,等. 儿童髓母细胞瘤的临床特点及预后相关因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(3):236-240+247.

[10] 潘露萍,石武杰,沈志鹏. 依托泊苷联合卡铂用于复发性髓母细胞瘤患儿的疗效与安全性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(2):189-195.

[11] 李亚明,刘献志. Ki-67表达及四种分子分型对髓母细胞瘤患者预后的危险分级[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4):397-402.

[12] 刘林,杨艳丽,张凤,等. 多发性骨髓瘤细胞表达miR-383-5p的研究及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(6):1771-1775.

[13] 赵鑫,李正霞,刘雅敏. miR-383-5p、KIF3B mRNA在皮肤鳞状细胞癌组织中的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4):565-568.

[14] 唐友琼,张棋,谭道富,等. 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗HER2阳性乳腺癌的疗效及对血清miR-375 miR-30d表达变化的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(11):1916-1922.

[15] 刘战飞,郭晓宁,宫惠琳. 食管癌组织中miR-375、SHOX2表达变化及临床意义[J]. 山东医药, 2024, 64(19):57-60.

[16] 许继群,吴海萃,吕向阳. 微小RNA-375、erb-B2受体酪氨酸激酶2在卵巢癌组织中的表达及其与病理参数和预后的关系[J]. 中国性科学, 2022, 31(10):69-73.

[17] 张金,任思其,李舒婷,等. 脑脊液肿瘤坏死因子-α和干扰素-γ对髓母细胞瘤患儿的预后评价分析[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(2):201-204.

2019年-2024年某医院肝胆外科碳青霉烯类耐药细菌感染分布及耐药性分析

张竹青¹ 陈凯^{2*} 杜云玲¹ 宗春光¹ 闫妹妹¹ 张薇雯¹

[摘要] **目的** 研究2019年至2024年承德医学院附属医院肝胆外科碳青霉烯类耐药细菌感染分布特点及耐药情况。**方法** 回顾性选取2019年6月至2024年10月承德医学院附属医院肝胆外科手术治疗患者作为研究对象,通过无菌方式采集患者的胆汁、腹腔引流液、伤口分泌物、脓液等进行病原菌分离培养及药敏试验。**结果** 共分离非重复病原菌2411株,其中革兰阳性菌609株(25.26%)、革兰阴性菌1690株(70.10%)、真菌112株(4.64%)。大肠埃希菌对氨苄西林耐药率为77.53%,对环丙沙星耐药率为66.30%;肺炎克雷伯菌对头孢他啶耐药率为19.09%,对环丙沙星耐药率为22.18%,均显示对头孢菌素、氟喹诺酮类药物有较高耐药性($P<0.001$)。铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为34.82%和22.32%,高于肺炎克雷伯菌(分别为10.18%、10.00%)及大肠埃希菌(分别为0.16%、0.16%)。屎肠球菌对氨苄西林、红霉素、左氧氟沙星、青霉素的耐药率均高于60%,对替加环素的敏感性均为100%,差异有统计学意义($P<0.001$)。金黄色葡萄球菌对庆大霉素和青霉素等抗菌药物的耐药率 $>70%$ ($P<0.001$)。**结论** 近6年来该院肝胆外科手术治疗患者碳青霉烯类耐药细菌感染主要致病菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、屎肠球菌,均对常用抗生素显示出耐药性,医院应加强细菌感和抗菌药物的管理。

[关键词] 耐药性;病原菌;细菌分布;药物敏感性试验;碳青霉烯类

Analysis of the distribution and drug resistance of carbapenem-resistant bacterial infections in the Department of Hepatobiliary Surgery of a Hospital from 2019 to 2024

ZHANG Zhuqing¹, CHEN Kai^{2*}, DU Yunling¹, ZONG Chunguang¹, YAN Meishu¹, ZHANG Weiwen¹

(1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the distribution features and medication resistance of carbapenem-resistant bacterial infections in the Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College between 2019 and 2024. **Methods** Patients who underwent surgical treatment in the Department of Hepatobiliary Surgery, at the Affiliated Hospital of Chengde Medical College between June 2019-October 2024 were retrospectively selected as the research subjects. Bile, abdominal drainage fluid, wound secretion and pus from the patients were collected using aseptic method for pathogenic bacteria isolation and culture and drug sensitivity testing. **Results** A total of 2411 strains of non-repetitive pathogens were isolated, including 609 strains of Gram-positive bacteria (25.26%), 1690 strains of Gram-negative bacteria (70.10%), and 112 strains of fungi (4.64%). *Escherichia coli* had resistance rates to ampicillin and ciprofloxacin of 77.53% and 66.30%, respectively. *Klebsiella pneumoniae* had a resistance rate of 19.09% to ceftazidime and 22.18% to ciprofloxacin. Both demonstrated strong resistance to cephalosporins and fluoroquinolones ($P<0.001$). *Pseudomonas aeruginosa* had resistance rates to imipenem and meropenem of 34.82% and 22.32%, respectively, which were greater than *Klebsiella pneumoniae* (10.18%, 10.00%) and *Escherichia coli* (0.16%, 0.16%). The resistance rates of *Enterococcus faecium* to ampicillin, erythromycin, levofloxacin, and penicillin were all greater than 60%, but sensitivity to tigecycline was 100%; the difference was statistically significant ($P<0.001$). More than 70% of *Staphylococcus aureus* strains were resistant to medications like penicillin and gentamicin ($P<0.001$). **Conclusion** The main pathogenic bacteria of causing carbapenem-resistant bacterial infections in pa-

基金项目:承德市科技计划自筹经费项目(202303A053)

作者单位:1.承德医学院附属医院检验科,河北,承德067000

2.承德医学院附属医院肝胆外科,河北,承德067000

*通信作者:陈凯, E-mail: chen kai2007@126.com

tients undergoing hepatobiliary surgery at our hospital were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterococcus faecium*, all of which exhibited resistance to commonly used antibiotics. The hospital needs to enhance the management of bacterial infections and antibiotics.

[KEY WORDS] Drug resistance; Pathogenic bacteria; Distribution of bacteria; Drug sensitivity test; Carbapenems

近年来,随着广谱抗菌药物的大量使用,细菌耐药问题日益严峻,严重威胁人类健康。肝胆外科手术患者因自身疾病特点,常存在免疫力低下、手术创伤等情况,易发生细菌感染,且耐药菌感染风险较高^[1]。碳青霉烯类抗生素被认为是目前抗菌活性最强的药物之一,在临床上被广泛应用于多种复杂感染的治疗中^[2]。然而近年来耐药菌株不断出现并扩散,导致临床治疗难度增加,延长患者住院时间、医疗费用的增加,甚至病死率升高^[3-4]。了解肝胆外科碳青霉烯类耐药细菌感染的分布特点及耐药情况,对于合理使用抗菌药物、控制感染、改善患者预后具有重要意义。目前,不同地区、不同医院肝胆外科的细菌感染及耐药情况存在差异。本研究旨在对承德医学院附属医院肝胆外科手术治疗患者的病原菌分布及耐药情况等进行分析,以期对临床后续的抗感染工作提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年6月至2024年10月医院肝胆外科收治的手术住院患者细菌培养阳性数据。纳入标准:①就诊前未发生细菌感染患者;②签订知情同意书患者。③既往无手术、放疗、化疗史。排除标准:①精神类疾病,孕妇、哺乳期女性等;②凝血功能障碍;③术后严重并发症;④心、肝、肾等重大脏器功能障碍者。本研究已通过承德医学院附属医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 样本采集

通过无菌方式采集患者的胆汁、腹腔引流液、伤口分泌物、脓液、血液等进行病原菌培养。病原菌分离和药敏试验

结果从我院检验科微生物室获取。

1.2.2 细菌培养及药敏实验

各类标本均在2 h内送检验科微生物室检验,严格按照操作规范对标本进行菌株的分离鉴定。菌株鉴定采用Vitek 2系统及药敏分析(法国生物梅里埃公司),病原菌分离剔除同一患者重复分离菌株。药敏试验采用Vitek-2 Compact细菌鉴定及药敏仪的MIC法和纸片扩散法结合方式。药敏判断标准按美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)标准执行^[5]。替加环素药敏结果参照美国食品药品监督管理局标准^[6]。同一标本相同菌株不累积计数。

1.2.3 质控菌株

质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 及金黄色葡萄球菌 ATCC25923。

1.3 统计学分析

采用细菌耐药监测软件 WHONET5.6 分析菌株分布和耐药性。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布

2019年6月至2024年10月共分离非重复病原菌2 411株,其中革兰阴性菌1 690株(70.10%, $\chi^2=30.606, P < 0.001$);革兰阳性菌609株(25.26%, $\chi^2=15.311, P=0.009$);真菌112株(4.64%, $\chi^2=24.598, P < 0.001$)。见表1、图1。历年标本类型的菌株构成存在显著差异($\chi^2=190.803, P < 0.001$)。见图2。

表1 2019-2024年分离细菌分布及构成比 [n(%)]

细菌	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	合计	χ^2 值	P值
	(n=246)	(n=408)	(n=361)	(n=478)	(n=508)	(n=410)	(n=2411)		
	株数(%)	株数(%)	株数(%)	株数(%)	株数(%)	株数(%)	株数(%)		
大肠埃希菌	56(22.76)	86(21.08)	74(20.50)	128(26.78)	148(29.13)	140(34.15)	632(26.21)	28.830	<0.001
肺炎克雷伯菌	40(16.26)	90(22.06)	66(18.28)	112(23.43)	136(26.77)	106(25.85)	550(22.81)	17.116	0.004
屎肠球菌	26(10.57)	47(11.52)	58(16.07)	64(13.39)	47(9.25)	34(8.29)	276(11.45)	16.006	0.007
铜绿假单胞菌	21(8.54)	22(5.39)	11(3.05)	26(5.44)	18(3.54)	14(3.41)	112(4.65)	14.480	<0.001
白色念珠菌	9(3.66)	22(5.39)	22(6.09)	14(2.93)	7(1.38)	7(1.71)	81(3.36)	23.439	<0.001
阴沟肠杆菌	7(2.85)	8(1.96)	9(2.49)	14(2.93)	19(3.74)	14(3.41)	71(2.94)	3.090	0.686
粪肠球菌	7(2.85)	17(4.17)	5(1.39)	12(2.51)	11(2.17)	12(2.93)	64(3.65)	6.523	0.259
产酸克雷伯菌	8(3.25)	12(2.94)	16(4.43)	5(1.05)	6(1.18)	7(1.71)	54(2.24)	16.235	0.006
鲍曼不动杆菌	5(2.03)	12(2.94)	6(1.66)	5(1.05)	17(3.35)	2(0.49)	47(1.95)	14.075	0.015
表皮葡萄球菌	6(2.44)	13(3.17)	3(0.83)	17(3.56)	4(0.79)	2(0.49)	45(1.87)	21.371	<0.001
铅黄肠球菌	5(2.03)	5(1.23)	5(1.39)	6(1.26)	6(1.18)	7(0.17)	34(1.41)	1.322	0.933
弗劳地柠檬酸杆菌	7(2.85)	2(0.49)	4(1.11)	3(0.63)	7(1.38)	7(0.17)	30(1.24)	9.344	0.096
嗜麦芽窄食单胞菌	3(1.22)	7(1.72)	4(1.11)	12(2.51)	2(0.39)	0(0.00)	28(1.16)	16.113	0.007
金黄色葡萄球菌	8(3.25)	3(0.74)	3(0.83)	2(0.42)	4(0.79)	7(0.17)	27(1.12)	14.825	0.011
其他	38(15.45)	62(15.20)	75(20.78)	58(12.13)	76(14.96)	51(12.44)	360(14.93)	14.732	0.012

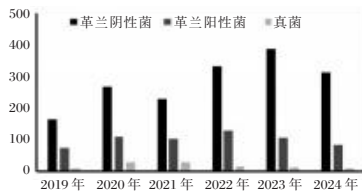


图1 不同年份培养样本检出细菌分布差异

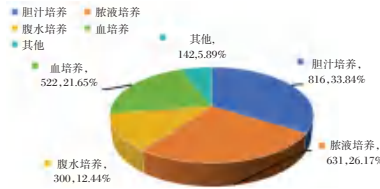


图2 2019-2024年标本类型及构成

2.2 革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药率统计

根据实验结果,2019-2024年,检出的大肠埃希菌对氨苄西林整体耐药率最高,为77.53%,差异有统计学意义($\chi^2=49.661, P<0.001$)。对多数头孢菌素类、 β -内酰胺类和喹诺酮类耐药率高于30%,呈多重耐药表现。大肠埃希菌对环丙沙星耐药率为66.30%($\chi^2=41.932, P<0.001$);肺炎克雷伯菌对头孢他啶耐药率为19.09%($\chi^2=96.811, P<0.001$),对环丙沙星耐药率为22.18%($\chi^2=38.742, P<0.001$),均显示对头孢菌素、喹诺酮类药物有较高耐药性。见图3~4。

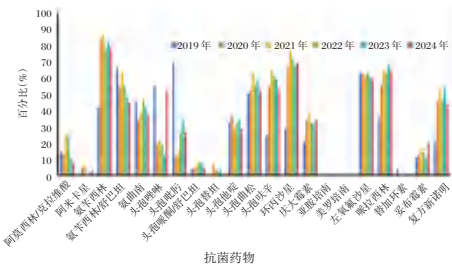


图3 2019-2024年大肠埃希菌对抗菌药物的药敏结果

铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率从2019年的28.57%升至2021年的72.72%,后降至2024年的64.29%,整体波

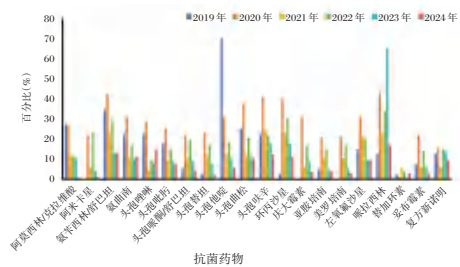


图4 2019-2024年肺炎克雷伯菌对抗菌药物的药敏结果 [n(%)]

动上升($\chi^2=16.962, P<0.001$)。6年内见对替卡西林/克拉维酸耐药率整体呈上升趋势($\chi^2=25.754, P<0.001$)。见图5。

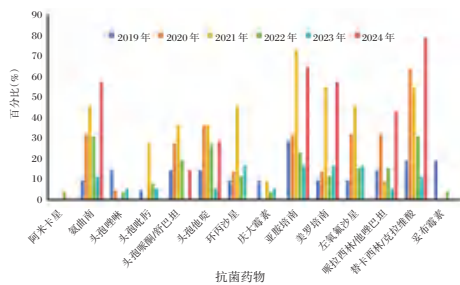


图5 2019-2024年铜绿假单胞菌对抗菌药物的药敏结果 [n(%)]

2.3 革兰阳性菌对常见抗菌药物的耐药率统计

屎肠球菌对氨苄西林的耐药率在2019-2021年维持在80%以上,2022年后略有下降但仍达55.32%($P<0.001$),显示持续高耐药趋势。对氨苄西林、红霉素、左氧氟沙星、青霉素的耐药率均高于60%,对替加环素的敏感性均为100%,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表2。

金黄色葡萄球菌对庆大霉素和青霉素等抗菌药物的耐药率>70%($\chi^2=17.280, 27.000, P<0.001$),少部分菌株对达托霉素耐药<5%($\chi^2=2.967, P>0.05$)。未检出对利奈唑胺、替加环素、利福平、替考拉宁、万古霉素耐药的菌株(χ^2 均为26.611, $P<0.001$)。见图6。

表2 2019-2024年屎肠球菌对抗菌药物的药敏结果 [n(%)]

抗菌药物	2019年 (n=26)	2020年 (n=47)	2021年 (n=58)	2022年 (n=64)	2023年 (n=47)	2024年 (n=34)	合计 (n=276)	χ^2 值	P值
氨苄西林	8(30.77)	41(87.23)	50(86.21)	10(15.63)	35(74.47)	26(55.32)	170(61.59)	102.003	<0.001
环丙沙星	-	-	6(10.34)	15(23.44)	5(10.64)	0(0.00)	26(9.42)	-	-
红霉素	10(38.46)	38(80.85)	49(84.48)	52(81.25)	37(78.72)	28(59.57)	214(77.54)	25.693	<0.001
庆大霉素	2(7.69)	14(29.79)	13(22.41)	17(26.56)	13(27.66)	8(17.02)	67(24.28)	5.261	0.385
左氧氟沙星	14(53.85)	36(76.60)	48(82.76)	51(79.69)	31(65.96)	27(57.45)	207(75.00)	11.284	0.046
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.56)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.36)	3.325	0.650
呋喃妥因	-	-	2(3.45)	1(1.56)	0(0.00)	-	3(1.09)	-	-
青霉素	14(53.85)	41(87.23)	50(86.21)	54(84.38)	35(74.47)	26(55.32)	220(79.71)	15.793	0.007
替考拉宁	0(0.00)	0(0.00)	2(3.45)	8(12.50)	1(2.13)	2(4.26)	13(4.71)	13.269	0.021
四环素	-	-	2(3.45)	8(12.50)	4(8.51)	-	14(5.07)	-	-
替加环素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	182.087	<0.001
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	10(15.63)	0(0.00)	4(8.51)	14(5.07)	27.475	<0.001

注:“-”为未检测。

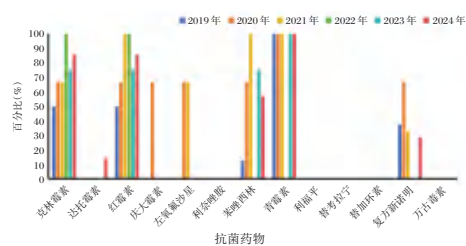


图6 2019-2024年金黄色葡萄球菌对抗菌药物的药敏结果 [n(%)]

3 讨论

本研究中,胆汁标本是分离病原菌的主要来源,占33.84%,这是因为肝胆外科手术常涉及胆道系统,胆汁引流不畅、胆道梗阻等因素易导致胆汁中细菌滋生^[7]。脓液标本和血液标本也是重要的病原菌来源,表明患者可能存在腹腔感染、菌血症等情况。在病原菌分布方面,革兰阴性菌是主要致病菌,占比达70.10%,其中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌最为常见^[8]。这与肝胆外科的疾病特点密切相关,肝胆系统与肠道相通,肠道内的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌易通过胆道、血液循环等途径引发感染。

从耐药情况来看,大肠埃希菌对氨苄西林耐药率为77.53%,对环丙沙星耐药率为66.30%;肺炎克雷伯菌对头孢他啶耐药率为19.09%,对环丙沙星耐药率为22.18%,均显示对头孢菌素、氟喹诺酮类药物有较高耐药性。这可能与临床长期、广泛使用此类抗菌药物有关,同时由于荚膜、脂多糖等毒力因子的存在或表达,导致细菌逐渐产生耐药性,增加治疗难度^[9]。CHINET中国细菌耐药监测网显示^[10],肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%上升至2021年的23.1%和24.4%,上升幅度较大。本研究中肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率为10.18%、10.00%,与韩铎等^[11]研究结果相似。铜绿假单胞菌是医院感染的主要致病菌之一,本研究检出率为4.65%,低于2018-2022年的17.26%。同时药敏结果显示对碳青霉烯类抗生素耐药率高于肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌,且对亚胺培南的耐药率高于美罗培南,对阿米卡星、庆大霉素敏感,与既往研究结果相似^[12],提示在治疗铜绿假单胞菌感染时,需谨慎选择碳青霉烯类药物,应结合药敏试验结果选择更有效的抗菌药物。

革兰阳性菌中,屎肠球菌对多种常用抗菌药物耐药率较高,如对氨苄西林、红霉素、左氧氟沙星、青霉素的耐药率均高于60%。而替加环素对屎肠球菌具有良好的敏感性,可作为治疗屎肠球菌感染的有效药物。同时,本研究发现对万古霉素耐药的屎肠球菌14株,总体耐药率为5.07%,高于某三甲医院2018-2020年的2.98%^[13],由此可见肠球菌的耐药形势日趋严峻,临床上需采取相关措施来控制耐万古霉素肠球菌的产生和传播。金黄色葡萄球菌是人类致病菌的重要病原体之一,可引起败血症、脓毒血症等全身感染,感染导致的死亡率可高达20%~30%^[14]。本研究结果显示,金黄色葡萄球菌庆大霉素和青霉素等抗菌药物的耐药率>70%,且6年

间,对利奈唑胺、替加环素、利福平、替考拉宁、万古霉素保持高度敏感,这与国内文献报道相似^[15]。这提示在治疗金黄色葡萄球菌感染时,可作为经验治疗的首选用药。

综上所述,承德医学院附属医院肝胆外科手术治疗患者碳青霉烯类耐药细菌感染主要致病菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、屎肠球菌,并对常用抗生素显示出较高的耐药性。医院需加强细菌感染和抗菌药物的管理,严格规范抗菌药物使用,以降低耐药菌感染的发生率。

参考文献

- [1] De Simone B, Sartelli M, Coccolini F, et al. Intraoperative surgical site infection control and prevention: a position paper and future addendum to WSES intra-abdominal infections guidelines[J]. World J Emerg Surg, 2020,15(1):10.
- [2] Ge W, Hu H, Li C, et al. Safety profile of carbapenems: Data mining of the FDA adverse events reporting system[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2021,59(9):594-602.
- [3] Strobel RM, Leonhardt M, Förster F, et al. The impact of surgical site infection-a cost analysis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2022,407(2):819-828.
- [4] McFarland A, Reilly J, Manoukian S, et al. The economic benefits of surgical site infection prevention in adults: a systematic review[J]. J Hosp Infect, 2020,106(1):76-101.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 29th.CLSI M100 [S]. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会,中华医学会检验医学分会临床微生物学组,中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组.多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识[J].中华检验医学杂志, 2020,43(10):964-972.
- [7] 卢鹏,徐伟华,王宏光.肝切除术后感染及防治策略[J].中华消化外科杂志, 2022,21(12):1532-1538.
- [8] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会,中华外科杂志编辑部.胆道外科抗菌药物规范化应用专家共识(2019版)[J].中华外科杂志, 2019,57(7):481-487.
- [9] 于正浩,索继江,杜明梅,等.2017-2021年某三甲综合医院肝胆外科医院感染流行病学特征[J].中华医院感染学杂志, 2023,33(8):1267-1271.
- [10] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2020年CHINET中国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志, 2021,21(04):377-387.
- [11] 韩铎,何宏,王宏伟,等.肝移植术后感染病原菌分布及耐药性分析[J].临床肝胆病杂志, 2023,39(6):1366-1373.
- [12] 张绮萍,陆锦琪,金建文,等.2018-2022年某三甲医院耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌临床分离株分布及耐药性[J].中华医院感染学杂志, 2024,34(5):658-662.
- [13] 鲍金凤,叶丽艳,麻雅婷,等.某三甲医院2018-2020年血流感染病原菌分布及其耐药性分析[J].解放军医学院学报, 2021,42(5):525-532.
- [14] 杨永新,朱金芬,马澜,等.2017-2022年某三甲医院血流感染病原菌临床特征及耐药趋势分析[J].兰州大学学报(医学版), 2023,49(6):45-54.
- [15] 郭辉,何宏,王宗岭,等.2018-2022年青岛市某三甲医院血流感染病原菌分布及抗菌药物耐药性分析[J].分子诊断与治疗杂志, 2025,17(3):424-428.

盐酸戊乙奎醚对腹腔镜胆囊切除术患者CRP、Cor、GLU水平的影响

吴永兵¹ 邓昌辉² 王承军^{1*} 李强³

[摘要] **目的** 研究盐酸戊乙奎醚对腹腔镜胆囊切除术患者C-反应蛋白(CRP)、皮质醇(Cor)、葡萄糖(GLU)水平的影响。**方法** 收集2022年6月至2024年12月乐至县人民医院收治的249例腹腔镜胆囊切除术患者作为研究对象,根据不同麻醉方案分为A组(121例,等容量生理盐水)、B组(128例,盐酸戊乙奎醚)。比较两组恢复指标(自主呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间)、血流动力学指标[心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SPO₂)]、呼吸力学指标[气道峰压(Ppeak)、气道平台压(Pplat)、呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)、呼吸系统静态顺应性(Cstat)] [气管插管即刻(T₀)、气腹建立前5 min(T₁)、关闭气腹后10 min(T₂)],术前、术后12 h血清CRP、Cor、GLU水平以及不良反应发生情况。**结果** B组自主呼吸恢复时间短于A组,差异有统计学意义(P<0.05)。T₁、T₂时刻两组HR均先降低后升高,MAP则呈升高趋势,差异有统计学意义(P<0.05),两组组间HR、MAP、SPO₂比差异无统计学意义(P>0.05)。T₁、T₂时刻两组Ppeak、Pplat均先升高后降低,且B组低于A组,Cstat则先降低后升高,且B组高于A组,差异有统计学意义(P<0.05)。术后12 h两组血清CRP、Cor、GLU水平均升高,且B组低于A组,差异有统计学意义(P<0.05)。两组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 盐酸戊乙奎醚可有效改善腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学和呼吸力学指标,促进患者恢复,改善其血清CRP、Cor、GLU水平,且不会增加不良反应的发生。

[关键词] 腹腔镜胆囊切除术; 盐酸戊乙奎醚; C-反应蛋白; 皮质醇; 葡萄糖

Effect of penehyclidine hydrochloride on CRP, Cor and GLU levels in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

WU Yongbing¹, DENG Changhui², WANG Chengjun^{1*}, LI Qiang³

(1. Anesthesiology Department of Lezhi County People's Hospital Lezhi, Sichuan, China, 641500; 2. Department of Anesthesiology, Ziyang Central Hospital, Ziyang, Sichuan, China, 641300; 3. Intensive Care Medicine Department of Fushun County People's Hospital, Fushun, Sichuan, China, 643200)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effect of penehyclidine hydrochloride on the levels of C-reactive protein (CRP), cortisol (Cor) and glucose (GLU) in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Methods** 249 cases of laparoscopic cholecystectomy at Lezhi County People's Hospital from June 2022 to December 2024 were collected as the research subjects. They were divided into group A (121 cases, receiving normal saline) and group B (128 cases, receiving penehyclidine hydrochloride) based on different anesthesia schemes. Various recovery indicators (spontaneous breathing recovery time, eye opening time, extubation time), hemodynamic indicators [heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), blood oxygen saturation (SPO₂)], respiratory mechanics indicators [peak airway pressure (Ppeak), airway plateau pressure (Pplat), end tidal carbon dioxide partial pressure (PETCO₂), respiratory system static compliance (Cstat)] [immediate intubation (T₀), 5 minutes before pneumoperitoneum establishment (T₁), 10 minutes after closing pneumoperitoneum (T₂)], preoperative and postoperative serum CRP, Cor, GLU levels, and incidence of adverse reactions at 12 h were compared between the two groups. **Results** The recovery time for spontaneous respiration in group B was significantly shorter than that in group A, with statistical significance (P<0.05). At T₁ and T₂, HR

基金项目: 自贡市重点科技计划(自贡市医学科学院协同创新项目)(2023YKYXT11)

作者单位: 1. 乐至县人民医院麻醉科, 四川, 乐至 641500

2. 资阳市中心医院麻醉科, 四川, 资阳 641300

3. 富顺县人民医院重症医学科, 四川, 富顺 643200

*通信作者: 王承军, E-mail: 952144184@qq.com

in both groups decreased first and then increased, while MAP showed an increasing trend, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). At T_1 and T_2 , the levels of Ppeak and Pplat in both groups increased first and then decreased, while in group B, it was lower than that in group A, while in group B, it decreased first and then increased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum CRP, Cor and GLU levels in both groups increased at 12 h after operation, while those in group B were lower than those in group A, with statistical significance ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Penehyclidine hydrochloride could effectively improve hemodynamics and respiratory mechanics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. It can also promote patient recovery, and improve levels of serum CRP, Cor and GLU without increasing the occurrence of adverse reactions.

[KEY WORDS] Laparoscopic cholecystectomy; Penehyclidine hydrochloride; C- reactive protein; Cortisol; Glucose

在腹腔镜胆囊切除术中,全麻是常见的手术方式,但是由于气腹引起的肩痛和术后切口疼痛,会对患者术后恢复产生较大的影响^[1-3]。盐酸戊乙奎醚以肺 M1、M3 受体为靶标,对心肌细胞表面 M2 受体无显著影响,是我国自主研发的一种高选择性、长效抗胆碱药物^[4-6]。盐酸戊乙奎醚具有减轻肺微血管痉挛、抑制腺体分泌、松弛支气管平滑肌等作用,对心跳影响不大,是一种比较好的麻醉前用药,在临床上得到了广泛的应用。本研究将分析盐酸戊乙奎醚对腹腔镜胆囊切除术患者 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、皮质醇(cortisol, Cor)、葡萄糖(glucose, GLU)水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2022 年 6 月至 2024 年 12 月乐至县人民医院收治的 249 例腹腔镜胆囊切除术患者作为研究对象。纳入标准:①符合《临床普通外科学》^[7]中的相关标准者;②无精神障碍、语言障碍、听力障碍者;③均经腹腔镜胆囊切除术治疗者;④年龄 18 岁及以上者;⑤首次行腹腔镜胆囊切除术治疗者;⑥ASA 分级 I、II 级者;⑦无腹部手术史者等。排除标准:①合并严重器官功能障碍者;②对麻醉药物过敏或成瘾者;③吸毒、酗酒者;④凝血功能障碍者;⑤合并恶性肿瘤疾病者;⑥合并循环系统、呼吸系统疾病者;⑦妊娠或哺乳期等。脱落与剔除标准:①医师判定不适合纳入本研究者。结合患者或家属意愿选择麻醉方案,根据不同麻醉方案分组,分为 A 组(121 例)、B 组(128 例)。A 组美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级^[8]: I 级 76 例, II 级 45 例;平均年龄(39.73±5.22)岁;疾病类型:胆囊炎 12 例、胆囊息肉 35 例、胆囊结石 74 例;平均体质指数(body mass index, BMI)(21.59±2.34) kg/m²;男 72 例,女 49 例。B 组 ASA 分级: I 级 74 例, II 级 54 例;平均年龄(39.55±5.20)岁;BMI(21.64±2.41) kg/m²;男 76 例,女 52 例;疾病类型:胆囊炎 16 例、胆囊息肉 36 例、胆囊结石 76 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。所有患者及其家属均充分知晓并签订知情同意书,研究通过了医院伦理委员会的审核。

1.2 方法

患者进入手术室后,立即建立上肢静脉通道,以 7 mL/kg/h 的速率进行均衡输液,直至手术完成。所有患者均接上脑电图双频谱指数(bispectralindex, BIS)监护仪(苏州盖德那医疗科技有限公司, Gairdner-A),对应监测患者生命体征。在麻醉诱导前, B 组静注戊乙奎醚 0.01 mg/kg, A 组静注等容量生理盐水。麻醉诱导:采用咪达唑仑 0.05 mg/kg,舒芬太尼 0.3 μg/kg,丙泊酚,苯磺顺阿曲库铵 0.15 mg/kg 静脉快速诱导,当 BIS 值达到 45±5 且肌松药起效后,行气管插管后,插管成功后,连接呼吸机进行机械通气,设置相应呼吸参数。麻醉维持:均予以丙泊酚,术中以 0.5 μg/mL 幅度增减,使 BIS 值维持在 45±5;持续输注舒芬太尼 0.003 μg/kg/min;并根据术中需要间断推注苯磺顺阿曲库铵维持肌肉松弛。手术结束后,清理呼吸道,待出现自主呼吸,达到拔管指征后拔除气管导管。两组均观察至术后 1 d。

1.3 观察指标

1.3.1 恢复指标

统计并记录两组恢复指标:自主呼吸恢复、睁眼、拔管时间。

1.3.2 血流动力学指标

气管插管即刻(T_0)、气腹建立前 5 min(T_1)、关闭气腹后 10 min(T_2),使用患者监护仪(Caredo F5)监测患者心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、血氧饱和度(saturation of peripheral oxygen, SPO₂),仪器生产公司:北京谊安医疗系统股份有限公司。

1.3.3 呼吸力学指标

T_0 、 T_1 、 T_2 ,使用监护仪监测患者呼吸力学指标:气道峰压(peak pressure, Ppeak)、呼吸系统静态顺应性(Static compliance of respiratory system, Cstat)、气道平台压(plateau pressure, Pplat)、呼气末二氧化碳分压(end tidal carbon dioxide pressure, PETCO₂)。

1.3.4 血清 CRP、Cor、GLU 水平

术前、术后 12 h,采血制备血清(5 mL 清晨静脉血 3 500 r/min 离心 10 min,半径 8 r),采用酶联免疫吸附试验检测血清 CRP、Cor、GLU 水平,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司

司提供。

1.3.5 不良反应发生情况

研究期间,统计并记录两组不良反应发生情况:恶心呕吐、面色潮红、胸闷憋气、心悸、头痛。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.00软件对本研究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;计数资料以 $n(\%)$ 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 恢复指标

B组自主呼吸恢复时间短于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 恢复指标 [$(\bar{x} \pm s)$, min]

组别	n	自主呼吸恢复时间	睁眼时间	拔管时间
A组	121	11.74±2.03	12.59±2.72	13.89±3.37
B组	128	10.90±1.88	12.02±2.64	13.25±3.41
t 值		3.390	1.678	1.489
P 值		0.001	0.095	0.138

2.2 血流动力学指标

T_1 、 T_2 时刻两组HR均先降低后升高,MAP则呈升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组组间HR、MAP、 SPO_2 比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 呼吸力学指标

T_1 、 T_2 时刻两组Ppeak、Pplat均先升高后降低,且B组低于A组,Cstat则先降低后升高,且B组高于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 呼吸力学指标 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	Ppeak(cmH ₂ O)	Pplat(cmH ₂ O)	PETCO ₂ (mmHg)	Cstat(L/cmH ₂ O)
T_0	A组	121	8.88±1.48	7.74±1.84	34.29±4.68	54.83±8.48
	B组	128	9.02±1.63	7.84±1.74	34.31±4.79	55.97±8.61
	t 值		0.708	0.441	0.033	1.052
	P 值		0.479	0.660	0.973	0.294
T_1	A组	121	25.39±2.58 ^a	20.83±3.95 ^a	36.63±5.27	25.51±5.19 ^a
	B组	128	20.11±2.73 ^a	16.96±1.60 ^a	35.41±5.90	32.60±5.18 ^a
	t 值		15.666	10.233	1.717	10.785
	P 值		<0.001	<0.001	0.087	<0.001
T_2	A组	121	20.63±3.29 ^{ab}	14.38±1.83 ^{ab}	35.69±4.52	38.49±6.18 ^{ab}
	B组	128	14.95±2.40 ^{ab}	10.61±1.59 ^{ab}	34.92±4.59	46.41±6.85 ^{ab}
	t 值		15.624	17.380	1.333	9.561
	P 值		<0.001	<0.001	0.184	<0.001

注:与 T_0 相比,^a $P < 0.05$;与 T_1 相比,^b $P < 0.05$ 。

表5 不良反应发生情况 [$n(\%)$]

组别	n	恶心呕吐	面色潮红	胸闷憋气	心悸	头痛	总发生率
A组	121	2(1.65)	1(0.83)	1(0.83)	2(1.65)	1(0.83)	7(5.79)
B组	128	3(2.34)	3(2.34)	2(1.56)	4(3.13)	1(0.78)	13(10.16)
χ^2 值							1.609
P 值							0.205

表2 血流动力学指标 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	HR(次/min)	MAP(mmHg)	$SPO_2(\%)$
T_0	A组	121	65.59±4.34	71.96±4.54	96.84±8.47
	B组	128	65.17±4.62	71.38±3.29	97.05±9.17
	t 值		0.738	1.159	0.187
	P 值		0.461	0.248	0.851
T_1	A组	121	59.68±6.75 ^a	85.12±4.27 ^a	95.57±7.45
	B组	128	60.32±5.58 ^a	86.02±5.77 ^a	96.24±7.72
	t 值		0.817	1.393	0.696
	P 值		0.415	0.165	0.487
T_2	A组	121	72.51±6.40 ^{ab}	99.46±4.96 ^{ab}	97.84±8.52
	B组	128	71.72±5.36 ^{ab}	100.51±5.49 ^{ab}	98.37±9.38
	t 值		1.058	1.581	0.466
	P 值		0.291	0.115	0.642

注:与 T_0 相比,^a $P < 0.05$;与 T_1 相比,^b $P < 0.05$ 。

2.4 血清CRP、Cor、GLU水平

术后12h两组血清CRP、Cor、GLU水平均升高,且B组低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 血清CRP、Cor、GLU水平 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	CRP(ng/L)	Cor(μ g/L)	GLU(mmol/L)
术前	A组	121	5.19±0.87	378.49±35.47	4.03±0.95
	B组	128	5.22±0.91	376.99±35.22	4.05±0.97
	t 值		0.266	0.335	0.164
	P 值		0.791	0.738	0.870
术后12h	A组	121	36.14±5.72 ^c	441.48±40.19 ^c	9.11±1.24 ^c
	B组	128	22.95±3.74 ^c	402.03±35.74 ^c	6.03±0.48 ^c
	t 值		21.650	8.195	26.111
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前相比,^c $P < 0.05$ 。

2.5 不良反应发生情况

两组总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术是一种微创、痛苦少、术后恢复快的手术方法,在临床上得到了越来越多患者和家属的认同、接受。而麻醉不仅是确保手术顺利实施的基本要素,也要保持患者的血液动力学,最大限度地减少患者的身体压力。尽管常规麻醉可以使患者的血液动力学平稳,降低其波动,但患者术中和术后机体应激仍处于较高水平,其可影响患者术后相关功能的恢复,从而加重患者应激反应^[9]。

盐酸戊乙奎醚是一种新的抗胆碱药,其作用靶点为 M1 和 M3 受体,具有抑制氧化应激、减少细胞凋亡及炎性因子生成的作用,从而对心脏、肺、脑等重要脏器起到保护作用。本研究结果显示,B 组较 A 组自主呼吸恢复时间更短,两组 HR、MAP、SPO₂、总不良反应发生率组间比较差异无统计学意义,说明盐酸戊乙奎醚可有效改善腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学指标,促进患者恢复,且不会增加不良反应的发生,与颜君等^[10]研究结果较为一致。进一步分析发现,盐酸戊乙奎醚还能缓解肺部的微血管痉挛,抑制腺体的分泌,通过血脑屏障进入大脑,阻断乙酰胆碱对脑部 M 受体的兴奋效应,从而达到中枢镇静、镇吐的效果。盐酸戊乙奎醚还可以减轻支气管平滑肌痉挛,从而缓解患者的胸闷、憋气等不良反应症状^[11-12]。

CRP 作为急性时相反应蛋白,是评估手术或麻醉应激反应的重要生物标志物^[13]。Cor 是由肾上腺皮质中束状带分泌的一类甾体激素,其水平能够反映机体应激反应程度^[14]。在麻醉和手术过程中,GLU 水平的变化是评估应激反应的重要指标之一。腹腔镜胆囊切除手术创伤、麻醉操作及疼痛刺激均可激活神经内分泌系统,导致 GLU 升高^[15]。T₀、T₁、T₂ 这三个时间点的选择,精准地捕捉了麻醉操作和手术操作这两个主要刺激对患者生理状态的冲击,从而可以评价盐酸戊乙奎醚是否能有效抑制这些不良反射,维持内环境稳定。本研究结果显示,较 A 组,T₁、T₂ 时刻 B 组 Ppeak、Pplat 均更低,Cstat 则更高,术后 12 h, B 组血清 CRP、Cor、GLU 水平均更低,说明盐酸戊乙奎醚可有效改善腹腔镜胆囊切除术患者呼吸力学指标,改善其血清 CRP、Cor、GLU 水平。盐酸戊乙奎醚进入人体后,能通过 N 受体缓解支气管平滑肌痉挛,增加呼吸频率,增加呼吸流量,还能让患者的血管扩张,加快血液循环。另外,在全麻诱导之前使用盐酸戊乙奎醚,可以减轻患者的肺动脉阻力,减少肺内分流,改善肺内循环,增加肺容量,提高肺功能及动脉血氧分压。此外,通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶活性,降低活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的产生,对应减轻氧化应激对细胞的损伤,进一步减轻应激反应,调控患者机体内 CRP、Cor、GLU 水平。

综上,盐酸戊乙奎醚可有效改善腹腔镜胆囊切除术患者血流动力学和呼吸力学指标,促进患者恢复,改善其血清 CRP、Cor、GLU 水平,且不会增加不良反应的发生。

参考文献

- [1] Liu HZ, Yao TY, Xiang MG, et al. Laparoscopic cholecystectomy plus endoscopic retrograde direct cholangioscopy: an integrated strategy for Mirizzi syndrome [J]. *Endoscopy*, 2025, 57(1): 351-352.
- [2] 周飞人, 黄庆录, 谭新梅, 等. 不同剂量右美托咪定滴鼻联合超声引导下腹横肌平面阻滞用于日间腹腔镜胆囊切除术的效果[J]. *西北药学杂志*, 2025, 40(1): 32-37.
- [3] 屈添平, 严俨, 曹辉. 超声引导下腹横肌平面阻滞对全身麻醉下腹腔镜胆囊切除术患者应激反应及镇痛效果的影响[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(10): 117-121.
- [4] Chen L, Tang J, Tan H. Penechyclidine hydrochloride activates PARK2 and modulates ubiquitination of AIFM1 to rescue renal tubular injury in diabetic kidney disease [J]. *J Pharmacol Sci*, 2025, 157(2): 45-56.
- [5] Zi MA, Yun CX, Ru YH, et al. Effect of intravenous vs. inhaled penechyclidine on respiratory mechanics in patients during one-lung ventilation for thoracoscopic surgery: a prospective, double-blind, randomised controlled trial [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 353-353.
- [6] 孙杰, 胡自廷, 张清学, 等. 盐酸戊乙奎醚联合氯解磷定治疗 ASOPP 患者的疗效及对肾功能、血清 PCT、CHE 和 CRP 水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(6): 1152-1155, 1160.
- [7] 李伟汉. *临床普通外科学* [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2013: 120-123.
- [8] 胡小剑, 党晓平, 郑亮, 等. 美国麻醉医师协会分级在局部麻醉经皮肾镜碎石取石术的上尿路结石患者中的应用评价 [J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(10): 35-38+ 50.
- [9] Sadeghi N, Salari N, Jalali R. Effect of multimedia education on anxiety and pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a Solomon four-group randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 9357-9357.
- [10] 颜君, 于春锐, 孙立新, 等. 盐酸戊乙奎醚对肺叶切除术患者单肺通气时血清炎症因子和气道黏蛋白 MUC5AC 表达的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(9): 837-841.
- [11] 刘洋, 程磊, 刘娜, 等. 盐酸戊乙奎醚对腹腔镜手术患者呼吸功能的影响 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2020, 54(2): 183-187.
- [12] 刘曦楠, 王尚昆, 赵艳春. 右美托咪定联合盐酸戊乙奎醚在腹腔镜手术全身麻醉患者中的应用效果 [J]. *新乡医学院学报*, 2025, 42(1): 62-68.
- [13] 查天宝, 孙登群, 蔡军. 腹腔镜与开腹胆囊切除术对胆石症患者炎症反应及氧化应激的影响 [J]. *安徽医学*, 2023, 44(11): 1359-1361.
- [14] 侯松, 艾正祥, 霍世清. 艾司氯胺酮与硫酸镁用于腹腔镜胆囊切除术对老年患者血流动力学、应激反应及术后镇痛的影响比较 [J]. *中国内镜杂志*, 2025, 31(2): 45-54.
- [15] 邱凯莎, 黎霭云, 徐秀娟. 纳布啡超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术后镇静镇痛及应激反应的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(1): 134-137.

血液透析患者中心静脉置管后发生导管相关性血栓的现状调查及影响因素分析

陈怡莹* 杨佳 李苹

[摘要] **目的** 调查血液透析患者中心静脉置管(CVC)后发生导管相关性血栓(CRT)的现状,并分析其影响因素,为临床制定针对性预防及干预措施提供参考。**方法** 选择2020年1月至2024年12月南京市高淳人民医院收治的血液透析患者408例,根据其CVC后发生CRT情况分为发生CRT组和未发生CRT组,采用Logistic回归分析筛选血液透析患者CVC后发生CRT的危险因素。**结果** 408例血液透析患者CVC后161例(构成比39.46%)发生CRT,247例(构成比60.54%)未发生CRT。发生CRT组和未发生CRT组在不同吸烟史、饮酒史、是否合并高血压、CVC后是否输血、有无生活自理能力、血小板、血红蛋白方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),在不同性别、年龄、是否超重或肥胖、血栓史、是否合并糖尿病、有无心房颤动、置管部位、CVC材质、穿刺有无应用超声、CVC前D二聚体检测结果、C-反应蛋白、白蛋白方面比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,性别“男”、年龄“ ≥ 60 岁”、超重或肥胖、有血栓史、合并糖尿病、有心房颤动是血液透析患者CVC后发生CRT的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血液透析患者CVC后易发生CRT,且性别“男”、年龄“ ≥ 60 岁”、超重或肥胖、有血栓史、合并糖尿病、有心房颤动的血液透析患者CVC后CRT发生风险高,临床应针对高危人群加强监测,并采取个体化预防策略,以降低CRT发生风险。

[关键词] 血液透析;中心静脉置管;导管相关性血栓;危险因素;性别;年龄

Investigation on the current status and influencing factors of catheter-related thrombosis in hemodialysis patients after central venous catheterization

CHEN Yiying*, YANG Jia, LI Ping

(Hemodialysis Department, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 211300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the current situation of catheter-related thrombosis (CRT) in hemodialysis patients after central venous catheterization (CVC), and analyze its influencing factors, so as to provide reference for clinical targeted prevention and intervention measures. **Methods** Between January 2020 and December 2024, 408 hemodialysis patients who seek treatment in our hospital were gathered. Complying with the occurrence of CRT after CVC, they were assigned into the CRT group and the non-CRT group. Logistic regression analysis was used to identify risk factors for CRT in hemodialysis patients with CVC. **Results** Among 408 hemodialysis patients with CVC, 161 (39.46%) developed CRT and 247 (60.54%) did not develop CRT. There was no statistically significant difference between the CRT group and the non-CRT group in terms of smoking history, drinking history, w hypertension, blood transfusion after CVC, and self-care ability, platelet count, and hemoglobin levels ($P>0.05$). There was a statistically significant difference in terms of gender, age, overweight or obesity, history of thrombosis, diabetes, atrial fibrillation, catheterization site, CVC material, use of ultrasound during puncture, D-dimer levels before CVC, C-reactive protein, and albumin levels ($P<0.05$). Logistic regression analysis found that gender of “male”, age of “ ≥ 60 years old”, being overweight or obese, having a history of thrombosis, diabetes, and atrial fibrillation were independent risk factors for CRT after CVC in hemodialysis patients ($P<0.05$). **Conclusion** Hemodialysis patients are prone to CRT after CVC, and those with gender of “male”, age of “ ≥ 60 years old”, overweight or obese, having a history of thrombosis, diabetes,

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK20174)

作者单位:南京市高淳人民医院血液透析室,江苏,南京211300

*通信作者:陈怡莹, E-mail:cy403652745@126.com

or atrial fibrillation are at high risk of CRT after CVC placement. To reduce the risk of CRT, clinical monitoring should be enhanced for high-risk groups and individualized prevention strategies should be implemented.

[KEY WORDS] Hemodialysis; Central venous catheterization; Catheter-related thrombosis; Risk factors; Gender; Age

血液透析也称“人工肾”、“洗肾”，该项技术基于半透膜渗透原理，将患者血液引出体外，送入透析器内，再经过弥散、对流、超滤等实现物质交换，从而完成体外血液净化^[1]。血液透析为终末期肾病患者肾脏替代治疗的有效方法之一^[2]。中心静脉置管(central venous catheterization, CVC)广泛用于临床，兼具操作简单、用途广泛、安全等优势^[3-4]。然而，任何医疗操作都伴随潜在风险，CVC临床应用也不例外。CVC临床应用期间可能出现导管相关并发症，例如感染、出血、血栓等，故临床应重视CVC应用的安全性。其中，导管相关性血栓(catheter-related thrombosis, CRT)比较多见，不妥善处理或引发肺栓塞，危及生命^[5-6]。《急性肺栓塞诊断和治疗指南2025》^[7]认为CVC为急性肺栓塞的易患因素。因此，要警惕血液透析患者CVC后CRT发生。为早期、精准识别血液透析患者CVC后CRT高风险人群，有必要明确其有关危险因素。血液透析患者CVC后CRT的发生受多方面因素影响，具体包括患者自身因素、药物因素、导管因素等^[8-9]。本研究调查了血液透析患者CVC后发生CRT的现状，对其影响因素加以分析，以期更有效防治血液透析患者CVC后CRT，为临床更安全应用CVC提供支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2024年12月南京市高淳人民医院收治的血液透析患者408例，全部留置CVC。本研究经医院伦理委员会批准，患者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集可能与血液透析患者CVC后发生CRT的相关资料，包括性别、年龄、是否超重或肥胖、吸烟史、饮酒史、血栓史、是否合并糖尿病、有无心房颤动、是否合并高血压、CVC后是否输血、有无生活自理能力、置管部位、CVC材质、穿刺有无应用超声、CVC前D二聚体检测结果、血小板、C-反应蛋白、血红蛋白、白蛋白。

1.2.2 分组标准^[10]

408例血液透析患者留置CVC后按CRT发生情况分为发生CRT组和未发生CRT组。依据所获取的彩色多普勒及流速曲线图，CRT诊断标准：①中心静脉导管内、导管壁或血管内探及实性回声；②超声探头加压时静脉管腔无法压瘪或完全压瘪；③彩色多普勒未检测到血流信号；④血流频谱形态期相性减弱或消失。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。服从正态分布

(行Shapiro-Wilk检验)、方差齐性(行Levene's test)的计量资料，采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用独立样本t检验。计数资料用n(%)描述，用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析筛选血液透析患者CVC后发生CRT的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液透析患者CVC后CRT发生情况

408例血液透析患者CVC后161例(构成比39.46%)发生CRT，247例(构成比60.54%)未发生CRT。

2.2 两组一般资料比较

发生CRT组和未发生CRT组在不同吸烟史、饮酒史、是否合并高血压、CVC后是否输血、有无生活自理能力、血小板、血红蛋白方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，在不同性别、年龄、是否超重或肥胖、血栓史、是否合并糖尿病、有无心房颤动、置管部位、CVC材质、穿刺有无应用超声、CVC前D二聚体检测结果、C-反应蛋白、白蛋白方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 血液透析患者CVC后CRT发生的多因素Logistic回归分析

以血液透析患者CVC后是否发生CRT为因变量(发生CRT=1，未发生CRT=0)，以性别、年龄、是否超重或肥胖、血栓史、是否合并糖尿病、有无心房颤动、置管部位、CVC材质、穿刺有无应用超声、CVC前D二聚体检测结果、C-反应蛋白、白蛋白为自变量，Logistic回归分析(向前：LR，进入标准0.05，除去标准0.10)结果显示，性别“男”(OR=1.325, $P=0.033$)、年龄“ ≥ 60 岁”(OR=4.333, $P=0.016$)、超重或肥胖(OR=3.458, $P=0.001$)、有血栓史(OR=5.062, $P=0.001$)、合并糖尿病(OR=4.426, $P=0.011$)、有心房颤动(OR=2.317, $P < 0.001$)是血液透析患者CVC后发生CRT的独立危险因素。见表2。

3 讨论

本研究中，408例血液透析患者CVC后161例(构成比39.46%)发生CRT。高于王道新等^[9]报道CRT发生率7.82%(832/10628)，高于刘斌亮等^[11]报道的CRT发生率6.8%(97/1432)，也高于吴晓琦^[12]报道的8.79%。提示，血液透析患者CVC后易发生CRT。若不能及时发现、妥善处理CRT，很可能造成导管功能不良，影响血液透析实施，降低血液透析质量^[13]。

本研究发现，性别“男”的血液透析患者CVC后CRT发生风险为性别“女”的1.325倍，和章华芬等^[14]观点一致。另有多项研究证实^[15-16]，性别和血栓存在关联，支持本研究

表1 两组一般资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	发生CRT组 (n=161)	未发生CRT组 (n=247)	χ^2/t 值	P值
性别			13.803	<0.001
男	112(69.57)	126(51.01)		
女	49(30.43)	121(48.99)		
年龄			16.942	<0.001
≥60岁	102(63.35)	105(42.51)		
<60岁	59(36.65)	142(57.49)		
是否超重或肥胖			11.222	<0.001
是	65(40.37)	61(24.70)		
否	96(59.63)	186(75.30)		
吸烟史			3.381	0.066
有	72(44.72)	88(35.63)		
无	89(55.28)	159(64.37)		
饮酒史			3.377	0.066
有	46(28.57)	51(20.65)		
无	115(71.43)	196(79.35)		
血栓史			13.105	<0.001
有	81(50.31)	80(32.39)		
无	80(49.69)	167(67.61)		
是否合并糖尿病			9.440	0.002
是	56(34.78)	52(21.05)		
否	105(65.22)	195(78.95)		
有无心房颤动			11.059	0.001
有	40(24.84)	30(12.15)		
无	121(75.16)	217(87.85)		
是否合并高血压			1.020	0.312
是	72(44.72)	98(39.68)		
否	89(55.28)	149(60.32)		
CVC后是否输血			0.641	0.424
是	61(37.89)	84(34.01)		
否	100(62.11)	163(65.99)		
有无生活自理能力			3.600	0.058
有	94(58.39)	167(67.61)		
无	67(41.61)	80(32.39)		
置管部位			5.360	0.021
颈内静脉	110(68.32)	194(78.54)		
股静脉	51(31.68)	53(21.46)		
CVC材质			5.579	0.018
硅胶	80(49.69)	152(61.54)		
聚苯乙烯	81(50.31)	95(38.46)		
穿刺有无应用超声			6.159	0.013
有	108(67.08)	193(78.14)		
无	53(32.92)	54(21.86)		
CVC前D二聚体检测结果			5.378	0.020
<0.5 mg/L	77(47.83)	147(59.51)		
≥0.5 mg/L	84(52.17)	100(40.49)		
血小板($\times 10^9/L$)	214.93±22.34	218.87±23.16	1.703	0.089
C-反应蛋白(mg/L)	9.82±2.41	8.71±2.23	4.759	<0.001
血红蛋白(g/L)	100.48±10.82	102.47±10.68	1.830	0.068
白蛋白(g/L)	37.21±3.73	38.17±3.84	2.496	0.013

获结论。分析原因可能是,男性普遍嗜酒、吸烟、作息不规律等,而这些因素很可能损伤血管内皮细胞,且易造成血液流变学异常,使CRT发生风险增大。

国外一项研究表明^[17],年龄和CRT发生有关。年龄“≥60岁”的血液透析患者,因血管异常,例如血管老化、弹性变差、脆性变大,此种情况下将改变血管内皮促凝物质,随促凝物质增多,血液呈高凝状态;同时,年龄“≥60岁”者普遍伴多种基础性疾病,潜在致栓因素复杂、多样,故血液透析患者CVC后CRT发生风险高。

谭武玉等^[18]认为,肥胖和乳腺癌患者CRT发生有关。超重或肥胖者体内脂肪过量堆积,体内脂肪细胞较多,脂肪因子、细胞因子异常分泌,很可能干扰糖脂代谢,以及影响凝血系统,血液黏度增加,更易呈高凝状态,导致超重或肥胖血液透析患者CVC后更易发生CRT。

本研究发现,与无血栓史者相较,有血栓史血液透析患者CVC后CRT发生风险更高。刘洋等^[19]研究表明,血栓史为老年肿瘤化疗患者居家期间经外周静脉置入中心静脉导管相关性血栓形成的独立危险因素之一,与本研究所获结论一致。

合并糖尿病的血液透析患者体内长期处于高血糖状态,受高血糖状态影响,缩血管物质生成变多,舒血管物质的合成变少,此种情况下很可能致使血管过度收缩^[20]。且此类患者易发生糖尿病肾脏疾病,多种因素综合影响,致微循环瘀滞,以及造成局部组织缺氧,从而影响血液透析患者CVC后CRT发生。

心房颤动可破坏生理止血机制,进而血栓形成风险增大^[21-22]。有心房颤动会损害内皮,破坏内皮细胞功能,使血流动力学异常、血液流变学异常,这些因素共同作用,可能造成血液凝固异常,从而增大血液透析患者CVC后CRT发生风险。

早期诊断CRT同时积极采取科学的防治措施很关键,可从CVC前后都要对血液透析患者开展健康教育、规范CVC维护等方面实施干预。此外,有研究^[23-24]证实,科学运动在防治血液透析患者CVC后发生CRT方面显示出积极意义。

综上所述,血液透析患者CVC后易发生CRT,且性别“男”、年龄“≥60岁”、超重或肥胖、有血栓史、合并糖尿病、有心房颤动的血液透析患者CVC后CRT发生风险高。

参考文献

- [1] Iguidbashian J, Imran R, Yi JA. Maintenance and Salvage of Hemodialysis Access[J]. Surg Clin North Am, 2023, 103(4): 685-701.
- [2] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)[J]. 中国血液净化, 2019, 18(6): 365-381.
- [3] Wang Y, Sun X. Reevaluation of lock solutions for Central venous catheters in hemodialysis: a narrative review [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1501-1518.

表2 血液透析患者CVC后CRT发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	分类	赋值	β 值	S.E值	Wals值	OR值	95% CI		P值
							下限	上限	
性别	女	0				1.000			0.033
	男	1	0.281	0.132	4.545	1.325	1.023	1.716	
年龄	<60岁	0				1.000			0.016
	≥60岁	1	1.466	0.608	5.816	4.333	1.316	14.267	
是否超重或肥胖	否	0				1.000			0.001
	是	1	1.241	0.366	11.491	3.458	1.688	7.085	
血栓史	无	0				1.000			0.001
	有	1	1.622	0.489	10.999	5.062	1.941	13.200	
是否合并糖尿病	否	0				1.000			0.011
	是	1	1.487	0.586	6.443	4.426	1.403	13.958	
有无心房颤动	无	0				1.000			<0.001
	有	1	0.840	0.222	14.326	2.317	1.500	3.580	
置管部位	颈内静脉	0				1.000			0.054
	股静脉	1	0.343	0.178	3.711	1.409	0.994	1.997	
CVC材质	硅胶	0				1.000			0.083
	聚苯乙烯	1	0.701	0.405	2.997	2.016	0.911	4.459	
穿刺有无应用超声	有	0				1.000			0.067
	无	1	0.685	0.374	3.356	1.984	0.953	4.129	
CVC前D二聚体检测结果	<0.5 mg/L	0				1.000			0.074
	≥0.5 mg/L	1	0.917	0.513	3.199	2.503	0.916	6.841	

[4] 亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组. 重症患者中心静脉导管管理中国专家共识(2022版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3):313-322.

[5] Laguna JC, Cooksley T, Ahn S, et al. Catheter-related thrombosis (CRT) in patients with solid tumors: a narrative review and clinical guidance for daily care[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(10):8577-8588.

[6] 林洪丽. 中心静脉导管血栓的防治[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2024, 33(3):239-240.

[7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性肺栓塞诊断和治疗指南 2025[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(6):587-619.

[8] Cutuli SL, Dell'Anna AM, Carelli S, et al. Catheter-related thrombosis in critically ill patients: a clinical problem or just a matter of definition? [J]. Intensive Care Med, 2023, 49(7): 878-879.

[9] 王道新, 刘楠, 师泽元, 等. 癌症患者中心静脉导管相关性血栓现状及危险因素 meta 分析[J]. 职业与健康, 2023, 39(21):3004-3010.

[10] 王宁, 郭振江, 张媛媛, 等. 危重症患者中心静脉导管相关性血栓危险因素分析及列线图预测模型的建立[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(9):1047-1051.

[11] 刘斌亮, 谢俊英, 王延凤, 等. 乳腺癌患者中心静脉置管导管相关性血栓的发生情况及其影响因素[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(8):838-842.

[12] 吴晓琦. PICC 导管相关性血栓预测模型的构建与验证: 一项多中心研究[D]. 山东: 山东大学, 2024.

[13] 张育荣, 范善民, 桑蝶, 等. 乳腺癌患者导管相关性血栓的发生率及特征分析[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(8):940-943.

[14] 章华芬, 陈辉, 张鑫, 等. 人工肝股静脉置管导管相关性血栓的影响因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(3): 213-217.

[15] 赵英妹, 张珏, 黄燕. 年龄和性别对健康人群血栓弹力图参数的影响[J]. 检验医学, 2019, 34(10):881-884.

[16] 颜新艳, 陈云荣. 住院患者静脉血栓栓塞症发病率及相关危险因素分析[J]. 血栓与止血学, 2024, 30(4):181-189.

[17] Chen Y, Li W, Bai H, et al. Characteristic CT angiography findings and clinical value of catheter-related central venous thrombosis in hemodialysis patients with end-stage renal disease[J]. Acta Radiol, 2023, 64(6):2211-2216.

[18] 谭武玉, 容丽华, 王慧玲, 等. 乳腺癌患者导管相关性血栓发生情况及其影响因素分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2025, 11(3):408-412.

[19] 刘洋, 李响, 王冰洁, 等. 基于 Logistic 和决策树模型探讨老年肿瘤化疗患者居家期间 PICC 相关性血栓形成的影响因素[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(21):4078-4081.

[20] 罗君, 黎洪群, 刘燕, 等. 经外周静脉置入中心静脉导管相关性静脉血栓相关的预测模型研究[J]. 罕见疾病杂志, 2024, 31(12):135-137.

[21] 霍家敏, 李学文. 心房颤动患者血栓形成机制的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(12):945-948.

[22] 李金铁, 梁桂珍, 王世荣, 等. 心房颤动患者左心房血清炎症因子和血管内皮损伤标志物水平变化与血栓的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(32):4018-4022.

[23] 蒋庆娟, 文萃, 应燕萍, 等. 有氧运动预防大鼠导管相关性血栓[J]. 现代预防医学, 2021, 48(4):714-718.

[24] 文萃, 应燕萍. 抗阻运动预防导管相关性血栓的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(5):613-617.

人工气胸辅助胸腔镜食管癌根治术在食管癌患者术后的应用价值

李玉坤 苏婉如 李暉 刘世伟*

[摘要] **目的** 探究人工气胸辅助胸腔镜食管癌根治术对食管癌患者的应用效果。**方法** 选取2019年5月至2020年5月于邢台医学高等专科学校第一附属医院胸外科就诊且行人工气胸辅助胸腔镜手术的食管癌患者66例随机分为对照组及研究组各33例,其中对照组采用开放食管癌根治术进行治疗,观察组在对照组基础上采用人工气胸辅助胸腔镜食管癌根治术进行治疗。于术后7d比较两组患者胃肠功能恢复时间,于术前及术后7d比较两组患者胃肠神经递质水平。于术前、术后1d、3d及5d测定两组患者炎症因子。于术前及术后2个月评估两组患者血清癌症标志物,并于术后随访3年评估其生存情况。**结果** 术后7d,两组患者胃肠功能恢复时间及胃肠神经递质水平组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后2个月,研究组血清癌症标志物均低于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后1d、3d、5d炎症因子水平均高于术前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。研究组第2年、第3年生存率均高于同期对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术可明显减轻食管癌患者炎症反应程度且对患者胃肠功能影响较小,治疗效果良好。

[关键词] 人工气胸辅助胸腔镜;食管癌根治术;食管癌;胃肠功能;炎症因子

The Application value of artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic radical esophagectomy in postoperative patients with esophageal cancer

LI Yukun, SU Wanru, LI Wei, LIU Shiwei*

(Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China, 054001)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application effect of artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic radical resection of esophageal cancer on patients with esophageal cancer. **Methods** 66 patients with esophageal cancer who underwent artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic surgery in the Department of Thoracic Surgery at the First Affiliated Hospital of Xingtai Medical College were selected from May 2019 to May 2020. They were then randomized into a control group and a study group, with 33 cases in each group. The control group underwent open radical resection of esophageal cancer, while the study group received artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic radical resection of esophageal cancer in addition to the procedures performed on the control group. The recovery time of gastrointestinal function at 7 days after surgery, levels of gastrointestinal neurotransmitters before surgery, and at 7 days after surgery were compared. Inflammatory factors were measured before surgery and at 1 day, 3 days and 5 days after surgery. Serum cancer markers were evaluated in both groups before surgery and at 2 months after surgery. Survival rates were evaluated at the 3-year follow-up after surgery. **Results** There were no statistical differences in the recovery time of gastrointestinal function and levels of gastrointestinal neurotransmitters between the two groups at 7 days after surgery ($P>0.05$). At 2 months after surgery, the serum cancer markers in the study group were lower compared to the control group ($P<0.05$). The levels of inflammatory factors in the study group at 1, 3 and 5 days after surgery were lower than those in the control group ($P<0.05$). The 2-year and 3-year survival rates were higher in the study group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic radical resec-

基金项目:河北省卫生健康委员会(20220223)

作者单位:邢台医学高等专科学校第一附属医院胸外科,河北,邢台 054001

*通信作者:刘世伟, E-mail:xtliushiwei@163.com

tion of esophageal cancer can significantly reduce the inflammatory response in patients with esophageal cancer. This procedure has minimal impact on gastrointestinal function and has shown it to be highly effective in treating the condition.

[KEY WORDS] Artificial pneumothorax-assisted thoracoscopic; Radical resection of esophageal cancer; Esophageal cancer; Gastrointestinal function; Inflammatory factors

食管癌又名食道癌,多发生于食管上皮^[1]。有关研究表明^[2],2020年全球新发癌症病例数1 929万例,癌症死亡病例996万例,其中食管癌新发病例高达60万,死亡病例高达54万,发病率及死亡率分别位居第八及第六位。临床常表现为吞咽困难,哽噎感,胸骨后异物感,且伴随体重下降、严重消瘦等症状^[3]。目前,临床治疗早中期食管癌多以手术为主。然而传统开胸手术具有创伤大、耗时长,且易造成肺泡受损,引发炎症反应。近年来,人工气胸辅助胸腔镜食管癌根治术飞速发展,该术式基于微创技术产生,具有创伤小,术后疼痛轻、术后恢复快等优点且易操作^[4],但术后对患者胃肠功能及炎症反应的影响程度鲜为人知^[5],故本文探究该术式对食管癌患者的应用效果,现作总结如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年5月至2020年5月于邢台医学高等专科学校第一附属医院胸外科就诊且行人工气胸辅助胸腔镜手术的食管癌患者66例,并采用奇偶数分组方式分为对照组及研究组各33例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

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

指标	研究组($n=33$)	对照组($n=33$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别				
男	22(66.67)	24(72.73)	0.287	0.592
女	11(33.33)	9(27.27)		
年龄(岁)	45.52±3.29	46.55±4.53	1.057	0.295
食管癌分型				
鳞癌	32(96.96)	30(90.90)	1.024	0.306
腺癌	1(3.03)	2(6.06)		
其他	0(0.00)	1(3.03)		
BMI(kg/m^2)	22.35±3.16	22.63±3.08	0.365	0.717
基础疾病				
高血压	16(48.48)	18(54.54)	0.314	0.575
糖尿病	17(51.51)	15(45.45)	0.134	0.714
二者皆有	6(18.18)	5(15.15)	0.078	0.780
吸烟史	15(45.45)	13(39.39)	0.248	0.618
家族肿瘤史	8(24.24)	10(30.30)	0.306	0.580
肺功能				
肺活量(L)	3478.19±320.36	3465.28±337.42	0.159	0.874
第一秒用力呼气量(L)	1.76±0.32	1.79±0.29	0.399	0.691
最大通气量(L)	93.19±9.82	93.25±9.73	0.025	0.980
临床分期				
I期	12(36.36)	10(30.30)	0.273	0.602
II期	21(63.64)	23(69.70)		

纳入标准:①经病理学诊断确诊且符合《食管癌诊疗规范》^[6]中食管癌相关诊断标准;②无胸腔镜食管癌根治术及人工气胸禁忌症者^[7];③食管癌分期为I~II期^[8];④重要器官功能正常;⑤患者及家属均对本研究内容及方向知情,并签署《知情同意书》。排除标准:①合并其他恶性肿瘤患者;②影像学结果显示肿瘤浸润或发生远处转移者;③胸膜严重粘连者;④合并自身免疫性疾病、肝炎等可能引起炎症因子升高的疾病。本研究经邢台医学高等专科学校第一附属医院伦理学委员会审批通过。

1.2 治疗方法

对照组采取开放食管癌根治术。实施全麻后,经右外侧第五肋间行切口。随后分别向其中置入不同型号套管针,连接 CO_2 气腹机。然后剥离皮下组织及各层胸壁肌,探查肿瘤位置并切除肿瘤病灶,并对奇静脉进行结扎并切断,最后清扫膈突下、上下纵隔以及食管旁淋巴结,常规关胸后将患者改为平卧位,于腹部正中心做切口并游离全胃,保留胃网膜右动脉及血管弓,清扫贲门淋巴结以及胃左动脉,制作管状胃,经左颈部作切口并将胃提至胸腔处,实施胸食管胃吻合。

研究组采取人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术。将患者固定于托手架,使手术床前倾。于腋中线第七肋间选取胸腔镜镜孔。随后分别向其中置入不同型号套管针,连接 CO_2 气腹机进行低速充气,并让右肺完全塌陷,充分显露后纵隔。于腹部正中心做切口并使用超声刀游离全胃,保留胃网膜右动脉及血管弓,清扫贲门淋巴结以及胃左动脉,制作管状胃,经左颈部作切口并将胃提至胸腔处,实施胸食管胃吻合。两组患者人工气腹均持续胸腔食管游离及淋巴结清扫全过程。

1.3 观察指标

①于术后7d比较两组患者术后首次进食时间、肠鸣音首次恢复时间、肛门首次排便时间等胃肠功能恢复时间;②于术前及术后7d清晨抽取两组患者空腹静脉血3mL,离心分离血清,经酶联免疫吸附法测定其血清乙酰胆碱酯酶(AChE)、P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮合酶(NOS)等胃肠神经递质水平。试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。③于术前及术后2个月清晨抽取两组患者静脉血3mL,离心分离血清,经化学发光法测其糖类抗原50(CA50)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)等血清癌症标志物。④于术前、术后1d,3d及5d清晨抽取两组患者外周静脉血3mL,经全自动生化分析仪(BS-350S,迈瑞医疗器械有限公司)测定其白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子水平。

(5)于术后随访3年评估其生存情况。

1.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 进行生存曲线绘制,采用 SPSS 25.0 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,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胃肠功能恢复时间比较

研究组与对照组胃肠功能恢复时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患者胃肠功能恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	首次进食时间/d	肠鸣音首次恢复时间/h	肛门首次排便时间/h
研究组	33	5.29±0.30	46.29±7.17	77.13±10.58
对照组	33	5.43±0.34	48.10±6.04	75.62±12.39
<i>t</i> 值		1.774	1.109	0.532
<i>P</i> 值		0.081	0.272	0.596

2.2 两组患者胃肠神经递质水平比较

术后7 d,两组患者胃肠神经递质水平组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组患者血清癌症标志物比较

术后2个月,研究组血清癌症标志物均明显低于同期对照组,差异有统计性意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

术后1 d、3 d、5 d,研究组各炎症因子水平均明显低于同期对照组($P < 0.05$)。见表5。

表4 血清癌症标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	研究组(<i>n</i> =33)	对照组(<i>n</i> =33)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CA50(U/mL)	术前	30.56±3.32	30.61±4.12	0.054	0.957
	术后2个月	10.29±1.11 ^a	11.12±1.19 ^a	2.942	0.005
SCC(ng/mL)	术前	3.86±0.53	3.93±0.52	0.542	0.590
	术后2个月	0.58±0.07 ^a	0.65±0.09 ^a	3.527	0.001
CEA(ng/mL)	术前	10.10±0.98	9.98±0.92	0.513	0.610
	术后2个月	3.94±0.33 ^a	4.23±0.41 ^a	3.165	0.002

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	研究组(<i>n</i> =33)	对照组(<i>n</i> =33)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6(pg/mL)	术前	19.26±2.80	19.35±2.39	0.140	0.888
	术后1 d	227.36±33.18 ^a	253.26±43.63 ^a	2.714	0.009
	术后3 d	108.43±12.08 ^a	119.81±16.15 ^a	3.246	0.002
	术后5 d	53.20±4.19 ^a	57.28±5.36 ^a	3.445	0.001
	hs-CRP(mg/mL)	术前	6.54±0.79	6.48±0.88	0.291
hs-CRP(mg/mL)	术后1 d	32.36±3.58 ^a	35.63±5.80 ^a	2.756	0.008
	术后3 d	24.39±3.23 ^a	28.68±4.06 ^a	4.750	0.000
	术后5 d	12.85±1.19 ^a	14.53±1.36 ^a	5.340	0.000
	TNF-α(pg/mL)	术前	11.17±1.34	10.98±1.42	0.559
TNF-α(pg/mL)	术后1 d	33.34±4.57 ^a	35.67±4.39 ^a	2.112	0.039
	术后3 d	23.10±3.06 ^a	25.35±3.72 ^a	2.683	0.009
	术后5 d	19.16±1.10 ^a	23.49±3.13 ^a	7.497	0.000

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组患者胃肠神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	研究组(<i>n</i> =33)	对照组(<i>n</i> =33)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
AChE/(ng/L)	术前	63.72±4.29	62.92±3.82	0.800	0.427
	术后7 d	61.03±4.65 ^a	60.13±3.23 ^a	0.913	0.365
SP/(ng/L)	术前	101.69±17.88	102.42±16.99	0.170	0.866
	术后7 d	95.83±10.79 ^a	96.12±14.26 ^a	0.185	0.854
VIP/(ng/L)	术前	12.93±1.06	12.98±1.19	0.180	0.858
	术后7 d	12.22±1.45 ^a	11.84±1.28 ^a	1.129	0.263
NOS(U/mL)	术前	20.78±2.85	20.36±3.17	0.566	0.573
	术后7 d	18.42±2.06 ^a	17.47±2.19 ^a	1.815	0.074

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者生存情况比较

研究组第2年、第3年生存率分别为85.35%、63.45%均明显高于同期对照组的74.42%、47.89%($P < 0.05$)。见图1。

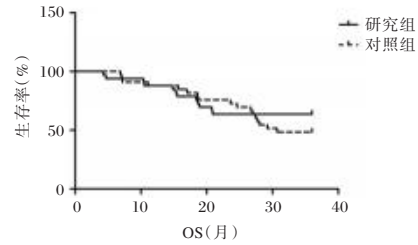


图1 两组患者生存率比较

3 讨论

食管癌是常见消化道癌肿,为全球第八大常见癌症^[9]。该病早期通常无明显症状,部分患者可能在吞咽食物时伴有哽噎感,而中晚期患者通常典型症状为进行性吞咽困难。相关研究表明,我国每年食管癌新发病例占全世界的

53%^[10],严重威胁人类健康。目前,手术治疗是治疗食管癌的首选方法^[11]。人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术能够减少患者术中出血量,且对机体组织创伤较小,缩短患者恢复期^[12]。

ACHe能够促进胃肠蠕动。SP能够直接作用于胃肠道,刺激胃酸及蛋白酶分泌,同时还能够诱导快波释放以促进胃肠平滑肌收缩。VIP有利于胃肠黏膜-黏液屏障的形成和修复。NOS活性可影响胃肠运动及胃排空。本研究表明,术后7d,研究组患者胃肠功能恢复情况及胃肠神经递质水平略优于对照组,表明人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术对食管癌患者胃肠功能影响较小,究其原因可能为研究组患者术后首次进食稍早,这促进机体分泌更多的胃肠激素,从而加速患者胃肠功能恢复,其次本研究在术后对患者采用少食多餐、清淡饮食等方式进行管理,使得患者在不影响患者病情的情况下,保持营养均衡,而当营养物质到达胃肠道时,激活胃肠道内分泌系统,故对胃肠道激素合成及释放起着促进作用,使得消化器官血流更为丰富,进而促进胃肠道功能恢复。此外,在手术实施过程中采用CO₂人工气腹,可为手术提供足够的空间及视野,避免意外损伤周围脏器及组织,同时在手术操作过程中将胃网膜右动脉及血管弓保留,进而仍旧保持血供,从而对患者术后胃肠功能影响较小。有关研究表明^[13],在伴有食管癌等胃肠恶性肿瘤的患者中,CA50水平通常升高。有研究报道^[14],SCC在晚期食管癌患者中阳性率可达90%。CEA浓度升高提示消化道恶性肿瘤可能性较大^[15]。本研究结果显示,术后2个月,研究组血清癌症标志物水平明显低于同期对照组,表明人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术对食管癌的治疗效果较优,可有效降低血清癌症标志物水平,原因可能为人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术视野较为开阔,能够发现较小的病变并进行精准操作,且能够精准进行淋巴结清扫,有效清除癌组织,因此使得患者血清癌症标志物降低。

炎症反应是机体损伤的主要表现之一,在组织损伤情况下使得炎症因子可急剧升高,加重炎症反应程度。本研究发现,术后1d,3d,5d研究组IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平明显低于同期对照组,表明与开放食管癌根治术相比,人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术对食管癌患者产生的炎症反应相对较轻,分析原因可能为人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术保留前锯肌,从膈肌的右侧小切口开胸入路,使膈肌完整性得到较好保存,对机体肌肉组织损伤较小,进而使得炎症反应相对较轻。本研究还指出,研究组随访2年、3年的总生存率明显高于对照组,猜测原因可能为人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术对食管癌患者机体创伤较小,利于患者身体恢复,使其机体抵抗力较强,故使得患者生存率较高。

由上可知,人工气胸辅助胸腔镜手术能够有效降低食管癌患者血清癌症标志物水平,减轻炎症反应,且对患者胃肠

功能恢复无显著影响。目前,人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术为临床较新的手术方式,其注意事项较多,研究内容易遗漏且研究结果不完善。本文在参考既往研究的同时,加深人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术对患者积极影响的分析,为临床实践提供参考。

参考文献

- [1] Mashimo H, Gordon SR, Singh SK. Advanced endoscopic imaging for detecting and guiding therapy of early neoplasias of the esophagus[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 14(1):61-76.
- [2] 肿瘤医学论坛.2020年全球癌症最新数据解读[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(3):301.
- [3] 朱妍,郑欢欢,刘松,等.新型双层探测器光谱CT单能级图像诊断食管癌的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(3):303-308.
- [4] Sun YL, Sun L, Li TK, et al. [Efficacy of two-lung ventilation with different tidal volume assisted by CO₂ pneumothorax for airway management in patients undergoing radical resection of esophageal cancer using combined laparoscopic and thoracoscopic approach][J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2021, 101(35):2787-2791.
- [5] 孙清超,程虎,宗亮,等.双肺通气联合CO₂气胸对胸腹腔镜食管癌根治术患者血气分析及血流动力学的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(1):67-70.
- [6] 国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(2):50-86.
- [7] 殷优宏,戎国祥,张帆.胸腹腔镜食管癌根治术人工气胸的应用效果分析[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2024, 29(8):579-583.
- [8] 王留江.全胸腔镜与传统食管癌根治术治疗I、II期食管癌效果比较[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(15):93-94.
- [9] Bollschweiler E, Plum P, Mönig SP, et al. Current and future treatment options for esophageal cancer in the elderly[J]. *Exp Opin Pharm*, 2017, 18(10):1001-1010.
- [10] 郭彬彬,王可兵,王伟,等.“芪黄煎剂”对食管癌患者术后胃肠功能障碍的干预作用研究——附30例临床资料[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(6):40-43.
- [11] Schmidt T, Babic B, Bruns CJ, et al. [Surgical treatment of esophageal cancer -New technologies, modern concepts][J]. *Chirurg*, 2021, 92(12):1100-1106.
- [12] 张颖涛,任候奴,周文.人工气胸辅助胸腔镜下食管癌根治术的临床应用[J]. *肿瘤研究与临床*, 2016, 28(9):625-628.
- [13] 张锦根. CA50、CA125、CA19-9在胃、食道癌诊断中的意义[J]. *河北医学*, 2003, 9(9):812-814.
- [14] 王会平,郜赵伟,陈曦,等.食管癌患者肿瘤异常蛋白与传统肿瘤标志物的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2023, 52(14):2138-2142.
- [15] 李玮浩,温丰标,崔广晖.血浆微小RNAmiR-148b联合CEA与MMP-1对食管癌的诊断价值研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(2):243-247.

1例中间链球菌和嗜蚀艾肯菌致儿童脑脓肿的临床分析

章国平* 张翀 李永欢 邢乐康

[摘要] **目的** 总结1例中间链球菌合并嗜蚀艾肯菌感染致儿童脑脓肿诊疗过程,提高临床对相关病原菌的认识并探讨宏基因组二代测序技术(mNGS)在中枢神经系统感染中应用价值。**方法** 选取2023年9月甘肃省妇幼保健院儿科收治的1例由中间链球菌和嗜蚀艾肯菌感染致脑脓肿的临床病例资料,检测其外周血感染指标、脑脊液常规和生化并利用细菌培养和脑脊液 mNGS 进行病原学检测,结合患者病情变化、临床治疗和预后,讨论 mNGS 在罕见、危重的神经系统感染中病原学诊断意义。**结果** 患儿发热、头痛伴脑膜刺激征阳性,白细胞计数(WBC) $28.13 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 92.2%、降钙素原(PCT) 0.79 ng/mL 和 C 反应蛋白(CRP) 26.64 mg/L,脑脊液黄色浑浊,压力升高,培养检出中间链球菌,除对红霉素、克林霉素和四环素耐药外,头孢类、青霉素类、万古霉素和利奈唑胺均敏感。动态监测感染指标呈降低趋势,脑脊液由黄色浑浊逐渐变为淡黄色透明,蛋白定性由阳转阴,细胞数逐渐降低。脑脊液蛋白、葡萄糖、氯化物、免疫球蛋白均不断降低。mNGS 检测检出中间链球菌,序列数 630 651,基因组覆盖率 82.30%;嗜蚀艾肯菌,序列数 73 336,基因组覆盖率 51.45%,未检出耐药基因。**结论** 中间链球菌合并嗜蚀艾肯菌感染致脑脓肿是一种罕见病例。与传统培养法相比,脑脊液 mNGS 技术可以及早明确责任病原体,为临床诊疗提供快速可靠的依据,改善预后。

[关键词] 脑脊液; 中间链球菌; 嗜蚀艾肯菌; 脑脓肿; mNGS

Clinical analysis of a pediatric brain abscess caused by *Streptococcus intermedius* and *Eikenella corrodens*

ZHANG Guoping*, ZHANG Chong, LI Yonghuan, XING Lekang

[Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital (Gansu Province Central Hospital), Lanzhou, Gansu, China, 730050]

[ABSTRACT] **Objective** To summarize the diagnosis and treatment of a child brain abscess caused by *Streptococcus intermedius* and *Eikenella corrodens*, and improve the clinical understanding of related pathogens., and explore the application value of metagenomics next-generation sequencing (mNGS) technology in central nervous system infection. **Methods** The clinical data of a brain abscess caused by *Streptococcus intermedius* and *Eikenella corrodens* infection admitted to the Pediatric Department at Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital in September 2023 were selected. The indicators of peripheral blood infection, routine and biochemistry of cerebrospinal fluid were detected. Bacterial culture and cerebrospinal fluid mNGS were used for etiological detection. The etiological diagnostic significance of mNGS in rare and critical nervous system infections was discussed in combination with changes in the patients' conditions, clinical treatment and prognosis. **Results** The child had a fever and headache with positive signs of meningeal irritation. The white blood cell count (WBC) was $28.13 \times 10^9/L$, the percentage of neutrophils was 92.2%, the procalcitonin (PCT) was 0.79 ng/mL and the C-reactive protein (CRP) was 26.64 mg/L. The cerebrospinal fluid was yellow and cloudy, and the pressure increased. In addition to resistance to erythromycin, clindamycin and tetracycline, it was susceptible to cephalosporins, penicillins, vancomycin and linezolid. The dynamic monitoring index of infection showed a decreasing trend, the cerebrospinal fluid gradually changed from yellow turbidity to light yellow transparent, the protein quality changed from positive to negative, and the cell number gradually decreased. Cerebrospinal fluid protein, glucose, chloride, and immunoglobulin levels are constantly reduced. MNGS detection identified *Streptococcus intermedius*, with a sequence number of 630, 651 and a genome coverage rate of 82.30%, and *Erectile Aiken* bacteria, sequence number 73, 336, genome coverage 51.45%, with no resistance

基金项目:甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSQN2022-09)

作者单位:甘肃省妇幼保健院(甘肃省中心医院)临床检验中心,甘肃,兰州 730050

*通信作者:章国平, E-mail:275452990@qq.com

genes detected. **Conclusion** Brain abscess caused by the co-infection of *Streptococcus intermedius* and *Eikenella corrodens* is a rare occurrence. Using mNGS to detect the etiology of cerebrospinal fluid is more effective than traditional culture in identifying the responsible pathogen early. This method provides a rapid and reliable basis for clinical diagnosis and treatment and ultimately improving the prognosis of the patient.

[KEY WORDS] Cerebrospinal fluid; *Streptococcus intermedius*; *Eikenella corrodens*; Brain abscess; mNGS

脑脓肿是因化脓性细菌、真菌、寄生虫等侵入脑实质后致炎症反应及脓腔形成的一类严重中枢神经系统感染性疾病^[1]。可发生于任何年龄,儿童期脑脓肿发生一般有特定危险因素(如先天性心脏病、中耳炎等)参与,且发病率、死亡率、致残率均较高^[2]。通常临床对感染性疾病诊断,需要病原学检测依据,传统细菌培养时效性差、灵敏度低,宏基因组二代测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)能够非靶向快速检测样本中病原体核酸序列,在中枢神经系统感染诊断中具有很大优势。本文回顾性分析一例中间链球菌和嗜蚀艾肯菌感染引起的脑脓肿病例特征、实验室检查、临床诊治和脑脊液 mNGS 在疾病诊断中的应用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 9 月甘肃省妇幼保健院儿科收治的 1 例由中间链球菌和嗜蚀艾肯菌感染致脑脓肿的临床病例。患儿男,13 岁,入院前 4 天无明显诱因发热伴头痛呕吐,既往先心病、右肢偏瘫病史,病情复杂,当地医院建议转上级医疗机构就诊,于 2023 年 9 月 1 日转入本院儿科急诊以“发热原因待查”收住儿科病区治疗。体温 37.7℃,脉搏 93 次/分,呼吸 33 次/分,血压 99/66 mmHg。神志清楚,精神欠佳,无贫血貌。全身皮肤粘膜略苍白,无黄染、皮疹及出血点,全身浅表淋巴结未触及肿大。咽无充血,呼吸音粗,无干湿啰音。心音有力,节律整齐,听诊无病理性杂音。右侧肌张力减退(肌力 3 级),左侧正常(肌力 4 级),双侧生理反射存在,脑膜刺激征阳性,右侧 Babinski 征阳性,头部 MRI 检查显示:右侧颞叶占位,考虑感染性病变伴脓肿形成、右侧侧脑室管膜炎。本研究已申请免除患者家属知情同意并通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

EDTA 抗凝管、促凝真空管各采集患儿外周血 2~3 mL 行血常规和生化检测;无菌腰椎穿刺技术抽取脑脊液 3~5 mL 进行相关检测。

1.2.2 实验室常规检测

采用帝迈 DM-79X 血液免疫分析仪行血常规检测;罗氏全自动生化分析仪 Cobas801 检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(罗氏诊断,批号 71491101,规格 500 测试)、降钙素原(procalcitonin, PCT)(中元汇吉,批号 231001,规格 R1:45 mL×2/R2:15 mL×2)和脑脊液生化;Sysmex XN-550 血液分析仪检测脑脊液常规。

1.2.3 病原学检测

1.2.3.1 脑脊液涂片 脑脊液经离心后取沉淀涂片,干燥后行革兰染色镜检。

1.2.3.2 细菌培养 脑脊液、血培养是将 1~2 mL 脑脊液和全血分别注入血培养瓶(BACT/ALERT PF Plus),轻轻颠倒混匀,送至实验室置于血培养仪(BACT/ALERT VIRTUO)进行增菌培养。全自动鉴定药敏分析仪(法国梅里埃)进行菌种鉴定、药敏试验,相关标准参考 M100-S28^[3]。

1.2.3.3 脑脊液 mNGS 留取脑脊液第 2 管(1~2 mL)于专用套管,及时冷藏送至检验科,离心富集取沉淀,经破壁仪进行样本破碎,核酸提取、质检后建立文库,基于 GENETRON S2000 测序平台进行高通量测序。将实验背景菌和低质量序列过滤后的高质量测序数据与数据库进行比对分析,获得病原体核酸序列的数量、基因组覆盖度和种属相对丰度(相关耗材和试剂购自天津金匙)。

1.3 主要治疗经过

入院后完善相关检查,心脏彩超显示全心增大,右室壁增厚、心内结构异常,室间隔缺损伴有单一动脉干瓣膜反流。胸片见双肺血管纹理增重,心影明显增大。感染指标升高,结合影像学检查考虑细菌性感染并脑脓肿形成,脑脊液压力和蛋白升高,糖和氯化物明显降低,符合细菌感染表现。联合美罗培南+万古霉素抗感染、脱水降颅压等治疗;脑脊液和血培养结果均为中间链球菌,mNGS 检测明确病原为中间链球菌和嗜蚀艾肯菌。由于患儿有先心病等基础疾病,耐受力差,无法进行手术治疗,部分炎症因子呈上升趋势,分别于 9 日、11 日和 13 日行鞘内注射美罗培南治疗后血液感染指标逐步降低,脑脊液检测结果趋于正常,仅轻微头部不适,体温正常。家属要求转当地医院继续保守治疗,两个月后随访恢复良好,颅内感染症状已消失。

2 结果

2.1 外周血感染指标检测

入院当天白细胞计数(White blood cell count, WBC)为 $28.13 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比为 92.2%,PCT 为 0.79 ng/mL 及 CRP 为 26.64 mg/L,9 月 4 日、8 日、11 日、13 日、16 日、19 日以上指标呈降低趋势。见表 1。

2.2 脑脊液相关检测

腰椎穿刺见黄色浑浊脑脊液,压力 320 mmH₂O,相关检测结果如下。

2.2.1 脑脊液涂片

镜检见 1 条革兰阴性杆菌并伴大量白细胞。

表1 外周血感染指标检测结果

日期	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 百分比(%)
9月1日	0.79	26.64	28.13	92.20
9月4日	0.54	65.44	22.79	84.20
9月8日	0.35	28.49	16.24	84.40
9月11日	0.24	13.20	14.51	78.00
9月13日	0.25	7.81	10.64	84.00
9月16日	0.26	3.96	10.44	80.00
9月19日	0.22	<10	9.61	68.40

注: PCT参考范围(0~0.50)ng/mL; CRP参考范围(0~10)mg/L; WBC参考范围(4.30~11.3) $\times 10^9/L$; 中性粒细胞百分比参考范围(31~70)%。

2.2.2 细菌培养

脑脊液培养瓶于18小时后报阳,转种血平板见灰白色、表面光滑小菌落生长,巧克力平板未见菌落生长。经VITEK-2 GP卡鉴定为中间链球菌,AST-P639卡进行药敏试验,除对红霉素、克林霉素和四环素耐药外,头孢类、青霉素类、万古霉素和利奈唑胺均敏感。见表2。血培养结果同为中间链球菌,且药敏结果一致。

表2 中间链球菌的抗菌药物敏感性

抗菌药物	敏感度
头孢呋辛	S
氨苄西林	S
头孢曲松	S
红霉素	R
左氧氟沙星	S
头孢噻肟	S
四环素	R
万古霉素	S
克林霉素	R
头孢吡肟	S
利奈唑胺	S

2.2.3 脑脊液常规及生化检测

从9月1日至15日,脑脊液由黄色浑浊逐渐变为淡黄色透明,蛋白定性由阳转阴,细胞数逐渐降低。见表3。脑脊液蛋白、免疫球蛋白不断降低,葡萄糖、氯化物有所升高。见表4。

表3 脑脊液常规结果

日期	颜色	透明度	蛋白 定性	RBC	WBC	单个核 细胞(%)	多个核 细胞(%)
9月1日	黄色	浑浊	+	3 000	28 879	25.10	74.90
9月5日	黄色	浑浊	+	1 000	7 391	3.60	96.40
9月9日	黄色	浑浊	+	4 000	2 900	5.00	95.00
9月11日	淡黄色	浑浊	±	2 000	1 464	5.00	95.00
9月13日	淡黄色	微浑	±	2 000	1 079	7.20	92.80
9月15日	淡黄色	透明	-	0	550	3.60	96.40

注: RBC参考范围(0~10) $\times 10^6/L$; WBC(0~30) $\times 10^6/L$ 。

2.2.4 mNGS检测

检出: 中间链球菌, 序列数 630 651, 基因组覆盖率 82.30%; 嗜蚀艾肯菌, 序列数 73 336, 基因组覆盖率 51.45%, 未检出耐药基因。

表4 脑脊液生化结果

日期	蛋白 (g/L)	葡萄糖 (mmol/L)	氯化物 (mmol/L)	IgG (mg/L)
9月1日	2.29	0.08	112	262.00
9月5日	1.98	0.03	103	219.70
9月9日	1.58	0.17	107	195.40
9月11日	1.51	0.25	102	135.10
9月13日	1.28	0.36	109	145.30
9月15日	1.06	0.71	111	107.80

注: 蛋白参考范围(0.15~0.45)g/L; 葡萄糖(2.50~4.46)mmol/L; 氯化物(120~130)mmol/L; IgG(10~30)mg/L。

3 讨论

血流感染传播是引起脑脓肿主要感染机制之一,本病例脑脊液和血培养均显示为中间链球菌,说明血行性传播可能性较大。中间链球菌是属于兼性厌氧革兰阳性链球菌,常见于口咽部、胃肠道,机体抵抗力降低时机会性致病,常与厌氧菌共存,在本病例中与嗜蚀艾肯菌合并感染。中间链球菌具有高毒性,感染进展快,可引起中枢神经系统感染和深部组织化脓形成^[4-6]。该菌耐药性较低,多种抗生素治疗有效,与本研究药敏结果一致,对青霉素类、头孢类、万古霉素等均敏感。

嗜蚀艾肯菌是兼性厌氧革兰阴性球杆菌,为罕见菌、苛养菌。营养要求较高,生长缓慢,属人类黏膜表面正常菌群且为“难培养细菌”,呼吸道常见,在机体免疫力低下或黏膜表面破损情况下,可侵入周围组织致多种感染,常见于肺部^[7]、胸腔^[8]、血流^[9]和脑部感染^[10]罕见。该菌对阿莫西林-克拉维酸、氨苄西林-舒巴坦、头孢类和碳青霉烯类抗生素敏感;对克林霉素、大环内酯类、氨基糖苷类抗生素耐药,易与其他细菌合并感染^[11]。在本病例治疗中,临床医生使用万古霉素+美罗培南联合抗感染治疗,覆盖两种病原菌,考虑患儿本身基础情况较差,无法耐受手术,鞘内注射美罗培南以保证治疗效果。研究表明^[12],由于血-脑屏障作用,鞘内注射可以提高脑脊液中药物浓度,联合静脉用药可以快速改善相关指标,减少药物用量,安全性高,优于单独静脉用药,尤其对脓肿破入脑室的病人效果显著,为临床治疗提供更好的选择。

病原菌检查是确定感染的最精准方式,常规培养依赖于活性的微生物,周期长,药敏结果能为临床提供合理用药依据。本实验室血、脑脊液培养使用儿童需氧瓶进行增菌培养,阳性转种后可能对生长缓慢的细菌关注不足,未观察到嗜蚀艾肯菌,且脑脊液培养应覆盖需氧和厌氧,今后需进一步提升实验室培养鉴定技术;而mNGS可以对样本中全部生物基因组进行测序,能准确鉴定微生物,不受其生存状态影响。在中枢神经系统感染性疾病诊断中,脑脊液mNGS技术敏感度和特异度较高,已逐步应用于临床^[13-15]。

根据2021年《中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识》^[15]建议对重症患者首次脑脊液检查可送检mNGS,该例患者基础疾病复杂,病情危重,对检验时效性、准确性要求高,利用mNGS快速检出中间链

(下转第2247页)

龋病患儿血清PTH、CGRP水平与病情程度的相关性

王燕 梁婧媛 刘光 王素梅*

[摘要] **目的** 探讨龋病患儿血清甲状旁腺激素(PTH)、降钙素基因相关肽(CGRP)表达水平与病情程度的相关性。**方法** 将2021年10月至2023年10月北京儿童医院保定医院收治的110例有龋病的儿童作为龋病组,将同期102例北京儿童医院保定医院口腔健康无龋病儿童作为无龋病组,酶联免疫吸附测定血清PTH、CGRP水平,实时荧光PCR测定唾液变形链球菌、远缘链球菌水平;根据入组龋病患儿的龋失补指数(DMFT)分为轻度龋病组(49例)和重度龋病组(61例);采用Pearson法分析血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平与DMFT的相关性;多元线性回归分析影响DMFT的因素。**结果** 与无龋病组比较,龋病组血清PTH水平显著降低,血清CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与轻度龋病组比较,重度龋病组血清PTH水平显著降低,血清CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);龋病患儿血清PTH水平与DMFT呈负相关($P<0.05$),血清CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平与DMFT呈正相关($P<0.05$);多元线性回归分析显示,血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平是DMFT的影响因素($P<0.05$);与治疗前相比,龋病患儿治疗后血清PTH水平升高,血清CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 龋病患儿血清PTH水平降低,CGRP水平升高,二者与患儿的病情程度密切相关。

[关键词] 龋病;甲状旁腺激素;降钙素基因相关肽;病情程度;相关性

The correlation between the levels of serum PTH and CGRP in children with dental caries and the severity of the disease

WANG Zheng, LIANG Jingyuan, LIU Guang, WANG Sumei*

(Department of Stomatology, Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum parathyroid hormone (PTH) and calcitonin gene related peptide (CGRP) expression levels in children with dental caries and the severity of disease. **Methods** From October 2021 to October 2023, 110 children with dental caries in Beijing Children's Hospital were included in the caries group, and 102 healthy children without dental caries from Baoding Hospital of Beijing Children's Hospital were included in the non caries group. Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to measure serum PTH and CGRP levels and real-time fluorescence PCR was applied to measure the levels of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in saliva. According to the caries loss index (DMFT) of the enrolled children with dental caries, they were divided into the mild dental caries group (49 cases) and the severe dental caries group (61 cases). Pearson method was applied to analyze the correlation between serum PTH, CGRP, salivary *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* levels and DMFT; multiple linear regression was applied to analyze the factors affecting DMFT. **Results** Compared with the non-caries group, the serum PTH level in the caries group was significantly decreased, while the serum CGRP and salivary *Streptococcus mutans* and *Streptococcus farinosus* levels were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the mild caries group, the serum PTH level in the severe caries group was significantly decreased, while the levels of serum CGRP, *Streptococcus mutans* in saliva and *Streptococcus farinosus* were significantly increased. The differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum PTH level of children with dental caries was negatively correlated with DMFT ($P<0.05$), while the levels of serum CGRP, *Streptococcus mutans* in saliva and *Streptococcus farinosus* were positively correlated with DMFT ($P<0.05$). The multiple linear regression analysis showed that the levels of serum PTH, CGRP, *Streptococcus mutans* in

基金项目:保定市科技计划项目(2341ZF176)

作者单位:首都医科大学附属北京儿童医院保定医院口腔科,河北,保定 071000

*通信作者:王素梅, E-mail:353057234@qq.com

saliva and *Streptococcus distant* were the influencing factors of DMFT ($P<0.05$). Compared with before treatment, the serum PTH level of children with dental caries increased after treatment, while the levels of serum CGRP, *Streptococcus mutans* in saliva and *Streptococcus farinosus* decreased. The differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The serum PTH level decreases and the CGRP level increases in children with dental caries, which are closely related to the severity of disease.

[KEY WORDS] Caries; Parathyroid hormone; Calcitonin gene-related peptide; Severity of disease; Correlation

龋病是全球儿童中常见的疾病,虽然在近几十年来研究人员一直致力于建立诊断分类体系和临床难度评估体系、制定以患者为中心的个性化治疗方案,但其发病率依然很高^[1]。晚期蛀牙如若再不及时治疗,牙冠会被腐蚀,形成残冠^[2]。牙髓也会因为炎症发生坏死,病牙疼痛感觉减轻或消失,此时细菌通过牙髓扩散至根尖,引起根尖部病变。研究发现^[3],使用甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)药物、低文化水平、口腔护理不足、蛀牙、饮食和药物依从性、日常液体摄入和低钾水平都可能导致血液透析患者口腔健康状况恶化的严重程度增加^[3]。革兰氏阳性菌在龋病和牙髓炎患者的牙齿中占主导地位,被革兰氏阳性菌激活的 toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)损伤牙原传入(dental primary afferent, DPA)神经元,降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)表达随之升高^[4]。本研究将分析 PTH、CGRP 在龋病患儿中的表达,讨论其临床应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月北京儿童医院保定医院收治的 110 例有龋病的儿童作为研究对象(龋病组),患儿年龄平均(4.81±0.70)岁,男 61 例,女 49 例。纳入标准:①经检查确定符合儿童龋病诊断标准^[5];②入组前 6 个月没有经过抗龋治疗;③病历资料完善,配合研究过程。排除标准:①合并自身免疫性疾病和甲状腺功能障碍;②合并牙周病变、牙髓炎、口腔溃疡、根尖周炎等口腔疾病;③氟斑牙;④研究中途退出者。选择同期 102 例北京儿童医院保定医院行口腔健康检查的口腔健康无龋病儿童作为对照(无龋病组),年龄平均(4.78±0.69)岁,男 56 例,女 46 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组受试者及其家属均签署知情同意书。本研究已经北京儿童医院保定医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 PTH、CGRP 水平测定

龋病组患儿入院后、无龋病组儿童口腔健康检查当日采集空腹静脉血,离心得到血清,采用酶联免疫吸附测定试剂盒(上海科艾博生物,货号:CB10781-Hu、CB10796-Hu)分别检测血清 PTH、CGRP 水平:室温平衡检测板条,将标准品和血清样本分别加入对应反应孔,设置空白孔;标准品孔和样品孔加入辣根过氧化物酶,37℃水浴 60 min;洗板 5 次,使用吸水纸拍干孔内液体;加入 A、B 底物,避光孵育 15 min;加入

终止液,是用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度,计算样品中 PTH、CGRP 水平。

1.2.2 唾液变形链球菌、远缘链球菌水平测定

收集患儿治疗前及对照组儿童的唾液,由上海生工设计变形链球菌和远缘链球菌引物,采用琼脂电泳鉴定引物的适用性,随后采用实时荧光 PCR 法检测变形链球菌和远缘链球菌的水平。首先使用 RNA 提取试剂盒获得唾液中的总 RNA,反转录的到 cDNA;配制 PCR 反应体系:Template DNA 2 μL、上游引物 0.5 μL、下游引物 0.5 μL、SYBR Green Master 10 μL,最后加 ddH₂O 至 20 μL;设置 PCR 参数:94℃、5 min,55℃、30 s,72℃、2 min,共 32 个循环;上机检测,统计变形链球菌和远缘链球菌的相对表达量。

1.2.3 龋病患儿病情程度评价

检查入组龋病患儿的龋失补指数(decayed-missing-filled teeth, DMFT),DMFT=龋坏牙+失牙数+因龋填充牙齿,1≤DMFT≤4 为轻度龋病(轻度龋病组),DMFT≥5 为重度龋病(重度龋病组)^[6]。

1.2.4 治疗方式

由专业人员选择合适方法对患儿龋病进行治疗,按上述方法检测治疗后患儿血清 PTH、CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平。

1.3 统计学分析

本研究数据使用 SPSS 软件分析,计量指标符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较使用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,两组比较使用 χ^2 检验;血清 PTH、CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平与 DMFT 的相关性比较采用 Pearson 法分析;多元线性回归分析影响 DMFT 的因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PTH、CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平比较

与无龋病组比较,龋病组血清 PTH 水平降低,血清 CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 轻度龋病组和重度龋病组血清 PTH、CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平比较

与轻度龋病组比较,重度龋病组血清 PTH 水平降低,血清 CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平升高($P<0.05$)。见表 2。

表1 两组血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PTH(pg/mL)	CGRP(pg/mL)	变形链球菌($\times 10^3$ copyis/mL)	远缘链球菌($\times 10^3$ copyis/mL)
无龋病组	102	66.43±8.14	105.56±12.24	13.84±1.66	1.83±0.25
龋病组	110	58.92±7.10	118.89±13.41	677.10±74.82	120.64±13.28
t值		7.172	7.540	89.494	90.325
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 龋病患者血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平与DMFT的相关性比较

龋病患者血清PTH水平与DMFT呈负相关($r=-0.732$, $P<0.05$),血清CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平与DMFT呈正相关($r=0.655, 0.472, 0.455, P<0.05$)。

2.4 龋病患者血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平预测DMFT的多元线性回归分析

多元线性回归分析显示,血清PTH、CGRP及唾液变形

链球菌、远缘链球菌水平是DMFT的影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.5 龋病患者治疗前后血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平比较

与治疗前相比,龋病患者治疗后血清PTH水平升高,血清CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 轻度龋病组和重度龋病组血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PTH(pg/mL)	CGRP(pg/mL)	变形链球菌($\times 10^3$ copyis/mL)	远缘链球菌($\times 10^3$ copyis/mL)
轻度龋病组	49	61.22±7.85	115.47±12.78	624.35±65.17	114.90±12.79
重度龋病组	61	57.07±6.91	121.64±13.96	719.47±83.84	125.25±14.66
t值		2.946	2.392	6.515	3.893
P值		0.004	0.019	<0.001	<0.001

表3 多元线性回归分析结果

项目	β 值	SE值	t值	P值
PTH	-0.062	0.024	-2.539	0.013
CGRP	0.085	0.015	5.823	<0.001
变形链球菌	0.007	0.002	3.113	0.002
远缘链球菌	0.026	0.012	2.166	0.033
常量	-10.148	3.013	-3.368	0.001

3 讨论

临床实践中经常遇到持续性血清PTH水平升高和正常血清钙水平的患者,这种状态被称为正常血钙性甲状旁腺功能亢进症(normocalcemic hyperparathyroidism, NHTP)^[7]。人体主要的矿化组织是骨骼和牙齿,它们的发育和矿化有几

表4 龋病患者治疗前后血清PTH、CGRP及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PTH(pg/mL)	CGRP(pg/mL)	变形链球菌($\times 10^3$ copyis/mL)	远缘链球菌($\times 10^3$ copyis/mL)
治疗前	110	58.92±7.10	118.89±13.41	677.10±74.82	120.64±13.28
治疗后	110	64.16±8.11	110.18±12.33	269.77±32.46	42.98±6.11
t值		13.087	12.951	106.029	115.247
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

个共同的机制,包括调节循环钙和磷酸盐浓度的激素、调节细胞分化和转分化的基因等。在软骨内骨和牙齿发育过程中,PTH相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)在软骨细胞中起作用,延缓末梢分化,从而增加前体细胞池,软骨细胞和前成牙细胞再分化为成骨细胞^[8-9]。此外,PTH和PTHrP也可以通过激活PTH1受体调节矿物离子平衡、骨骼发育和骨周转,刺激骨的形成和再生^[10]。Reed等^[11]提出,母亲妊娠期和分娩期PTH失衡与孩子出生时牙釉质发育不全、钙平衡以及牙齿发育有关,PTH等激素水平可帮助判断幼儿口腔健康。本研究检测到龋病患者血清PTH水平降低,且重度龋病患者血清PTH水平低于轻度龋病患者,患儿血清PTH水平与DMFT呈负相关,说明PTH水平越低,患儿病情越严重,低表达的PTH可能不足以激活PTH1受体维持矿物离子平衡和骨发育,前成牙细胞难以及时转化为成骨细胞,牙齿自我修复能力下降,加速龋病的恶化。

CGRP是一种含量丰富的神经肽类物质,已被证实实在骨折愈合中起着一定程度的促进作用,骨折局部CGRP浓度明显增高^[12]。促炎物质如P物质或CGRP从激活的伤害感受器释放,会局部增强炎症,炎症介质进一步激活痛觉感受器引起疼痛感^[13]。有研究发现^[14],对大鼠两侧第一磨牙涂抹35%的过氧化氢凝胶漂白剂,牙髓炎症以及P物质、CGRP水平升高,神经大面积坏死,而漂白牙齿后经过治疗的大鼠损伤显著减少,CGRP水平降低。本次研究结果说明CGRP水平越高,患儿病情越严重,推测牙齿损伤患儿CGRP浓度增高,高水平的CGRP进一步激活炎症,增加炎症介质的释放,使患儿产生牙疼以及其他口腔不适感。

变形链球菌和远缘链球菌因其较强的产酸、耐酸能力,被称为主要的致龋菌,我们的研究与吴智斌等^[15]一致,唾液中变形链球菌和远缘链球菌水平增加与幼儿患龋病有关,且与病情程度正相关。血清PTH、CGRP及唾液变形链

球菌、远缘链球菌水平都与 DMFT 密切相关, 龋病患者经治疗后, 上述指标得到有效改善, 临床诊疗工作中, 应该对血清 PTH、CGRP 及唾液变形链球菌、远缘链球菌水平给予更多的重视, 谨防幼儿龋病的发生和病情进展。

综上所述, 龋病患者血清 PTH 水平降低, CGRP 水平升高, 二者与患儿的病情程度密切相关。

参考文献

[1] Cheng L, Zhang L, Yue L, et al. Expert consensus on dental caries management[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1):1-8.

[2] Chi DL, Scott JM. Added Sugar and Dental Caries in Children: A Scientific Update and Future Steps [J]. *Dent Clin North Am*, 2019, 63(1):17-33.

[3] Kılıç Akça N, Efe Arslan D, İn H. Examination of factors affecting oral health in patients receiving haemodialysis [J]. *J Ren Care*, 2022, 48(4):262-271.

[4] Lee PR, Lee JH, Park JM, et al. Upregulation of Toll-like Receptor 2 in Dental Primary Afferents Following Pulp Injury [J]. *Exp Neurobiol*, 2021, 30(5):329-340.

[5] Bordoni NE, Salgado PA, Squassi AF. Comparison between indexes for diagnosis and guidance for treatment of dental caries[J]. *Acta Odontol Latinoam*, 2021, 34(3):289-297.

[6] 刘煜清, 张媛, 管燕华, 等. 重症龋患儿血清 VDBP VDR 表达及临床意义[J]. *安徽医学*, 2023, 44(6):650-654.

[7] Mazokopakis EE, Skarakis SI. Investigating patients with normocalcemic hyperparathyroidism: When is a parathyroid scin-

tigraphy indicated[J]. *World J Nucl Med*, 2019, 18(3):227-231.

[8] Kovacs CS, Chaussain C, Osdoby P, et al. The role of biomineralization in disorders of skeletal development and tooth formation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(6):336-349.

[9] Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, et al. Hormonal regulation of biomineralization [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5):261-275.

[10] Lyu P, Li B, Li P, et al. Parathyroid Hormone 1 Receptor Signaling in Dental Mesenchymal Stem Cells: Basic and Clinical Implications[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1):1-19.

[11] Reed SG, Miller CS, Wagner CL, et al. Toward Preventing Enamel Hypoplasia: Modeling Maternal and Neonatal Biomarkers of Human Calcium Homeostasis [J]. *Caries Res*, 2020, 54(1):55-67.

[12] 王诗尧, 许少策, 师政伟, 等. 骨重建过程中降钙素基因相关肽与 RANK/RANKL/OPG 作用机制的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(4):511-515.

[13] Lange U, Dischereit G, Klemm PM. Pain reduction through physical medicine : Update on the evidence[J]. *Z Rheumatol*, 2022, 81(5):376-385.

[14] Gallinari MO, Cintra LTÂ, Benetti F, et al. Pulp response of rats submitted to bleaching and the use of different anti-inflammatory drugs[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):1-14.

[15] 吴智斌, 余波, 陈梅. 龋病患者唾液中 sIgA、MMPs、变形链球菌、远缘链球菌变化与病情程度的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(7):746-749.

(上接第 2243 页)

球菌和嗜蚀艾肯菌, 与细菌的特性、患儿临床特征等相符, 提高了诊断效率, 与传统培养法互为补充, 互相验证, 在早期诊断、缩短病程和有效救治中发挥重要作用。

参考文献

[1] 黄娜, 周翠, 曹建明, 等. 脑脓肿的临床、微生物学特征及其预后相关因素分析[J]. *浙江临床医学*, 2023, 25(2):190-192.

[2] 徐娟玉, 邓亚仙, 宫剑, 等. 儿童脑脓肿 36 例临床特征回顾性分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(18):96-99.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S28 Performance standards for antimicrobial susceptibility test [EB/OL]. [2021-06-23]. www.clsi.org.

[4] Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, et al. The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing [J]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(4):e294-e302.

[5] Ishihara Y, Kaneshiro S, Ikehara Y. Giant liver abscess with *Streptococcus intermedius* bacteremia treated without any drainage[J]. *IDCases*, 2022, 31:e01662.

[6] 黎少莹, 江子晴, 王林, 等. 中间链球菌引起多发性脓肿、急性脊髓炎 1 例报道[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023, 61(8):101-105.

[7] 柳石磊, 刘婷, 陈威, 等. 中间链球菌合并侵蚀艾肯菌致肺脓肿 1 例报告[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023(23):3547-3551.

[8] 王开金, 刘碧翠, 夏庆弟, 等. 嗜蚀艾肯菌引起脓胸 1 例及文献复习[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(10):1035-1040.

[9] Roche Matheus MP, Fernández Vecilla D, Urrutikoetxea Gutiérrez MJ, et al. Bacteremia caused by *Eikenella corrodens* in a patient with pelvic inflammatory disease[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2023, 36(3):329-331.

[10] Salas Olortegui D, Moreno Felici O, Calvó Gómez J, et al. Absceso cerebral por *Eikenella corrodens* como complicación de sinusitis frontal en paciente inmunocompetente [*Eikenella corrodens* brain abscess after frontal sinusitis in immunocompetent patient][J]. *Rev Esp Quimioter*, 2023, 36(2):211-213.

[11] 朱德永, 袁雕, 陆兴热. 4 株侵蚀艾肯菌引起的感染病例分析[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(18):2782-2784.

[12] 梁晋, 郭姗姗, 张丹, 等. 鞘内注射万古霉素联合美罗培南治疗重症颅脑创伤术后颅内感染的疗效[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(6):881-885.

[13] 刘磊, 张景晓, 狄晓萌, 等. 送检脑脊液病原宏基因组第二代测序技术客观标准再探讨[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(5):350-357.

[14] Almas S, Carpenter RE, Singh A, et al. Deciphering Microbiota of Acute Upper Respiratory Infections: A Comparative Analysis of PCR and mNGS Methods for Lower Respiratory Trafficking Potential[J]. *Adv Respir Med*, 2023, 91(1):49-65.

[15] 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液宏基因组学第二代测序应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12):1234-1240.

血清肿瘤标记物联合检测在非小细胞肺癌诊断和预后评估中的价值

卢莹莹^{1,2} 钱冬萌^{1*}

[摘要] **目的** 研究血清标记物微小RNA-200b(miRNA-200b)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原50(CA50)联合检测在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断和预后评估中的价值。**方法** 选取2016年1月至2018年6月在日照市人民医院初次诊疗的168例NSCLC患者为研究对象,其中肺鳞癌(LUSC)72例、肺腺癌(LUAD)96例,同时选取同期来医院就诊的50例肺良性病变患者和50名健康人群为对照组,三组人群均有以上五项标记物检查资料。**结果** NSCLC组血清标记物水平明显高于两个对照组,差异有统计学意义($F=692.600、1463.000、1856.000、1258.000、753.000, P$ 均 <0.05);两个对照组水平比较差异无统计学意义($t=0.345、0.303、0.425、0.909、1.772, P$ 均 >0.05)。NSCLC组不同性别、年龄、肿瘤部位血清标记物水平比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);不同肿瘤大小、临床分期、分化程度、转移患者血清标记物水平比较差异有统计学意义(P 均 <0.05);CYFRA21-1、SCC-Ag在LUSC血清水平高于LUAD,CEA、CA50在LUAD血清水平高于LUSC(P 均 <0.05),miRNA-200b在LUSC和LUAD水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50水平升高均是发生NSCLC独立危险因素(P 均 <0.05)。血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50高水平表达组5年无事件生存率明显低于低水平表达组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。五项标记物联合检测诊断NSCLC的敏感性、准确性、阴性预测值与各单项及部分组合检测比较明显提高,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50联合检测明显提高NSCLC诊断价值,根据其表达水平可评估预后。

[关键词] 非小细胞肺癌; miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50; 联合检测; 诊断; 预后

The value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis and prognostic assessment of non-small cell lung cancer

LU Yingying^{1,2}, QIAN Dongmeng^{1*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 266021; 2. Department of Clinical Laboratory, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276826)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of serum markers microRNA-200b (miRNA-200b), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma-related antigen (SCC-Ag), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 50 (CA50) in the diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 168 patients with NSCLC who were treated for the first time at Rizhao People's Hospital from January 2016 to June 2018 were selected as the study subjects. This included 72 cases of lung squamous cell carcinoma (LUSC) and 96 cases of lung adenocarcinoma (LUAD), and 50 patients with benign lung lesions and 50 healthy individuals who visited the hospital during the same period were selected as the control group. All three groups underwent the same five marker examination tests. **Results** The levels of serum markers in the NSCLC group were significantly higher than those in the two control groups, and the difference was statistically significant ($F=692.600, 1463.000, 1856.000, 1258.000, 753.000, all P<0.05$). However, there was no significant difference in the levels between the two control groups (all $P>0.05$). There were no significant differences in serum marker levels between NSCLC groups by gender, age, and tumor site ($t=0.345, 0.303, 0.425, 0.909, 1.772, all P>0.05$). Statistically significant differences

作者单位:1. 青岛大学医学部基础医学院, 山东, 青岛 266021

2. 日照市人民医院检验科, 山东, 日照 276826

*通信作者:钱冬萌, E-mail:Rz_luyingying@163.com

were found in tumor size, clinical stage, degree of differentiation, and serum marker levels among patients with metastasis (all $P < 0.05$). The serum levels of CYFRA21-1 and SCC-Ag in LUSC were higher than those in LUAD, while the serum levels of CEA and CA50 in LUAD were higher than those in LUSC (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of miRNA-200b in LUSC and LUAD ($P > 0.05$). Elevated serum levels of miRNA-200b, CYFRA21-1, SCC-Ag, CEA, and CA50 were independent risk factors for NSCLC (all $P < 0.05$). The 5-year event-free survival rate of the high expression group of serum miRNA-200b, CYFRA21-1, SCC-Ag, CEA, and CA50 was significantly lower than that of the low expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, accuracy, and negative predictive value of the combined detection of the five markers in the diagnosis of NSCLC were significantly higher than those of the single and partial combination tests, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum miRNA-200b, CYFRA21-1, SCC-Ag, CEA, and CA50 can significantly enhance the diagnostic value of NSCLC. Furthermore, prognosis can be evaluated based on the expression levels of these markers.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; MiRNA-200b; CYFRA21-1; SCC-Ag; CEA; CA50; Co-testing; Diagnosis; Prognosis

统计显示^[1],2020年我国新增肺癌病例81.6万例,71.5万例死亡病例与肺癌相关。肺癌主要包括小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC约占肺癌80%~85%,主要分为肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)和肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)^[2]。肺癌早期症状并不明显,一旦出现明显症状往往已处于晚期。据统计^[3],I a期肺癌根治性手术后5年生存率可达到90%以上,而晚期肺癌5年生存率不足10%,因此肺癌早诊断早治疗是提高生存率的关键。低剂量螺旋CT是目前常用的早期肺癌筛查方法,但假阳性太高,过度治疗达到18.5%^[4]。当前随着分子生物学研究不断深入,发现越来越多生物学标记与肺癌发生发展相关,它们可以应用于肺癌的筛查和预后随访,也是对影像学的有效补充。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年1月至2018年6月在日照市人民医院初次诊疗的168例NSCLC患者为研究对象。其中男98例、女70例;年龄(55.36±11.48)岁;右肺101例、左肺67例;影像学显示肿瘤直径≤5 cm 71例、>5 cm 97例;LUSC 72例、LUAD 96例;I期28例,II期62例,III期51例,IV期27例;高分化45例,中分化56例,低分化67例。纳入标准:①符合NSCLC诊断标准^[5];②原发性肺癌初治患者。排除标准:①转移性肺癌;②严重肝肾功能不全者。50例良性对照组包括错构瘤、结核球、炎性假瘤等,其中男29例、女21例;年龄(54.19±12.37)岁。50名健康体检人群为正常对照组,其中男30例、女20例;年龄(55.29±12.13)岁。三组人群性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究为回顾性分析,168例均入组,免受试者的知情同意,研究经医院伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测

三组人群6~9时空腹抽取肘静脉血7 mL于生化促凝管

中,自凝后分离血清待检。血清微小RNA-200b(microRNA-200b, miRNA-200b)采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测,以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清miRNA-200b相对表达量。血清细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin19 fragment antigen21-1, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, Scc-Ag)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、糖类抗原50(carbohydrate antigen, CA50)采用电化学发光法检测。诊断NSCLC阈值,miRNA-200b:3.45;CYFRA21-1:3.32 ng/mL;SCC-Ag:2.54 ng/mL;CEA:5.04 ng/mL;CA50:25.11 IU/mL。

1.2.2 结果判断

单项标记物水平大于阈值为诊断NSCLC阳性,低于或等于阈值为诊断NSCLC阴性;联合检测有一项或一项以上标记物水平大于阈值为诊断NSCLC阳性,均低于或等于阈值为诊断NSCLC阴性^[6]。

1.2.3 预后评价

首次治疗结束嘱患者定期复查,复查频率为1次/3个月,记录每次复查结果。随访过程中发现复发、死亡或新的转移灶定为发生事件,停止随访;随访过程中无复发、无死亡或无新的转移灶定为无事件发生,随访终点为60个月。

1.3 统计学方法

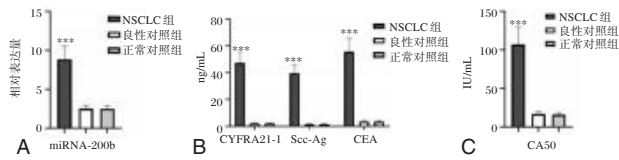
应用SPSS 23.00统计软件数据分析。计量数据符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组比较行方差分析,两组比较行 t 检验;计数资料以 n 或 $(\%)$ 表示,组间行 χ^2 检验。危险因素用Logistic多因素回归分析。Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析。以病理诊断为金标准,用四格表法计算标记物单项及联合检测诊断NSCLC的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清标记物水平比较

NSCLC组标记物水平明显高于对照组,差异有统计学意义($F=692.600$ 、 1463.000 、 1856.000 、 1258.000 、 753.000 ,

P 均 <0.05);两个对照组水平比较差异无统计学意义($t=0.345、0.303、0.425、0.909、1.772, P$ 均 >0.05)。见图1。



注:图A~C分别为miRNA-200b;CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA;CA50。

图1 三组标记物水平比较

2.2 NSCLC不同临床病理因素患者血清标记物水平比较

NSCLC不同性别、年龄、肿瘤部位患者标记物水平比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);不同肿瘤大小、临床分期、分化程度、转移患者标记物水平比较差异有统计学意义(P 均 <0.05);CYFRA21-1、SCC-Ag在LUSC血清水平明显高于LUAD,CEA、CA50在LUAD血清水平明显高于LUSC,差异有统计学意义(P 均 <0.05),miRNA-200b在LUSC和LUAD水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 Logistic多因素回归分析

以血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50

水平(阳性为1、阴性为0)为自变量,以是否发生NSCLC(是为1、否为0)为因变量,进行Logistic多因素回归分析,结果显示血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50水平升高均是发生NSCLC的独立危险因素(P 均 <0.05)。见表2。

2.4 NSCLC血清标记物水平与预后5年生存关系

随访5年,miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50高水平表达组5年无事件生存率明显低于低水平表达组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表3、图2。

2.5 血清标记物联合检测诊断NSCLC价值

五项标记物联合检测诊断NSCLC的敏感性、准确性、阴性预测值与各单项及部分组合检测比较明显提高,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表4。

3 讨论

肺癌是异质性很高的肿瘤,不同组织类型其分子表型不同,所产生的标记物存在差异,即使同一组织类型不同个体所产生的标记物也有差异,单项标记物检测诊断肺癌敏感性不足,专家建议多项相关标记物联合检测,可提高诊断敏感性^[7]。

表1 NSCLC不同临床病理因素患者血清标记物水平比较($\bar{x}\pm s$)

临床病理因素		n	miRNA-200b	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC-Ag(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA50(IU/mL)
性别	男	98	8.50±1.65 ^a	47.58±8.56 ^a	39.91±6.34 ^a	55.32±9.79 ^a	108.52±23.52 ^a
	女	70	8.91±1.66	46.86±7.26	39.33±6.23	56.12±10.18	104.61±22.58
t 值			1.584	0.572	0.589	0.514	1.080
P 值			0.115	0.568	0.557	0.608	0.282
年龄(岁)	≤50	62	8.79±1.65 ^a	48.16±9.23 ^a	39.07±6.18 ^a	54.80±10.33 ^a	108.13±23.56 ^a
	>50	106	8.90±1.73	46.77±8.24	40.02±6.35	56.13±10.58	106.16±23.01
t 值			0.405	1.009	0.945	0.793	0.531
P 值			0.686	0.315	0.346	0.429	0.596
病变部位	右肺	101	8.92±1.75 ^a	46.46±7.98 ^a	39.60±6.23 ^a	55.81±10.69 ^a	107.25±23.56 ^a
	左肺	67	8.77±1.66	48.52±9.15	41.29±6.59	55.38±9.36	106.35±23.12
t 值			0.555	1.537	1.715	0.268	0.244
P 值			0.580	0.126	0.088	0.789	0.807
肿瘤直径(cm)	≤5	71	8.01±1.56	44.75±8.67	36.94±6.52	53.77±10.45	102.73±22.87
	>5	97	9.48±2.01 ^b	49.13±8.22 ^b	41.67±6.54 ^b	57.01±10.23 ^b	110.47±24.15 ^b
t 值			5.133	3.333	4.637	2.009	2.171
P 值			0.000	0.000	0.000	0.046	0.031
TNM分期	I+II	90	8.25±1.61	44.91±8.25	38.32±6.55	51.76±10.28	101.86±23.02
	III+IV	78	9.56±1.76 ^b	55.01±9.02 ^b	41.23±6.25 ^b	60.12±11.23 ^b	112.69±25.13 ^b
t 值			5.037	3.826	3.034	5.036	2.914
P 值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
分化程度	高、中分化	101	6.52±1.33	40.92±8.55	32.65±5.49	48.75±9.27	88.11±15.69
	低分化	67	12.39±1.78 ^b	56.87±9.26 ^b	50.22±7.25 ^b	66.02±11.43 ^b	135.20±26.79 ^b
t 值			24.430	11.460	17.840	10.760	38.730
P 值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
组织类型	鳞癌	72	9.02±1.72 ^a	58.28±10.57 ^b	55.37±8.13 ^b	39.98±8.25	63.06±15.66
	腺癌	96	8.74±1.58	39.01±7.42	27.90±5.86	67.39±12.30 ^b	139.76±24.85 ^b
t 值			1.094	13.880	25.450	16.350	22.980
P 值			0.275	0.000	0.000	0.000	0.000
远处转移	无	141	7.99±1.52	42.48±5.44	34.12±5.31	50.99±8.79	91.11±15.49
	有	27	12.34±2.54 ^b	72.34±13.65 ^b	68.43±10.13 ^b	80.12±15.37 ^b	189.32±32.67 ^b
t 值			12.040	19.320	25.870	13.720	24.320
P 值			0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

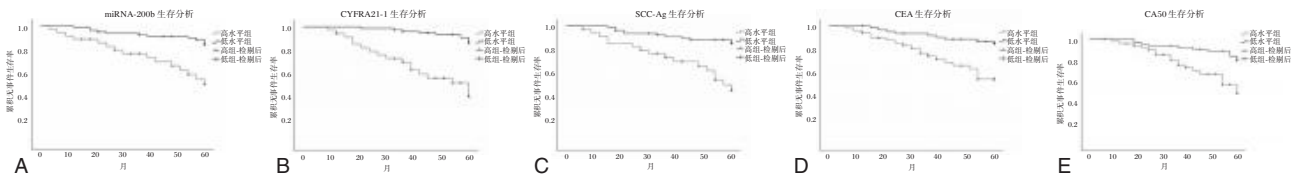
注:组内分别比较,^a $P>0.05$;^b $P<0.05$ 。

表2 Logistic 多因素回归分析

指标	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
miRNA-200b	1.065	0.655	10.032	4.693	1.632~5.201	<0.05
CYFRA21-1	0.863	0.509	9.687	2.367	1.725~6.071	<0.05
SCC-Ag	1.201	0.703	8.965	5.624	1.567~3.542	<0.05
CEA	0.960	0.563	11.326	2.597	1.238~4.356	<0.05
CA50	1.021	0.698	9.889	3.024	1.256~3.274	<0.05

表3 NSCLC 血清标记物高、低表达组5年生存状况比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	miRNA-200b		CYFRA21-1		SCC-Ag		CEA		CA50	
		高表达	低表达	高表达	低表达	高表达	低表达	高表达	低表达	高表达	低表达
无事件	43	17(39.53)	26(60.47)	8(18.60)	35(81.40)	10(23.26)	33(76.74)	13(30.23)	30(69.77)	14(32.56)	29(67.44)
有事件	125	91(72.80)	34(27.20)	80(64.00)	45(36.00)	75(60.00)	50(40.00)	75(60.00)	50(40.00)	77(61.60)	48(38.40)
χ^2 值		15.420		26.432		17.281		11.366		10.869	
<i>P</i> 值		0.000		0.000		0.000		0.000		0.000	



注:图A-E分别为miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50。

图2 血清标记物水平与预后5年生存关系

表4 血清标记物单项及联合检测诊断NSCLC价值比较 [*n*(%)]

检测指标	敏感性	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
miRNA-200b	103(61.31)	48(96.00)	151(68.27)	103(98.10)	48(42.48)
CYFRA21-1	100(59.52)	48(96.00)	148(67.89)	100(98.04)	48(41.38)
SCC-Ag	93(55.36)	49(98.00)	142(65.14)	93(98.94)	49(39.52)
CEA	88(52.38)	48(96.00)	136(62.39)	88(97.78)	48(37.50)
CA50	94(55.95)	48(96.00)	142(65.14)	94(97.92)	48(39.34)
miRNA-200b+CYFRA21-1+CEA	124(73.81)	46(92.00)	170(77.98)	124(96.88)	46(39.34)
miRNA-200b+CYFRA21-1+CA50	125(74.40)	45(90.00)	170(77.98)	125(96.15)	45(51.14)
miRNA-200b+Scc-Ag + CEA	122(72.62)	46(92.00)	168(77.06)	122(96.83)	46(50.00)
miRNA-200b+Scc-Ag +CA50	123(73.21)	46(92.00)	169(77.52)	123(96.85)	46(50.55)
CYFRA21-1+Scc-Ag+CEA+CA50	135(80.36)	44(88.00)	179(82.11)	135(95.74)	44(57.14)
五项指标联合检测	161(95.83) ^a	42(84.00)	203(93.12) ^a	161(95.27)	42(85.71) ^a
χ^2 值	133.564	13.211	95.106	5.232	47.371
<i>P</i> 值	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与各单项及部分组合检测比较,^a*P*<0.05。

研究发现^[8],miRNA在机体中参与了细胞分化、增殖、凋亡及癌变等生物学过程,在癌变过程中,发挥癌基因或抑癌基因作用。miRNA-200b是miRNA-200家族中的一员,研究发现^[9],miRNA-200b在NSCLC血清中表达上调,说明其在NSCLC的发生过程中扮演癌基因角色,有望成为肺癌诊断新的指标。CYFRA21-1、SCCAg、CEA、CA50已作为常规标记物用于肺癌诊断,但不同组织学类型其表达水平存在差异^[10]。林琳等^[11]研究显示,CYFRA21-1在NSCLC含量升高,且LUSC水平明显高于LUAD。SCCAg在包括肺、子宫颈等鳞癌表达水平增高,据报道^[12],当血清SCC-Ag水平超过正常参考值2倍时,罹患鳞癌的可能性大,说明SCCAg对鳞癌诊断特异性强,是诊断LUSC必查标记物。Shintani等^[13]证实,NSCLC血清CEA水平明显增高,尤其LUAD血清CEA水平增高更明显,且高水平CEA患者复发转移率更

高,CEA是评估复发转移的有效指标。CA50在肺癌、直肠癌等都有过表达^[14]。研究发现^[15],CA50在NSCLC表达水平高于SCLC,尤其LUAD表达水平更高。本研究联合检测血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCCAg、CEA、CA50水平,结果表明NSCLC血清表达水平明显高于对照组,但单项检测敏感性明显不足,即使部分组合敏感性也不尽人意,五项指标联合检测具有很强互补性,明显提高诊断NSCLC敏感性、准确性,从而减少误漏诊。本研究进行了Logistic多因素回归分析,结果表明血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCCAg、CEA、CA50水平升高均是发生NSCLC独立危险因素,进一步表明以上5项指标均可作为NSCLC筛查指标。本研究还较为详细的分析了血清标记物水平与不同临床病理因素关系,发现标记物水平与肿瘤大小、临床分期、分化程

(下转第2255页)

乌蛇荣皮汤治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床效果及对PTH、 β 2-MG、Cys-C的影响

孙杰 张以来* 李一北 戈志强 吴建新

[摘要] **目的** 探究乌蛇荣皮汤治疗尿毒症皮肤瘙痒患者的临床效果及对甲状旁腺激素(PTH)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)、胱抑素(Cys-C)的影响。**方法** 选取2024年1月至2024年12月于沐阳中医院行维持性血液透析的132例尿毒症皮肤瘙痒患者,通过随机数字表法随机分为研究组和对照组各66例。对照组实施常规西药治疗,研究组在此基础上采用乌蛇荣皮汤治疗。比较两组的治疗有效率、中医证候积分、炎症因子[干扰素- γ (INF- γ)、白细胞介素-31(IL-31)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、钙磷代谢指标(PTH、血磷)、中大分子毒素(β 2-MG、Cys-C)。**结果** 治疗后,研究组的治疗有效率高于对照组($P<0.05$)。两组的中医证候积分均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);INF- γ 、IL-31和TNF- α 水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);PTH和血磷水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$); β 2-MG和Cys-C水平均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。**结论** 乌蛇荣皮汤可缓解尿毒症皮肤瘙痒患者的临床症状,抑制炎症反应,改善钙磷代谢,清除中大分子毒素。

[关键词] 乌蛇荣皮汤;尿毒症;皮肤瘙痒;炎症

Clinical effect of Wushe Rongpi decoction on uremic pruritus and its impact on PTH, β 2-MG and Cys-C

SUN Jie, ZHANG Yilai*, LI Yibei, GE Zhiqiang, WU Jianxin

(Department of TCM Internal Medicine, Shuyang TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suqian, Jiangsu, China, 223600)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical effect of Wushe Rongpi decoction on patients with uremic pruritus and its impact on parathyroid hormone (PTH), β 2-microglobulin (β 2-MG) and cystatin C (Cys-C). **Methods** A total of 132 patients with uremic pruritus who received maintenance hemodialysis at Shuyang TCM Hospital were selected from January 2024 to December 2024. They were randomly divided into a study group and a control group using a random number table method, with 66 cases in each group. The control group received conventional western medicine treatment, while the study group was given Wushe Rongpi decoction in addition to their treatment. The effective rate of treatment, TCM syndromes scores, inflammatory factors [interferon- γ (INF- γ), interleukin-31 (IL-31), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], calcium-phosphorus metabolism indexes (PTH, blood phosphorus), and medium and large molecular toxins (β 2-MG, Cys-C) were compared between the two groups. **Results** After treatment, the rate of effectiveness in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The scores of TCM syndromes in both groups decreased, with the scores in the study group being lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of INF- γ , IL-31, and TNF- α also decreased, with the levels in the study group being lower than those in the control group ($P<0.05$). Additionally, PTH and serum phosphorus levels decreased, with the levels being lower in the study group than in the control group ($P<0.05$). The levels of β 2-MG and Cys-C were reduced, with the levels in the study group being lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Wushe Rongpi decoction can alleviate clinical symptoms in patients with uremic pruritus, inhibit inflammatory responses, improve calcium-phosphorus metabolism, and eliminate medium and large molecular toxins.

[KEY WORDS] Wushe Rongpi decoction; Uremia; Skin pruritus; Inflammation

尿毒症为慢性肾衰终末阶段,皮肤瘙痒是其常见并发症^[1]。中医据临床表现归为“风瘙痒”“痒风”或“隐疹”等范

畴,发病与脏腑功能失调、气血津液紊乱密切相关;病程迁延,久病及肾,脾肾两虚,脾虚则气血生化不足,肾精亏虚则

基金项目:宿迁市中医药科技项目(YB202302)

作者单位:南京中医药大学附属沐阳中医院中医内科,江苏,宿迁 223600

*通信作者:张以来, E-mail:13705241633@139.com

津血耗伤,均致血虚不能濡养肌肤;脾肾衰败致水湿代谢失常,湿浊内停日久化热,湿热毒邪蕴结肌肤,熏蒸浸淫加重痒感;尿毒之邪滞于经络,气血运行不畅,肌肤失养。目前,西医临床治疗手段有限,传统药物有不良反应,外用药物仅能暂时缓解局部症状^[2-3]。中医以养血润燥、祛风止痒为原则,乌蛇荣皮汤由著名中医李可所创,具有养血润燥、祛风止痒、活血化瘀、清热凉血等多重功效,整体调节机体气血阴阳平衡,改善皮肤症状^[4]。本研究旨在探究乌蛇荣皮汤治疗尿毒症皮肤瘙痒患者的临床效果及对甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、胱抑素(cystatin C, Cys-C)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2024年1月至2024年12月于沈阳中医院行维持性血液透析的132例尿毒症皮肤瘙痒患者,运用SPSS 26.0统计软件生成随机数字表,将生成的随机数字装入预先准备的不透明信封中,让132例患者随机抽取信封,根据患者所抽取信封内数字,按照1:1分为研究组和对照组,各66例。纳入标准:①符合尿毒症与皮肤瘙痒西医诊断标准^[5-6];②中医辨证为血虚风燥型皮肤瘙痒,主症皮肤干燥脱屑、瘙痒,次症面色无华、神疲乏力,舌苔薄白,脉细^[7];③行维持性血液透析治疗;④年龄 ≥ 18 岁;⑤患者签署知情同意书,自愿参与本研究。排除标准:①已确诊其他严重皮肤病;②对乌蛇荣皮汤中成分有过敏史;③其他重要脏器存在功能障碍;④患有恶性肿瘤;⑤存在自身免疫性疾病。对照组中,男性38例,女性28例;年龄45~71岁,平均(58.32 \pm 3.71)岁;原发病类型:糖尿病肾病18例,高血压肾病16例,慢性肾小球肾炎25例,其他7例;血液透析时长19~39个月,平均(29.53 \pm 3.15)个月;肌酐清除率9~13 mL/min,平均(11.25 \pm 0.41)mL/min;血肌酐8~12 mg/dL,平均(9.70 \pm 0.48)mL/min。研究组中,男性37例,女性29例;年龄46~71岁,平均(58.25 \pm 3.67)岁;原发病类型:糖尿病肾病19例,高血压肾病16例,慢性肾小球肾炎23例,其他8例;血液透析时长19~40个月,平均(29.58 \pm 3.22)个月;肌酐清除率10~13 mL/min,平均(11.28 \pm 0.39)mL/min;血肌酐8~12 mg/dL,平均(9.74 \pm 0.45)mL/min。两组基本信息比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医学伦理委员会审批,审批编号:20240122-003。

1.2 方法

两组均进行维持性血液透析治疗,采用血液透析机(德国费森尤斯4008S)、碳酸氢盐透析液、DIASAFE滤过膜。透析机参数设置:透析液流量500 mL/min,血液流量200 mL/min,透析液温度37 $^{\circ}$ C,超滤率2 000 mL/h,3次/周,4 h/次。研究组采用常规西药联合乌蛇荣皮汤治疗,口服氯雷他定片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20031112,规格10 mg/片),1片/次,1次/d。乌蛇荣皮汤成分:乌蛇肉30 g制成药丸温水吞服,生地(酒浸)、当归、首乌、蒺藜、白鲜皮各30 g,桂枝、川芎、桃仁、红花、炙甘草各10 g,赤芍、

丹皮、紫草各15 g,鲜生姜10片,枣10枚。每日1剂,加水1 500 mL水煎取汁300 mL,分早晚2次温服。对照组实施常规西药联合中药安慰剂治疗,氯雷他定片服用方式剂量同研究组,中药安慰剂:将淀粉与适量色素混合,制成与试验中药颜色相近的汤剂,服用方式剂量同研究组。两组均治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗有效率^[8]

于治疗后评估,痊愈:瘙痒完全消失,停药4周内无复发;睡眠质量恢复正常,夜间无因瘙痒觉醒,日常生活、情绪不受影响。显效:瘙痒程度显著减轻,发作频率减少 $\geq 70\%$;夜间瘙痒对睡眠影响轻微,不影响日间活动。有效:瘙痒程度有所减轻,发作频率减少30%~69%;夜间觉醒次数较治疗前减少,对生活质量影响减轻。无效:瘙痒程度、发作频率无明显改善或加重;睡眠质量、日常生活仍受严重影响。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 中医证候积分

在治疗前后计算两组患者的中医证候积分,将血虚风燥型皮肤瘙痒主症(皮肤干燥脱屑、瘙痒)以0~6分计分,次症(面色无华、神疲乏力)和舌苔薄白脉细以0~3分计分^[7],分值越高表明症状越严重。

1.3.3 炎症因子

在治疗前和治疗后抽取患者的空腹静脉血5 mL,静置30 min,离心机半径17 cm,转速3 000 r/min,离心10 min,提取血清,通过酶联免疫吸附试验测定白细胞介素-31(Interleukin-31, IL-31)(人IL-31 ELISA检测试剂盒,上海酶联生物,ML002095)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)(人TNF- α ELISA检测试剂盒,南京建成生物,E0060)、干扰素- γ (Interferon- γ , INF- γ)(人INF- γ ELISA检测试剂盒,上海西唐生物,ST-ELISA-0013)水平。

1.3.4 钙磷代谢指标和中大分子毒素

取1.3.3血清样本,采用化学发光免疫分析法检测血清PTH(人全段甲状旁腺激素化学发光检测试剂盒,深圳新产业生物,MAGLUMI 3000 Plus配套试剂)水平,采用磷钼酸比色法测定血磷(血清无机磷检测试剂盒,南京建成生物,A03-2-2)水平,采用酶联免疫吸附试验检测 β_2 -MG(人 β_2 -MG ELISA检测试剂盒,上海晶美生物,JM-0215)和Cys-C(人Cys-C ELISA检测试剂盒,上海恒远生物,HY0035)水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件处理数据,计量资料均符合正态分布,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;计数资料用频数表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗有效率比较

治疗后,研究组的治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗有效率比较 [n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	66	24(36.36)	19(28.79)	18(27.27)	5(7.58)	61(92.42)
对照组	66	16(24.24)	18(27.27)	19(28.79)	13(19.70)	53(80.30)
Hc/ χ^2 值			4.150			4.117
P值			0.042			0.042

2.2 两组中医证候积分比较

两组治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组中医证候积分均降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组炎症因子比较

两组治疗前的炎症因子水平比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。治疗后 INF- γ 、IL-31 和 TNF- α 水平均下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组钙磷代谢指标比较

两组治疗前的钙磷代谢指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后均下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组中大分子毒素比较

两组治疗前的 $\beta 2$ -MG 和 Cys-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后均下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表2 两组中医证候积分比较 [(\bar{x}±s),分]

组别	n	皮肤干燥脱屑		瘙痒		面色无华		神疲乏力		舌苔薄白脉细	
		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
研究组	66	4.58±0.35	1.25±0.29 ^a	4.80±0.31	1.06±0.27 ^a	1.84±0.28	0.75±0.24 ^a	1.89±0.30	0.77±0.23 ^a	2.03±0.27	0.74±0.23 ^a
对照组	66	4.62±0.33	1.37±0.28 ^a	4.77±0.34	1.19±0.32 ^a	1.87±0.31	0.86±0.26 ^a	1.85±0.32	0.87±0.25 ^a	2.08±0.28	0.83±0.21 ^a
t值		0.676	2.418	0.530	2.522	0.583	2.526	0.741	2.391	1.084	2.348
P值		0.501	0.017	0.597	0.013	0.561	0.013	0.460	0.018	0.281	0.020

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组炎症因子比较 [(\bar{x}±s),pg/mL]

组别	n	INF- γ		IL-31		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	66	17.51±2.54	10.22±2.18 ^a	13.80±2.73	7.53±2.12 ^a	15.92±3.17	9.36±2.74 ^a
对照组	66	17.63±2.57	11.19±2.35 ^a	14.16±2.85	8.48±2.27 ^a	15.69±3.24	10.58±2.81 ^a
t值		0.270	2.458	0.741	2.485	0.412	2.525
P值		0.788	0.015	0.460	0.014	0.681	0.013

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表4 两组血清相关指标比较 (\bar{x}±s)

组别	n	PTH(pg/mL)		血磷(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	66	233.75±8.48	151.42±9.16 ^a	2.05±0.41	1.56±0.29 ^a
对照组	66	232.51±8.62	155.85±9.83 ^a	1.97±0.37	1.70±0.34 ^a
t值		0.833	2.679	1.177	2.545
P值		0.406	0.008	0.241	0.012

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表5 两组中大分子毒素比较 [(\bar{x}±s),mg/mL]

组别	n	$\beta 2$ -MG		Cys-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	66	34.16±2.23	13.04±2.94 ^a	4.72±0.65	2.23±0.57 ^a
对照组	66	34.29±2.36	14.31±2.82 ^a	4.68±0.70	2.49±0.54 ^a
t值		0.325	2.533	0.340	0.690
P值		0.746	0.013	0.734	0.008

注:与本组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

现代医学认为,尿毒症患者毒素蓄积刺激皮肤神经末梢致痒。中医辨证注重兼夹证型,如血虚风燥兼湿热、瘀血。常规西药氯雷他定通过拮抗组胺受体,减轻组胺介导的过敏反应,缓解瘙痒症状,但部分患者对氯雷他定的治疗反应不

敏感,药物不良反应的发生率较高^[9]。因此,探索高效、安全的治疗策略对改善患者预后具有重要意义。

本研究中,两组治疗后的中医证候积分均下降,且研究组低于对照组。方中乌蛇为君,其含有的蛇毒蛋白可通过抑制肥大细胞脱颗粒阻断组胺释放,发挥搜风通络之效;生地、当归共为臣药,生地中的梓醇通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase, AMPK)通路促进皮肤角质形成细胞增殖,改善肌肤失养,当归多糖则通过调控调节性T细胞分化调节免疫平衡;白鲜皮的黄柏酮可抑制Toll样受体4/核因子- κ B(Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor-Kappa B, TLR4/NF- κ B)信号通路,减轻皮肤局部炎症;桂枝挥发油通过瞬时受体电位香草酸亚型1(Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1, TRPV1)通道调节神经敏感性,缓解瘙痒传导。佐以川芎、桃仁、红花,其活性成分川芎嗪、红花黄色素可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B/Endothelial Nitric Oxide Synthase, PI3K/Akt/eNOS)通路改善皮肤微循环,降低血液黏稠度;丹皮、紫草中的丹皮酚、紫草素通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)通路减少促炎介质分泌;炙甘草的甘草酸二铵可通过抑制补体系统活化发挥

抗炎协同作用^[10]。

INF- γ 可激活巨噬细胞并促进促炎因子释放,其血清浓度升高常与皮肤瘙痒症状的加剧相关联;IL-31是与瘙痒直接相关的细胞因子,在皮肤感觉神经末梢高表达时可通过与相应受体结合触发瘙痒信号传导;TNF- α 主要由巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,在皮肤瘙痒的病理进程中发挥关键作用^[11-12]。本研究结果显示,治疗后两组的INF- γ 、IL-31、TNF- α 、PTH、血磷、 β 2-MG和Cys-C水平均下降,且研究组低于对照组。其抗炎机制涉及多成分协同作用,乌蛇肉通过调控机体免疫应答,抑制炎症级联反应;生地、当归、白鲜皮及炙甘草中的甘草酸成分,通过阻断炎症信号转导通路发挥抗炎与免疫调节作用;首乌凭借其免疫调节及抗氧化特性,可能通过改善机体微环境间接调控炎症因子表达;蒺藜有效成分、桂枝、赤芍、丹皮及紫草通过抑制炎症细胞活化及炎性介质释放,实现抗炎抗过敏效应;川芎的主要活性成分川芎嗪、桃仁、红花则通过抗炎抗氧化机制调节免疫功能,优化微循环状态^[13]。

综上所述,乌蛇荣皮汤可缓解尿毒症皮肤瘙痒患者的临床症状,抑制炎症反应,改善钙磷代谢,清除中大分子毒素。

参考文献

[1] 赵紫杰,张坤,余冠华,等.益肾五苓汤联合血液透析治疗尿毒症52例[J].西部中医药,2024,37(2):145-148.
 [2] 褚永生.复方甘草酸苷片联合他克莫司软膏治疗单纯性皮肤瘙痒症的效果观察[J].中国医药,2019,14(9):1402-1405.
 [3] 张晓春,赵品勇,周燕萍,等.参苓白术颗粒联合替米沙坦对

尿毒症及血清 β 2-MG和OPG的影响[J].西北药学杂志,2020,35(6):926-930.

[4] 蒋婉,徐新宇,王允琴.从乌蛇荣皮汤治验谈名老中医李可皮肤病辨治思想与应用[J].浙江中医药大学学报,2023,47(11):1286-1291.
 [5] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组.慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J].中华肾脏病杂志,2022,38(5):453-464.
 [6] 王侠生,徐金华,张学军.现代皮肤病学[M].上海:上海大学出版社,2020:542-543.
 [7] 国家药品监督管理局药品审评中心网站.基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则(试行)[J].中国医药导刊,2023,25(10):997+1013.
 [8] 陈洋洋,方超,郭维毅,等.自拟祛风养血润肤液药浴治疗血虚风燥夹瘀型尿毒症皮肤瘙痒的研究[J].现代中西医结合杂志,2022,31(16):2244-2248.
 [9] 蒋亚芬,刘沧桑.西那卡塞联合氯雷他定治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒的临床疗效观察[J].湖南师范大学学报(医学版),2023,20(2):117-119.
 [10] 齐辉,陈叶.乌蛇荣皮汤治疗糖尿病皮肤瘙痒症临床观察[J].河南中医,2018,38(12):1879-1881.
 [11] 朱小石,张渝,邓俊超,等.哮喘儿童血清中IgE、TNF- α 、INF- γ 水平与疾病严重程度的相关性分析[J].西部医学,2019,31(10):1573-1576.
 [12] 孙小洁,林彤.IL-31及其受体在皮肤病发生及治疗中的研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2024,38(6):696-699+704.
 [13] 王婧.乌蛇荣皮汤治疗维持性血液透析患者血虚风燥夹瘀型尿毒症皮肤瘙痒的应用价值[J].临床医药文献电子杂志,2022,9(13):25-27.

(上接第2251页)

度、转移等明显相关,且CYFRA21-1、SCCAg、CEA、CA50在不同组织类型血清表达水平存在差异;同时对预后做了5年随访,血清标记物高水平表达组5年无事件生存率明显低于低水平表达组,进一步说明血清标记物水平与预后明显相关,根据血清标记物水平可以监控病情及预判预后。

综上所述,血清miRNA-200b、CYFRA21-1、SCC-Ag、CEA、CA50联合检测明显提高诊断NSCLC价值,生存曲线评估预后,可为今后NSCLC的诊断及预后判断提供借鉴。

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] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(1):7-33.
 [3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022,135(5):584-590.
 [4] 邓莹莹,熊曾,毛小明,等.低剂量CT筛查无症状体检者肺癌的初步分析[J].中南大学学报(医学版),2022,47(2):244.
 [5] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤临床诊疗指南(2019版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287.
 [6] 丛玉隆,尹一兵,陈瑜.检验医学高级教程[M].北京:人民军

医出版社,2012:52-60.

[7] 牛安琳,罗艳容,刘功成,等.6种肿瘤标志物联合检测在辅助肺癌诊断及分型中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2019,29(10):1235-1237+1241.
 [8] Xi KX, Zhang XW, Yu XY, et al. The role of plasma miRNAs in the diagnosis of pulmonary nodules. J Thorac Dis[J]. 2018,10(7):4032-4041.
 [9] Zou JG, Ma LF, Li X, et al. Circulating microRNA array (miR-182, 200b and 205) for the early diagnosis and poor prognosis predictor of non-small cell lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(3):1108-1115.
 [10] Huang J, Xiao Y, Zhou Y, et al. Baseline serum tumor markers predict the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer receiving first-line immunotherapy: a multicenter retrospective study[J]. BMC Cancer, 2023,23(1):812.
 [11] 林琳,曹伟娟.非小细胞肺癌组织中GSTP1、CYFRA21-1及SCCAg水平的变化及其临床意义[J].实用癌症杂志,2023,38(10):1638-1640.
 [12] 卢小雪.五项血清肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值[J].实用医技杂志,2022,29(6):641-643.
 [13] Shintani T, Matsuo Y, Iizuka Y, et al. Prognostic Significance of Serum CEA for Non-small Cell Lung Cancer Patients Receiving Stereotactic Body Radiotherapy[J]. Anticancer Res, 2017,37(9):5161-5167.
 [14] 王艳海,赵娜,杨树帆.4项肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2020,17(9):1180-1182+1185.
 [15] 张春华.多项肿瘤标志物水平检测对肺癌患者临床诊断的辅助价值[J].医学临床研究,2020,37(5):765-767.

血浆 ctDNA *Septin9*、*SDC2* 基因甲基化在结直肠癌无创筛查中的应用

刘泳心 尹卫国 王攀 禩淑霞 潘秀锋 林金端*

[摘要] 目的 比较血浆 ctDNA 中 *Septin9* 基因甲基化(*mSEPT9*)、*SDC2* 基因的甲基化(*mSDC2*)检测在结直肠癌(CRC)筛查中的应用,并与传统生物标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、粪便隐血试验(FOBT)比较,评估这些指标单独应用与联合应用在 CRC 无创筛查中的临床应用价值。方法 收集 2021 年 4 月至 2023 年 10 月清远市人民医院诊治的 260 例结直肠癌病变患者及同期 48 例健康体检者的临床资料,用 McNemar 检验分析血浆 *mSEPT9* 和 *mSDC2* 检测效能的一致性,并与传统 CRC 生物标志物比较,评估各指标单独及联合应用的诊断效能。结果 *mSEPT9* 和 *mSDC2* 的阳性率分别为 25.3% 和 16.6%,差异有统计学意义($\chi^2=7.148, P<0.05$),两种方法的 Kappa 值为 0.564,其检测结果具有中等一致性;两者的阳性率与 CRC 所在解剖位置无关,差异无统计学意义($P>0.05$),*mSDC2* 对于左半结肠癌的阳性率高于 *mSEPT9*,差异有统计学意义($\chi^2=0.174, P<0.05$),*mSEPT9* 对于右半结肠和直肠的阳性率优于 *mSDC2*,差异有统计学意义($\chi^2=4.819, 4.935, P<0.05$)。*mSEPT9* 与 CRC 肿瘤生长类型有关,*mSEPT9* 在胶样型(100%)的阳性率最高,其次是浸润型(50%),差异具有统计学意义($\chi^2=10.227, P<0.05$)。FOBT 的阳性率在 CRC 的不同临床分期均较高,CEA 和 CA199 阳性率在癌前病变组较高,5 项联合检测的阳性率最高,其中 *Septin9* 基因与 *SDC2* 基因联合检测的阳性率均高于单基因检测。结论 血浆 ctDNA *mSEPT9* 与 FOBT 联合检测能够提高 CRC 的灵敏度和特异性,为 CRC 早期筛查和诊断提供重要的临床价值。

[关键词] 结直肠癌; *Septin9* 基因; *SDC2* 基因; 早期筛查; 癌胚抗原; 糖类抗原 199

Application of ctDNA *septin9*, *SDC2* gene methylation in noninvasive diagnosis of colorectal cancer

LIU Yongxin, YIN Weiguo, WANG Pan, XUAN Shuxia, PAN Xiufeng, LLIN Jinduan*

(Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, the Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong, China, 511518)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical application value of *septin9* and *SDC2* methylation (*mSEPT9*, *mSDC2*) in plasma ctDNA in non-invasive screening for colorectal cancer when individual or joint application with traditional biomarkers like carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199) and fecal occult blood test (FOBT). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 260 patients with precancerous lesions and 48 healthy individuals at Qingyuan People's Hospital from April 2021 to October 2023. The detection efficiency of plasma *mSEPT9* and *mSDC2* was evaluated using the McNemar test and compared with other CRC biomarkers, both individually and in combination. **Results** The positive rates of *mSEPT9* and *mSDC2* were 25.3% and 16.6%, respectively, with a statistically significant difference ($\chi^2=7.148, P<0.05$). The two biomarkers showed moderate consistency, with a Kappa value of 0.564. The positive rates of *mSEPT9* and *mSDC2* were not associated with the anatomic location of CRC ($P>0.05$). However, the positive rate of *mSDC2* was higher than that of *mSEPT9* in left colon cancer ($\chi^2=0.174, P>0.05$), but lower than that of *mSEPT9* in right colon and rectum ($\chi^2=4.819, 4.935, P<0.05$) when comparing the positivity rates based on CRC anatomical location. The positivity rate of *mSEPT9* was highest in the gel-like type (100%), followed by the infiltrating type (50%), with a statistically significant difference ($\chi^2=10.227, P<0.05$). The positivity rate of FOBT was highest when compared individually, while the positivity rate of the five-item combination is high-

基金来源:广东省基础与应用基础研究基金省企联合基金项目(2022A1515220186)

作者单位:广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院)检验医学部,广东,清远 511518

*通信作者:林金端, E-mail:linjinduan4@163.com

est when compared together, among which the positivity rate of the combined detection of plasma *Septin9* gene and *SDC2* gene was higher than that of single gene testing. **Conclusion** The combined detection of ctDNA *mSEPT9* gene and FOBT can improve the sensitivity and specificity of colorectal cancer screening, providing important clinical value for early diagnosis.

[KEY WORDS] Colorectal cancer; *Septin9* gene; *SDC2* gene; Early screening; Carcinoembryonic antigen; Sugar antigen 199

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是最常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率。近年来,中国CRC发病率和死亡率持续上升^[1],分别位于恶性肿瘤的第2位和第5位^[2]。CRC的发生发展大多遵循“腺瘤-不典型增生-癌”序列,从癌前病变进展为癌一般需要5~15年的时间^[3],早期肠癌治疗效果好,其5年生存率可达90%以上,因此,早诊早治是提高患者生存预后的重要举措。目前,CRC的早期筛查方法主要有结肠镜检查,血清肿瘤标志物筛查,粪便隐血试验 (fecal occult blood test, FOBT) 等,然而,这些方法都存在一定的局限性。结肠镜检查虽然能够直观地发现肠道病变部位,但给患者带来的不适感较明显,且操作复杂,不适宜作为大规模的筛查手段。血清肿瘤标志物筛查、FOBT虽然无创,但其敏感性和特异性较低^[4-5],容易出现假阳性或假阴性结果。因此,无创、简便、更准确的筛查方法对促进我国CRC早期筛查具有重要意义。研究表明^[6],DNA甲基化对基因调控、维持细胞身份和表观遗传变化至关重要。DNA甲基化异常^[7-9]已被证实与包括CRC在内的多种疾病的发病机制密切相关。目前,已报道多种基因甲基化与CRC的肿瘤发生有关,外周血作为无创液体活检的重要载体,多种基因甲基化检测已陆续进入临床应用。目前在CRC无创筛查中,临床上最为常见的CRC甲基化标志物主要有外周血浆中的 *Septin9* 基因甲基化 (methylated *Septin9*, *mSEPT9*)^[10] 和粪便中 *SDC2* 基因的甲基化 (methylated *syndecan-2*, *mSDC2*)^[11]。然而,不同基因甲基化对于CRC的诊断效能及临床应用价值不尽相同,本研究通过检测外周血浆中 *mSEPT9* 和 *mSDC2* 的水平,比较两者的诊断效能,且探讨 *mSEPT9* 和 *mSDC2* 标志物与传统标志物癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、FOBT联合检测对CRC的诊断价值,为临床早诊断早治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性分析的方法,收集2021年4月至2023年10月清远市人民医院诊治的结直肠病变患者及同期健康体检者的临床资料,包括240例CRC(15例I期,85例II期,115例III期,25例IV期),20例癌前病变患者(11例结肠腺瘤,9例结肠息肉),48名健康体检者。排除标准:①临床资料不完整;②继发性肠道肿瘤;③有放疗、化疗史。本研究经医院医学伦理委员会讨论批准。

1.2 方法

1.2.1 血浆 *mSEPT9* 检测技术

使用血浆处理试剂盒(北京,博尔诚),采用 *Septin9* 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法) 检测 (北京,博尔诚)。PCR过程使用 Applied Biosystems 7500 PCR 仪,试剂盒和仪器均按照说明书操作。

1.2.2 血浆 *mSDC2* 检测技术

使用血浆处理试剂盒(北京,博尔诚),采用人类 *SDC2* 基因甲基化试剂盒 (荧光 PCR 法) 检测 (广州,康立明)。PCR过程使用 Applied Biosystems 7500 型 PCR 仪,试剂盒和仪器均按照说明书操作。

1.2.3 血清肿瘤标志物检测方法

使用一次性分离胶真空采血管采血,采集外周血 3 mL, 3 500 r/min, $r=20$ cm 离心 5 min 后取上层血清待测。采用电化学发光法测定血清 CEA 和 CA199 水平。所用检测试剂盒、质控品及 Cobas 8000 全自动化学发光仪均由德国罗氏公司生产,均按说明书操作。

1.2.4 粪便隐血试验方法

使用科域专用标本采集杯留取新鲜粪便(软便、硬便一平勺,稀水便三勺,黑便、血便三分之一勺),按标本签收程序送检待测。试剂盒和仪器 (KU-F20) 都是由珠海科域生物工程股份有限公司生产。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,一致性分析采用 McNemar 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *mSEPT9* 与 *mSDC2* 结果的一致性比较

308例纳入统计的血浆样本中,*mSEPT9*和*mSDC2*阳性率分别为25.3%,16.6%,差异有统计学意义($\chi^2=7.148, P=0.008$),两种方法的Kappa值为0.564,其检测结果具有中等一致性。见表1。

表1 *mSEPT9*与*mSDC2*结果的一致性比较

检验结果	<i>mSEPT9</i>		总计	Kappa 值
	阴性	阳性		
<i>mSDC2</i>	阴性	221	36	0.564
	阳性	9	42	
总计		230	78	308

注:Kappa值为0.0~0.20:极低的一致性;0.21~0.40:一般的一致性;0.41~0.60:中等的一致性;0.61~0.80:高度的一致性;0.81~1.0:几乎完全一致。

2.2 mSEPT9 与 mSDC2 阳性率与 CRC 解剖位置相关性比较

mSEPT9 和 mSDC2 总体阳性率与 CRC 所在解剖位置差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不同基因甲基化对于不同解剖位置 CRC 的阳性率有所不同, mSDC2 对于左半结肠癌的阳性率高于 mSEPT9, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), mSEPT9 对于右半结肠和直肠的阳性率优于 mSDC2, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 mSEPT9、mSDC2 的阳性率与肿瘤生长类型的比较

将 CRC 按临床分类, 分为隆起型、溃疡性、浸润性和胶样型, mSEPT9 在各种肿瘤生长类型中的阳性率均高于 mSDC2, 尤其是浸润型 (50% VS 25%, $P>0.05$)。其中, mSEPT9 在胶样型 (100%) 的阳性率最高, 其次是浸润

型 (50%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); mSDC2 阳性率在不同 CRC 肿瘤生长类型差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.4 mSEPT9、mSDC2、CEA、CA199 和 FOBT 单独及联合诊断的比较

FOBT、CEA、mSEPT9、CA199、mSDC2 五个检测指标在健康对照组、癌前病变组以及结直肠癌组的阳性率差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。见表 4。mSEPT9 的灵敏度 (98.61%) 和特异度 (28.39%) 均最高。见表 5。FOBT 的阳性率均最高, CEA 阳性率次之, mSEPT9 和 CA199 阳性率在 CRC 早期中均为 0。5 项联合检测的阳性率均高于 3 项联合检测、2 项联合检测及单项检测, 血浆 Septin9 基因与 SDC2 基因联合检测的阳性率均高于单基因检测。见图 1。

表 2 mSEPT9 与 mSDC2 阳性率在不同结直肠癌位置的比较 [n(%)]

目标基因	肠癌位置			χ^2 值	P 值
	左半结肠	右半结肠	直肠		
mSDC2	17(29.82)	11(15.94)	24(21.05)	3.593	0.166
mSEPT9	15(26.32)	22(31.88)	39(34.21)	1.097	0.578
χ^2 值	0.174	4.819	4.935		
P 值	0.677	0.028	0.026		

表 3 mSEPT9 与 mSDC2 阳性率在肠癌生长类型的比较 [n(%)]

目标基因	肠癌生长类型				χ^2 值	P 值
	隆起型	溃疡型	浸润型	胶样型		
mSDC2 阳性率	35(25.93)	14(15.38)	3(25.00)	0(0.00)	4.727	0.193
mSEPT9 阳性率	47(34.81)	21(23.08)	6(50.00)	2(100.00)	10.227	0.017
χ^2 值	2.522	1.733	0.711			
P 值	0.112	0.188	0.399			

表 4 各组 mSEPT9、mSDC2、CEA、CA199 及 FOBT 阳性率比较 (%)

组别	五种检测方法的阳性率					χ^2 值	P 值
	FOBT	CEA	mSEPT9	CA199	mSDC2		
健康对照组	16.67	14.81	0.00	5.88	2.08	4.193	0.041
癌前病变组	37.50	14.29	5.00	0.00	5.00	5.722	0.017
结直肠癌组	82.72	41.05	31.67	24.53	21.67	186.565	<0.001
χ^2 值	25.697	10.405	25.956	10.105	12.933		
P 值	<0.001	0.006	<0.001	0.006	0.002		

表 5 mSEPT9、mSDC2、CEA、CA199 及 FOBT 诊断效能

诊断效能	mSEPT9	FOBT	mSDC2	CEA	CA199
灵敏度 (%)	98.61	97.87	93.33	93.27	97.87
特异性 (%)	28.39	28.21	24.71	20.50	14.77

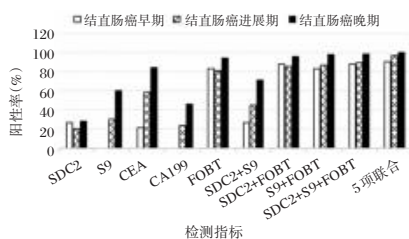


图 1 mSEPT9、mSDC2、CEA、CA199 和 FOBT 单独及联合检测阳性率比较

3 讨论

CRC 是临床上常见的恶性肿瘤之一, 早期筛查是降低癌症发病率、减少死亡率以及检测癌症或前体病变的能力^[12]的最佳方法。因此选择合适的筛查方法尤为重要。

据文献^[10,13]报道, mSEPT9 和 mSDC2 诊断 CRC 的灵敏度约 37%~90%, 55%~80%。与之相比, 本研究中的结果显示, mSEPT9 和 mSDC2 诊断 CRC 的灵敏度稍高, 但特异性较低, 可能与入选人群的信息差异有关。研究结果表明, 不同种族的人群甲基化检测对 CRC 诊断的敏感性略有区别, 欧美人群^[14]的敏感性范围为 46.6~90.0%, 而中国人^[10,15]的敏感性范围为 69~88%。此外, ctDNA 具有高度特异性, 可用于

癌症的早期发现,但在血液半衰期短(一般<2 h),可以实时反映肿瘤的动态变化^[16]。

为了进一步探讨这两种基因甲基化在CRC中的表现,本研究对不同肿瘤生长位置和类型的阳性率进行了比较分析。结果显示,在左右半结肠癌和直肠癌之间,*mSEPT9*和*mSDC2*的阳性率呈现出相近的趋势,与相关文献^[17]报道一致;而在CRC肿瘤的不同生长类型中,*mSEPT9*阳性率有统计学差异,提示*mSEPT9*检测对结直肠癌肿瘤分化良恶程度有一定的辅助诊断价值。

本研究比较5种标志物的敏感性和特异性,结果表明FOBT在CRC患者中的阳性率较高,特别是在疾病的早期、进展期和晚期阶段,阳性率始终保持较高水平,FOBT具有价格低廉、检测简便以及应用范围广泛的优势,因此,在我国当前的医疗环境下,FOBT仍然是一种适用于CRC筛查的可靠方法。血清CEA和CA199在结直肠癌组中的阳性率相较于*mSEPT9*、*mSDC2*和FOBT较低,但在癌前病变组的阳性率较高,因此,在发现CRC癌前病变方面具有一定的辅助作用。将5项标志物联合进行分析,表明联合检测较单一指标检测更有优势,以及双基因比单基因检测更有优势,可弥补单一指标高误诊率及高漏诊率的不足。尽管5项联合诊断CRC在效能和临床价值方面具备显著优势,但从经济学角度考虑,其检测费用较高,因此并不适宜作为疾病筛查的首选方法。本研究不仅比较了多种标志物的灵敏度和特异性,还发现血浆ctDNA基因甲基化的特异性明显高于其他传统标志物。这一发现意味着血浆ctDNA基因甲基化检测在鉴别疾病方面具有更高的准确性。同时,FOBT的灵敏度最高,表明其在检测疾病方面具有较高的敏感性,因此在临床应用中具有较高的性价比。

本研究为临床样本的回顾性分析,存在病例信息局限性和潜在未知因素影响。仅关注*Septin9*和*SDC2*基因甲基化,未发掘其他基因甲基化在CRC检测中的诊断价值。若采用多中心、大样本量、开展前瞻性研究和多学科交叉研究,可提高研究质量和临床应用价值。

综上所述,血浆ctDNA *Septin9*基因甲基化与FOBT联合检测具有无创、简便、快速、准确性高、灵敏度强及适用于大规模筛查等优势,联合检测能够实现优势互补,提升诊断效能,对肿瘤良恶性程度的鉴别具有一定的辅助作用,具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] Chen H, Lu B, Dai M. Colorectal Cancer Screening in China: Status, Challenges, and Prospects-China, 2022[J]. China CDC Wkly, 2022, 4(15):322-328.
[2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2):1-13.

[3] Nfonsam V, Wusterbarth E, Gong A, et al. Early - Onset Colorectal Cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2): 143-155.
[4] Wei MM, Wang SS, Zheng JL, et al. Herbal Medicine Teng-Long - Bu - Zhong - Tang Inhibitsthe Growth of Human RKO Colorectal Cancer by Regulating Apoptosis, Senescence, and Angiogenesis[J]. World J Tradit Chin Med, 2022, 8(1): 110-114.
[5] Jiang Y, Chang YD, Wang M, et al. Exploring the Molecular Mechanism of Radix Astragali on Colon Cancer Based on Integrated Pharmacology and Molecular Docking Technique [J]. World J Tradit Chin Med, 2022, 4: 502-508.
[6] Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective. Trends Genet, 2022, 38(7):676-707.
[7] Huang HT, Figueroa ME. Epigenetic deregulation in myeloid malignancies[J]. Blood, 2021, 138(8):613-24.
[8] Alcaraz J, Ikemori R, Llorente A, et al. Epigenetic Reprogramming of Tumor-Associated Fibroblasts in Lung Cancer: Therapeutic Opportunities[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15):3782.
[9] Kuai D, Zhu S, Shi H, et al. Aberrant expression of m6A mRNA methylation regulators in colorectal adenoma and adenocarcinoma[J]. Life Sci, 2021, 273:119258.
[10] Lu DC, Zhang QF, Li L, et al. Methylated Septin9 has moderate diagnostic value in colorectal cancer detection in Chinese population: a multicenter study[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):232.
[11] Zeng T, Huang Z, Yu X, et al. Combining methylated SDC2 test in stool DNA, fecal immunochemical test, and tumor markers improves early detection of colorectal neoplasms [J]. Front Oncol, 2023, 13:1166796.
[12] Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J]. JAMA, 2021, 325(19): 1978-1998.
[13] 李海军,牛春梅,任静,等. 联合检测 *Septin9* 与 *SDC2* 和 *TFPI2* 甲基化及粪便隐血在大肠病变筛查中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(4):482-488.
[14] Oh T, Kim N, Moon Y, et al. Genome - wide identification and validation of a novel methylation biomarker, SDC2, for blood - based detection of colorectal cancer [J]. J Mol Diagn, 2013, 15(4):498-507.
[15] Fu B, Yan P, Zhang S, et al. Cell-free circulating methylated SEPT9 for noninvasive diagnosis and monitoring of colorectal cancer[J]. Dis Markers, 2018, 2018:6437104.
[16] Siri G, Alesaeidi S, Dizghandi SE, et al. Analysis of SDC2 gene promoter methylation in whole blood for noninvasive early detection of colorectal cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(Supplement):S354-S358.
[17] Zhang W, Yang C, Wang S, et al. SDC2 and TFPI2 Methylation in Stool Samples as an Integrated Biomarker for Early Detection of Colorectal Cancer [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:3601-3617.

通辽地区8 166例呼吸道病原体感染情况分析

刘国利 段旭东 霍文艳*

[摘要] **目的** 初步调查评估2023年至2024年冬春两季呼吸道感染病原体在通辽地区的感染现状,为本地区呼吸道传染病防控提供实验室依据。**方法** 收集2023年10月至2024年4月内蒙古民族大学附属医院检验科检测的8 166例7种呼吸道病原体核酸检测结果,7种病原体分别为SARS-CoV-2、ADV、HRV、IVA、IVB、MP、RSV,对其进行分析,以评估7种呼吸道病原体感染情况。**结果** 8 166例标本中病原体阳性共4 173例(51.10%);混合2种及以上病原体阳性的有565例(13.53%),其中RSV和HRV混合感染60例(10.62%),在混合感染标本中占比最高;总体检出率排名前三的病原体依次是RSV 979(11.99%)、IVA 985(12.06%)、IVB 625(7.65%)。通过对不同年龄段比较分析,结果显示 ≤ 20 岁以RSV和MP感染为主, ≥ 21 岁以IVA感染为主;不同性别患者中,HRV和RSV感染男性多于女性,差异有统计学意义($\chi^2=25.111, \chi^2=5.893, P<0.05$),SARS-CoV-2、ADV、IVA、IVB、MP感染男女差别不大,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 通辽地区2023年冬至2024年春7种呼吸道感染病原体中,感染以甲型流感病毒感染最为常见,混合感染以人鼻病毒合并呼吸道合胞病毒感染为主。7种呼吸道感染病原体的流行还与季节、年龄等因素有关。

[关键词] 流行情况;呼吸道病原体;混合感染

Analysis of 8 166 cases of respiratory pathogen infection in Tongliao area

LIU Guoli, DUAN Xudong, HUO Wenyan*

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia, China, 028000)

[ABSTRACT] **Objective** To preliminarily investigate and evaluate the infection status of respiratory pathogens in Tongliao region from 2023 to 2024, so as to provide laboratory evidence for the prevention and control of respiratory infectious diseases in the region. **Methods** The nucleic acid test results of 7 respiratory pathogens from 8166 cases tested in the Laboratory Department of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for Nationalities from October 2023 to April 2024 were collected and analyzed. The 7 pathogens were SARS-CoV-2, ADV, HRV, IVA, IVB, MP and RSV. To evaluate the prevalence of seven respiratory pathogens. **Result** Among the 8166 samples, 4173 (51.10%) were positive for pathogens. 565 cases (13.53%) were mixed with two or more pathogens, of which 60 cases (10.62%) were mixed with RSV and HRV, accounting for the highest proportion of mixed infection. The top three detected pathogens were RSV 979 (11.99%), IVA 985 (12.06%) and IVB 625 (7.65%). By comparison and analysis of different age groups, the results showed that RSV and MP were the main infection in ≤ 20 years old, and IVA was the main infection in ≥ 21 years old. HRV and RSV infections were more common in men than in women, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). SARS-CoV-2, ADV, IVA, IVB and MP infections were not significantly different between men and women ($P>0.05$). **Conclusion** Among the seven kinds of respiratory infection pathogens in Tongliao area from winter 2023 to spring 2024, influenza A virus was the most common infection, and human rhinovirus combined with respiratory syncytial virus was the main mixed infection. The prevalence of seven kinds of respiratory infection pathogens is also related to season, age and other factors.

[KEY WORDS] The prevalence of diseases; Respiratory pathogens; Mixed infection

基金项目:内蒙古民族大学科学研究项目(NMDYB20067)

作者单位:内蒙古民族大学附属医院检验科,内蒙古,通辽 028000

*通信作者:霍文艳, E-mail:2242492816@qq.com

急性呼吸道感染(acute respiratory infections, ARIs)是常见的呼吸系统疾病,由多种病原体引起,是儿童期的常见病^[1-3],除儿童外,也可引起老人及其他免疫功能低下人群出现危重病情,甚至死亡^[4]。呼吸道感染不但潜伏期短,而且感染力很强,同时兼具传播速度快的特点,这就导致一旦感染,发病很快且迅速传播蔓延,呼吸道疾病的发病率和死亡率都呈上升趋势^[5]。在通辽地区,关于ARIs病原谱的研究,尚缺乏近些年大样本的调查研究数据。为了解近期本地呼吸道病原体感染现状,本研究对2023年10月至2024年4月收治于本院的8166例ARIs住院患者的呼吸道病原体核酸检测结果进行整理,对比分析不同年份、月份、不同性别、不同年龄段的检测结果,为本地区呼吸道疾病的精准诊治及疾病防控提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2023年10月至2024年4月冬春两季内蒙古民族大学附属医院检验科的7种呼吸道病原体核酸检测样本。患者来源均为通辽地区各旗县及市区,且样本来自符合《全国流感监测方案(2017版)》^[6]定义的流感样病例(体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$,伴咳嗽或咽痛之一)。

共收集合格标本8166例,其中男性4132例,女性4034例,患者最小年龄为30天,最大年龄104岁,按照年龄将患者分为4组, ≤ 10 岁组(2996例),11~20岁组(511例),21~50岁组(1250例), ≥ 50 岁组(3409例)。

1.2 仪器设备和试剂

全自动核酸提取仪购自广州达安基因股份有限公司,型号为Smart32;荧光定量PCR仪购自上海宏石医疗科技有限公司,型号为SLAN-96p;呼吸道病原体核酸检测提取及检测试剂盒均购自圣湘生物科技股份有限公司。

1.3 实验方法

取200 μL 标本,使用全自动核酸提取仪进行核酸提取,取5 μL 核酸提取产物加入至40 μL PCR-Mix中,终体积为

25 μL ,使用荧光定量PCR仪进行扩增,整个实验过程严格按照实验室质量体系进行操作、结果判读及质量控制。检测7种病原体分别为新型冠状病毒(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-Cov-2)、腺病毒(Adenovirus, ADV)、人鼻病毒(Human rhinovirus, HRV)、甲型流感病毒(Influenza virus A, IVA)、乙型流感病毒(Influenza virus B, IVB)、肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae, MP)、呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)。

1.4 统计学方法

采用SPSS Statistics 24.0软件进行分析,GraphPad Prism 8.0.1软件进行作图。计数资料以 $n(\%)$ 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 不同月份病原体检测结果

2023年10月至2024年4月共检测8166例标本,其中4173例呼吸道病原体标本检出阳性,总阳性率为51.10%;总体检出率排名前三的病原体依次是RSV 979(11.99%)、IVA 985(12.06%)、IVB 625(7.65%)。2023年11月份开始,7种呼吸道病原体阳性率明显增加,2024年1月份达到峰值1097(13.43%),并且7种呼吸道病原体交替出现高峰,流行时间持续至4月份,2023年12月,IVA感染出现高峰值376(52.64%),2024年1月,IVB感染出现峰值329(52.64%),2024年2月,RSV感染出现峰值285(29.11%)。见表1。

2.2 不同性别呼吸道病原体感染情况比较

从主要病原体分析,不同性别患者HRV和RSV检出率男性多于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SARS-CoV-2、ADV、IVA、IVB、MP检出率男女差别并不大,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 不同季节呼吸道病原体感染情况

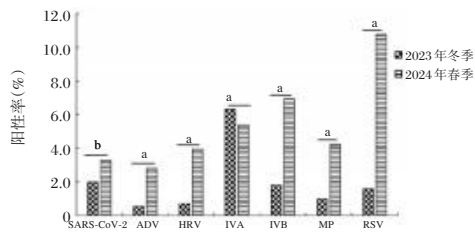
7种病原2024年春检出率高于2023年冬,7种病原两个季度的检出率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。

表1 2023年10月-2024年4月呼吸道病原体检测结果 [$n(\%)$]

时间	SARS-CoV-2	ADV	HRV	IVA	IVB	MP	RSV	合计
2023年10月	42(0.51)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.02)	1(0.01)	0(0.00)	8(0.10)	53(0.65)
2023年11月	50(0.61)	0(0.00)	0(0.00)	64(0.78)	4(0.05)	0(0.00)	15(0.18)	133(1.63)
2023年12月	47(0.58)	38(0.47)	49(0.60)	376(4.60)	122(1.49)	69(0.84)	88(1.08)	789(9.66)
2024年1月	25(0.31)	78(0.96)	68(0.83)	250(3.06)	329(4.03)	100(1.22)	247(3.02)	1097(13.43)
2024年2月	70(0.86)	59(0.72)	71(0.87)	42(0.51)	106(1.30)	106(1.30)	285(3.49)	739(9.05)
2024年3月	134(1.64)	59(0.72)	136(1.67)	85(1.04)	51(0.62)	90(1.10)	222(2.72)	777(9.52)
2024年4月	46(0.56)	51(0.62)	120(1.47)	166(2.03)	12(0.15)	76(0.93)	114(1.40)	585(7.16)
合计	414(5.07)	285(3.49)	444(5.44)	985(12.06)	625(7.65)	441(5.40)	979(11.99)	4173(51.10)

表2 不同性别病原体检出情况 [$n(\%)$]

性别	SARS-CoV-2	ADV	HRV	IVA	IVB	MP	RSV	合计
男	219(2.68)	143(1.75)	276(3.38)	486(5.95)	302(3.70)	228(2.79)	531(6.50)	2185(26.76)
女	195(2.39)	142(1.74)	168(2.06)	499(6.11)	323(3.96)	213(2.61)	448(5.49)	1988(24.34)
χ^2 值	0.922	0.021	25.111	0.711	1.408	0.226	5.893	
P 值	0.337	0.884	<0.001	0.399	0.235	0.635	0.015	



注:2023年冬为2023年10~12月;2024年春为2024年1~3月,^a $P < 0.001$,^b $P < 0.01$ 。

图1 不同季节不同病原体感染情况

2.4 呼吸道病原体检出情况

本研究4 173例阳性患者中,单一病原体阳性共3 608例(86.47%)。见图2。混合2种及以上病原体阳性的有565例(13.53%),其中双重病原体阳性505例。见表3。三重病原体阳性56例。见表4。四重病原体阳性4例。见表5。RSV和HRV混合感染在混合感染标本中占比最高,达10.62%。

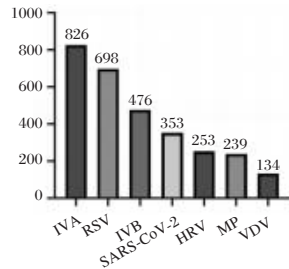


图2 呼吸道单一病原体感染检出情况(n)

表3 呼吸道双重病原体混合感染检出情况 [n(%)]

复合感染情况	n(%)
HRV+RSV	60(10.62)
MP+RSV	53(9.38)
IVB+RSV	44(7.79)
IVA+MP	39(6.90)
ADV+RSV	39(6.90)
HRV+MP	33(5.84)
IVA+RSV	32(5.66)
IVA+IVB	31(5.49)
ADV+HRV	26(4.60)
IVB+MP	22(3.89)
SARS-CoV-2+IVA	20(3.54)
ADV+MP	19(3.36)
HRV+IVB	18(3.19)
SARS-CoV-2+RSV	14(2.48)
ADV+IVB	12(2.12)
ADV+IVA	11(1.95)
HRV+IVA	11(1.95)
SARS-CoV-2+HRV	7(1.24)
SARS-CoV-2+MP	6(1.06)
SARS-CoV-2+ADV	4(0.71)
SARS-CoV-2+IVB	4(0.71)

2.5 不同年龄组别病原体检出情况

根据不同年龄分组,≤10岁组阳性共2 250例(27.55%),阳性率最高的病原体为RSV;11~20岁组阳性共224例

表4 呼吸道三重病原体混合感染检出情况 [n(%)]

复合感染情况	n(%)
ADV+HRV+RSV	10(1.77)
ADV+HRV+MP	9(1.59)
ADV+MP+RSV	5(0.88)
HRV+MP+RSV	4(0.71)
ADV+IVB+MP	3(0.53)
HRV+IVA+MP	3(0.53)
IVA+IVB+RSV	3(0.53)
ADV+HRV+IVB	2(0.35)
ADV+IVA+RSV	2(0.35)
ADV+IVB+RSV	2(0.35)
HRV+IVA+RSV	2(0.35)
HRV+IVB+RSV	2(0.35)
ADV+HRV+IVA	1(0.18)
ADV+IVA+MP	1(0.18)
IVA+IVB+MP	1(0.18)
IVB+MP+RSV	1(0.18)
SARS-CoV-2+ADV+RSV	1(0.18)
SARS-CoV-2+HRV+RSV	1(0.18)
SARS-CoV-2+IVA+IVB	1(0.18)
SARS-CoV-2+RSV+IVB	1(0.18)
SARS-CoV-2+RSV+MP	1(0.18)

表5 呼吸道四重病原体混合感染检出情况 [n(%)]

复合感染情况	n(%)
ADV+IVB+MP+RSV	2(0.35)
ADV+HRV+IFA+RSV	1(0.18)
SARS-CoV-2+ADV+HRV+RSV	1(0.18)

(2.74%),阳性率最高的病原体为MP;21~50岁组阳性共494例(6.05%),阳性率最高的病原体为IVA;≥50岁组阳性共1 205例(14.76%),阳性率最高的病原体为IVA;不同病原体在四个组别内的感染率比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表6。

3 讨论

呼吸道感染是世界范围内导致人类死亡的主要原因之一,其传播途径多样,且随着国际交流的增加而更加广泛^[5,7]。多重病原体检测对诊断和治疗下呼吸道感染具有重要的临床价值^[8-9]。不同地区由于饮食、气候的差异,呼吸道病原体的流行特征也有所不同^[10-13]。

通过对通辽2023年10月至2024年4月期间7种呼吸道病原体检测结果分析发现,7种呼吸道病原体在2023年12月开始持续到2024年4月份,一直都居高不下,处在感染的高峰期,不同呼吸道病原体的峰值,交替出现,基本符合文献报道的冬春季^[4,14-15]爆发的特征,多种呼吸道病原共感染并且有逐年增加的趋势,分析其原因,可能是我国过去3年里受到国家疫情防控政策的影响,提倡佩戴口罩,在避免SARS-CoV-2传播的同时,其他呼吸道病原体的直接传播活性也明显降低。由于这些疾病的季节性传播模式被破坏,人们缺乏相应的免疫刺激,更容易受到呼吸道感染有关。

表6 不同年龄组别病原体检出情况 [n(%)]

年龄	SARS-CoV-2	ADV	HRV	IVA	IVB	MP	RSV	合计
≤10	38(0.47)	220(2.69)	345(4.22)	259(3.17)	293(3.59)	288(3.53)	807(9.88)	2250(27.55)
11~20	10(0.12)	16(0.20)	22(0.27)	47(0.58)	54(0.66)	55(0.67)	20(0.24)	224(2.74)
21~50	52(0.64)	18(0.22)	25(0.31)	176(2.16)	137(1.68)	43(0.53)	43(0.53)	494(6.05)
≥51	314(3.85)	31(0.38)	52(0.64)	503(6.16)	141(1.73)	55(0.67)	109(1.33)	1205(14.76)
χ ² 值	225.055	215.250	346.729	65.041	100.170	237.929	1002.236	
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

本次研究对象的年龄跨度从30天至104岁,分为四个年龄组别进行比较。结果显示,≥50岁组和≤10岁组的入院人数最多,这可能与老年人和儿童的免疫力下降和不足有关^[5]。

在8166例合格标本中,阳性检出率为51.10%,高于北京门头沟地区^[16],低于深圳和大连地区^[17],可能与人口密度和防护意识有关。不同季节病原体感染中,冬季以IVA病毒感染为主,春季则以RSV为主。流感样病例中,SARS-CoV-2在老年组中检出率较高,而其他病原体如ADV、HRV等则在儿童组和老年组中较为集中。

研究还发现,不同季度的病原体感染率有显著差异,除IVA外,其余病原体感染率在两个季度有着显著差异,春季感染率明显高于冬季,这可能与人员流动增加有关。此外,本研究中还检出了多重病原体感染的病例,包括四重病原体感染,主要发生在5岁以下幼儿中。

综上所述,通过本研究调查分析结果,可以初步评估通辽地区7种呼吸道病原体的感染现状,除了新型冠状病毒外,还存在多种病原体引起的下呼吸道感染,尤其在春季,其中IVA和RSV是主要流行呼吸道病原体。感染高峰季节及好发年龄明确指向春季的儿童及老人,他们更容易受到呼吸道疾病的影响。建议加强防护措施,例如接种相关疫苗,有关部门加强对呼吸道感染的病原谱监测,以掌握病原体的流行规律,为急性呼吸道传染病诊疗和疫情防控提供指导和监测预警。

参考文献

[1] 杨吉丹,孙浩翔,胡月,等. 2016-2020年合肥市大气污染物与急性上呼吸道感染急诊量的关系[J]. 中华全科医学, 2024, 22(5): 754-758.

[2] Bianchini S, Argentiero A, Camilloni B, et al. Vaccination against Paediatric Respiratory Pathogens[J]. Vaccines, 2019, 7(4): 168-168.

[3] 邓茜,谭惠,张雪梅,等. 2012-2021年海南地区儿童常见呼吸道病原体流行情况分析[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(4): 339-344.

[4] 栾明春,郎兴莹,王越,等. 大连地区2022-2023年冬春季

呼吸道感染病原谱分析[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(1): 56-60.

[5] 杨洁. 呼吸道病原微生物的流行病学特点及其变化趋势[J]. 工业微生物, 2024, 54(2): 131-133.

[6] 国家卫生计生委办公厅. 全国流感监测方案(2017年版). 中华人民共和国国家卫生健康委员会

[7] 甘明宇,李刚,俞惠,等. 宏基因组 Nanopore 测序在儿童呼吸道感染病原微生物快速检测中的应用价值[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(5): 378-381.

[8] Shunhang W, Fangfang L, Xiaofang C, et al. Application of a nucleic acid-based multiplex kit to identify viral and atypical bacterial aetiology of lower respiratory tract infection in hospitalized children. [J]. J Med Microbiol, 2019, 68(8): 1211-1218.

[9] W T C, Kristina L, B T W, et al. Rapid Multiplex PCR for Respiratory Viruses Reduces Time to Result and Improves Clinical Care: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis.[J]. J Infect, 2023, 86(5).

[10] Junxiao L, Mengli W, Zhihong Z, et al. Viral and bacterial coinfection among hospitalized children with respiratory tract infections[J]. Am J Infect Control, 2020, 48(10): 1231-1236.

[11] 王秀梅,秦爽. 学龄前儿童轮状病毒下呼吸道感染流行特征及其危险因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(2): 157-161.

[12] 张玥娇,赵小娟,王保东,等. 新型冠状病毒肺炎疫情暴发前后北京市怀柔区呼吸道感染住院患者病原体病原谱的分析[J]. 中国病毒病杂志, 2023, 13(2): 126-130.

[13] 胡广义,张文增,吴舜. 2016-2020年北京市顺义区流行性感冒病例特征分析[J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(4): 295-298.

[14] 杨霖响,唐国英,郑小萍,等. 2019-2022年重庆开州区儿童呼吸道感染病原体流行特征[J]. 公共卫生与预防医学, 2024, 35(3): 137-140.

[15] 谢家敏,张云强,杨康,等. 2019-2021年广东省住院严重急性呼吸道感染病毒病原谱分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(3): 38-42.

[16] 张博文,傅宝静. 急性呼吸道感染病例病原学调查分析[J]. 河北医药, 2022, 44(12): 1897-1899.

[17] 钟小珍,豆小文,阚丽娟,等. 新型冠状病毒感染疫情下深圳地区患儿13种呼吸道病原体流行病学分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(4): 475-480.

合并 HPV 感染宫颈癌患者血清 *miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653* 表达及临床意义

黄晓敏¹ 高月月^{2*} 孙杨¹ 史建林¹

[摘要] 目的 探究合并人乳头瘤病毒(HPV)感染宫颈癌(CC)患者血清微小RNA-92a-5p(*miR-92a-5p*), 微小RNA-106a(*miR-106a*), 微小RNA-3653(*miR-3653*)表达及临床意义。方法 选取2019年6月至2021年6月张家口市妇幼保健院诊治的97例HPV感染CC患者作为研究组,另选取同期97例单纯非HPV感染CC患者作为对照组。实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测两组血清*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*的表达水平;采用Pearson分析HPV感染CC患者血清中*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*水平的相关性;采用多因素logistics回归分析CC患者感染HPV的影响因素;采用ROC曲线分析*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*对CC患者感染HPV的诊断价值。结果 研究组血清*miR-92a-5p*、*miR-106a*水平显著高于对照组,*miR-3653*水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HPV感染CC患者血清*miR-92a-5p*与*miR-106a*呈正相关($r=0.483, P<0.05$),与*miR-3653*呈负相关($r=-0.479, P<0.05$);*miR-106a*与*miR-3653*呈负相关($r=-0.514, P<0.05$)。*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*均为CC患者感染HPV的影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*水平对诊断CC患者感染HPV的ROC曲线下的面积(AUC)分别为0.841、0.807、0.725,三指标联合对诊断CC患者感染HPV的AUC为0.912,三指标联合优于各自单独预测($Z_{\text{联合vs}miR-92a-5p}=2.442, Z_{\text{联合vs}miR-106a}=2.391, Z_{\text{联合vs}miR-3653}=3.123, P<0.05$)。结论 CC患者感染HPV血清*miR-92a-5p*、*miR-106a*水平显著升高,*miR-3653*水平显著降低,三指标有望成为CC患者感染HPV的潜在治疗靶标。

[关键词] 宫颈癌; *miR-92a-5p*; *miR-106a*; *miR-3653*; HPV感染

Changes and clinical significance of serum *miR-92a-5p*, *miR-106a*, *miR-3653* expression in cervical cancer patients with combined HPV infection

HUANG Xiaomin¹, GAO Yueyue^{2*}, SUN Yang¹, SHI Jianlin¹

(1. Department of Pediatrics, Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression changes and clinical significance of serum microRNA-92a-5p (*miR-92a-5p*), microRNA-106a (*miR-106a*), and microRNA-3653 (*miR-3653*) in patients with cervical cancer (CC) co-infected with human papillomavirus (HPV). **Methods** 97 cases of HPV-infected CC patients treated at our hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the study group, while another 97 cases of CC patients with non-HPV infection during the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was applied to detect the expression levels of serum *miR-92a-5p*, *miR-106a*, and *miR-3653*. Pearson analysis was conducted to investigate the correlation between *miR-92a-5p*, *miR-106a*, and *miR-3653* levels in the serum of HPV-infected CC patients. Multiple logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of HPV infection in CC patients. ROC curve analysis was performed to evaluate the diagnostic value of *miR-92a-5p*, *miR-106a*, and *miR-3653* for HPV infection in CC patients. **Results** The levels of serum *miR-92a-5p* and *miR-106a* in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the level of serum *miR-3653* in the study group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The serum *miR-92a-5p* of HPV infected CC patients was positively cor-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20240056)

作者单位:1. 张家口市妇幼保健院儿科,河北,张家口 075000

2. 河北北方学院附属第一医院妇产科,河北,张家口 075000

*通信作者:高月月, E-mail:15369316952@163.com

related with *miR-106a* ($r=0.483$, $P<0.05$) and negatively correlated with *miR-3653* ($r=-0.479$, $P<0.05$). *MiR-106a* was negatively correlated with *miR-3653* ($r=-0.514$, $P<0.05$). *MiR-92a-5p*, *miR-106a*, and *miR-3653* are all influencing factors for HPV infection in CC patients ($P<0.05$). According to the ROC curve analysis, the AUC values of serum *miR-92a-5p*, *miR-106a*, and *miR-3653* levels for diagnosing HPV infection in CC patients were 0.841, 0.807, and 0.725, respectively. The combined AUC of the three was 0.912 for diagnosing HPV infection in CC patients, and the combined AUC of the three was better than their individual predictions ($Z_{\text{combination vs } miR-92a-5p}=2.442$, $Z_{\text{combination vs } miR-106a}=2.391$, $Z_{\text{combination vs } miR-3653}=3.123$, $P<0.05$). **Conclusion** The levels of *miR-92a-5p* and *miR-106a* in the serum of CC patients infected with HPV significantly increased, while the level of *miR-3653* significantly decreased. These three factors are expected to become potential therapeutic targets for CC patients infected with HPV.

[KEY WORDS] Cervical cancer; *MiR-92a-5p*; *MiR-106a*; *MiR-3653*; HPV infection

宫颈癌(cervical carcinoma, CC)是全球妇女常见的恶性肿瘤之一^[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是CC公认的主要诱因^[1-2]。因此,探索与HPV感染相关的关键分子,有望为CC提供新治疗靶点。

研究报道^[3], MicroRNA (miRNA)在恶性肿瘤中通过调控基因表达进而促进或者抑制肿瘤的形成和发展。其中,微小RNA-92a-5p(*miR-92a-5p*)对癌症增殖、迁移和侵袭具有调节作用^[4]。微小RNA-106a(*miR-106a*)在卵巢癌、子宫内膜癌和胃癌等多种癌症中水平异常升高,具有成为癌症诊断和预后生物标志物的潜力^[1,5-6]。微小RNA-3653(*miR-3653*)水平在宫颈癌中升高,与HPV感染有关,可能可作为宫颈癌患者诊断和预后的生物标志物^[7]。本研究将测定HPV感染CC患者血清中*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*的表达水平,并评估其在HPV感染中的临床价值,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2021年6月张家口市妇幼保健院诊治的97例HPV感染CC患者作为研究组,另选取同期97例单纯非HPV感染CC患者作为对照组。纳入标准:①CC患者符合《宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)》的诊断标准^[8],且经组织病理学证实;②HPV感染的诊断参考美国疾病控制和预防中心制订的《性传播感染诊疗规范》^[9];③患者未在研究前3个月内接受过放疗、化疗或其他可能影响结果的治疗;④患者同意参与研究,并已签署知情同意书。排除标准:①有其他活动性恶性肿瘤的患者;②有严重心、肺、肝、肾等器官功能障碍的患者;③有自身免疫疾病的患者;④血清样本存在溶血或污染,可能影响实验结果的准确性。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已经本院伦理委员会批准。

表1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	身体质量指数(kg/m ²)	孕次(次)	产次(次)
对照组	97	43.27±3.46	22.49±1.89	2.01±0.51	1.67±0.46
研究组	97	42.88±3.91	22.81±2.02	1.92±0.49	1.59±0.45
t值		0.736	1.139	1.253	1.224
P值		0.463	0.256	0.212	0.222

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂

RNA提取试剂盒(上海阿拉丁生化科技股份有限公司, R669990);反转录试剂盒(浙江麦飞生物科技有限公司, AK3495-100T);SYBR Green 荧光染料(北京伊塔生物科技有限公司, YT02342);ABI-7500实时荧光定量PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)仪(北京赛百奥科技有限公司)。

1.2.2 qRT-PCR法检测血清*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*水平检测

采集所有患者入院次日静脉血5 mL,置于EP管中,离心(3 000 rpm, 15 min, 离心半径15 cm)后,分离血清,采用RNA提取试剂盒提取血清样本总RNA,利用反转录试剂盒将RNA合成cDNA,以cDNA为模板,利用qRT-PCR仪测定*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*表达水平,以U6作为内参基因。引物序列见表2。以2^{-ΔΔCt}方法计算*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*表达水平。

1.3 统计学处理

使用SPSS 25.0软件处理分析数据,计量资料均经过Shapiro-Wilk正态检验,符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验;采用Pearson分析HPV感染CC患者血清中*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*水平的相关性;采用多因素logistics回归分析CC患者感染HPV的影响因素;采用ROC曲线分析*miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653*对CC患者感染

表2 qRT-PCR引物序列

基因	正向引物5'-3'	反向引物5'-3'
<i>miR-92a-5p</i>	GGTTGGGATTTGTGCGCAATGC	CTGATCGATTCTGATTCCAG
<i>miR-106a</i>	CAGTGCAGGTAGAGCTCAG	TGCCAGAAGTGCTTATACTGC
<i>miR-3653</i>	GCCGAGCTAAGAAGTTGACT	CTCAACTGGTGTCTGTGGA
U6	GTGCGTGTCTGGAGTGC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

HPV的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 水平比较

研究组血清 miR-92a-5p、miR-106a 水平显著高于对照组, miR-3653 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-92a-5p	miR-106a	miR-3653
对照组	97	0.98±0.13	1.03±0.17	1.05±0.18
研究组	97	3.01±0.38	2.70±0.35	0.61±0.12
t 值		49.781	42.271	20.032
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 HPV 感染 CC 患者血清 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 水平之间的相关性

HPV 感染 CC 患者血清 miR-92a-5p 与 miR-106a 呈正相关 ($r=0.483, P < 0.05$), 与 miR-3653 呈负相关 ($r=-0.479, P < 0.05$); miR-106a 与 miR-3653 呈负相关 ($r=-0.514, P < 0.05$)。

2.3 多因素 logistics 回归分析 CC 患者感染 HPV 的影响因素

以 CC 患者是否感染 HPV 为因变量 (否=0, 是=1), 以 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 为自变量 (变量均为实测值), 纳入 logistics 回归模型进行分析, 多因素 logistics 分析结果显示, miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 均为 CC 患者感染 HPV 的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 logistics 回归分析 CC 患者感染 HPV 的影响因素

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% 置信区间	P 值
miR-92a-5p	1.227	0.334	13.502	3.412	1.773~6.566	<0.001
miR-106a	0.921	0.245	14.134	2.512	1.554~4.060	<0.001
miR-3653	-0.983	0.296	11.040	0.374	0.209~0.668	0.001

2.4 血清 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 对 CC 患者感染 HPV 的诊断价值

根据 ROC 曲线分析得知, 血清 miR-92a-5p 水平对诊断 CC 患者感染 HPV 的 AUC 为 0.841, 血清 miR-106a 对诊断 CC 患者感染 HPV 的 AUC 为 0.807, 血清 miR-3653 水平对诊断 CC 患者感染 HPV 的 AUC 为 0.725, 三指标联合对诊断 CC 患者感染 HPV 的 AUC 为 0.912, 三指标联合优于各自单独预测 ($Z_{\text{联合 vs miR-92a-5p}}=2.442, Z_{\text{联合 vs miR-106a}}=2.391, Z_{\text{联合 vs miR-3653}}=3.123, P < 0.05$)、见表 5、图 1。

表 5 血清 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 对 CC 患者感染 HPV 的诊断价值

项目	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	截断值
miR-92a-5p	0.841	0.748~0.933	0.83	0.75	3.18
miR-106a	0.807	0.706~0.909	0.72	0.71	2.96
miR-3653	0.725	0.624~0.827	0.72	0.65	0.57
联合检测	0.912	0.842~0.981	0.95	0.61	

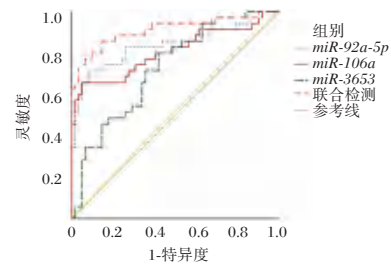


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

HPV 具有双链环状 DNA 基因组, 是一种无包膜的小壳病毒^[1]。持续性高危型 HPV 感染被认为是 CC 发生的主要原因^[10]。因此, 寻求能够准确评估 HPV 感染 CC 的有效生物标志物具有重要的临床意义。

最近的研究表明, miR-92a-5p 参与肿瘤的发生和发展。例如, miR-92a-3p 通过调节 B 细胞易位基因 2 调节乳腺癌细胞的增殖和转移^[11]。miR-92a-5p 在 CC 组织显著上调, miR-92a 的过表达导致 CC 的恶性增殖和侵袭, miR-92a-5p 可通过直接靶向 PIK3R1、FBXW7 和 DKK3 促进 CC 细胞增殖、侵袭和迁移, 并且高表达水平的 miR-92a-3p 与 CC 患者预后不良相关^[12]。

miR-106a 在 CC 患者的癌细胞系和组织中显著上调, 并且可以通过靶向 TIMP2 促进 CC 细胞的迁移和侵袭, miR-106a 参与 CC 细胞的 DDP 耐药^[1]。miR-106a 在 HPV-16 阳性宫颈鳞状细胞癌组织和细胞系中均升高, miR-106a 的高表达与宫颈鳞状细胞癌组织中恶性临床病理参数相关, miR-106a 的外源表达促进了 CC 细胞增殖, 同时减弱了 CC 细胞自噬, miR-106a 可能是 HPV 相关宫颈癌的潜在治疗靶点^[13]。外泌体 miR-106a 能够通过靶向 Smad7 和 TIMP2 激活 TGF- β 通路来诱导间皮间充质转化并加速细胞外基质变化^[14]。

miR-3653 过表达抑制肝细胞癌细胞的生长、迁移、侵袭和 EMT, 而敲低 miR-3653 可促进癌细胞的生长和转移能力, miR-3653 通过靶向整合素 $\beta 1$ 来抑制 HCC 的进展^[15]。miR-3653 在高转移能力的乳腺癌细胞中下调, miR-3653 在乳腺癌组织中的低表达和预后不良呈正相关, miR-3653 通过靶向 ATG12 和 AMBRA1 抑制 EMT^[16]。

本研究发现, 研究组患者血清中 miR-92a-5p、miR-106a 的表达水平显著高于对照组, 而 miR-3653 的表达水平则显著低于对照组, 与上述文献中三指标在多种肿瘤中表达水平趋势相一致, 表明三指标参与了 HPV 感染 CC 的病理过程。进一步的相关性分析显示, HPV 感染 CC 患者血清 miR-92a-5p 与 miR-106a 呈正相关, 与 miR-3653 呈负相关; miR-106a 与 miR-3653 呈负相关。这一发现提示了 miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 水平在 HPV 感染 CC 患者中相互作用。此外, 多因素 logistics 风险回归模型分析结果表明, miR-92a-5p、miR-106a、miR-3653 均为 CC 患者感染 HPV 的影响因素, 提示在临床治疗中对这些指标进行监测的重要性, 可能有助于

(下转第 2270 页)

· 综述 ·

体外诊断类细胞培养基的分类规则、风险分析及市场前景

潘晓芳¹ 严诗云¹ 陈玲² 张丹炜² 黄燕虹¹ 柯杰驰¹ 谭玉华³ 黄静华⁴ 汤智^{1*}
吴静标^{1*}

[摘要] 细胞培养基在临床诊断领域扮演着关键角色,广泛应用于病原学诊断、肿瘤诊断以及病因诊断等多个方面。它不仅用于病毒分离和体外抗病毒药效试验,还涉及到肿瘤细胞端粒与端粒酶活性的检测、肿瘤细胞凋亡的研究,以及对造血干细胞克隆性疾病的诊断和疗效分析,尤其是与染色体变化相关的疾病诊断。选择合适的细胞培养基对于揭示生命活动规律和疾病诊断具有至关重要的作用。本文将全面分析细胞培养基的市场现状、分类界定问题以及“高类低备”现象对行业监管和产品开发的潜在影响。

[关键词] 细胞培养基; 分类规则; 上市风险; 细胞治疗; 无血清培养基

Classification rules and risk analysis of cell culture media administered by in vitro diagnostic reagents

PAN Xiaofang¹, YAN Shiyun¹, CHEN Ling², ZHANG Danwei², HUANG Yanhong¹, KE Jiechi¹, TAN Yuhua³, HUANG Jinghua⁴, TANG Zhi^{1*}, WU Jingbiao^{1*}

(1. Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute, Guangzhou, Guangdong, China, 510663; 2. DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510665; 3. R & D Center of IVD Reagents, Guangzhou Fenghua Bioengineering Co. Ltd, Guangzhou, Guangdong, China, 510730; 4. Fapon Biotech Inc., Shenzhen, Guangdong, China, 518107)

[ABSTRACT] Cell culture media play a pivotal role in the field of clinical diagnostics, widely applied in various aspects such as pathogen diagnosis, tumor diagnosis, and etiological diagnosis. It is not only used for virus isolation and in vitro antiviral efficacy tests but also involves the detection of telomere and telomerase activity in tumor cells, research on tumor cell apoptosis, and the diagnosis and efficacy analysis of hematopoietic stem cell clonal diseases, especially the diagnosis of diseases related to chromosomal changes. Choosing the right cell culture medium is crucial for revealing the laws of life activities and disease diagnosis. This article provides a comprehensive analysis of the market status of cell culture media, issues in classification and definition, as well as the potential impact of the “high category, low preparation” phenomenon on industry regulation and product development.

[KEY WORDS] Cell culture medium; Classification rules; Market risk; Cell therapy; Serum-free culture medium

细胞培养基是体外培养细胞的重要液体介质,包含水、糖类、氨基酸等多种成分,支持细胞生长^[1-2]。为适应科研和临床需求,培养基类型日趋多样化,如平衡盐溶液、天然、合成及无血清培养基等^[3-4]。

我国的细胞培养基产品作为体外诊断试剂,由国家食品药品监督管理局根据其临床应用的风险性进行分类管理^[5]。

然而,分类和界定仍存在不明确之处,可能导致“高类低备”现象^[6]。《产业结构调整指导目录(2024年本)》强调医药板块发展,特别支持细胞产业^[7]。本文将综合国家药品监督管理局及中国食品药品检验研究院发布的分类界定文件,分析现行分类规则,探讨分类差异对监管的影响,并提出建议,旨在促进产业健康发展,保障公众健康和安全。

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目(2024ZDZ16);广东省医疗器械质量监督检验所内项目(2024ZY07)

作者单位:1. 广东省医疗器械质量监督检验所, 广东, 广州 510663

2. 广州达安基因股份有限公司, 广东, 广州 510665

3. 广州市丰华生物工程有限公司体外诊断试剂研发中心, 广东, 广州 510730

4. 菲鹏生物股份有限公司, 广东, 深圳 518107

*通信作者: 吴静标, E-mail: wujingbiao200@163.com; 汤智, E-mail: wujingbiao200@163.com

注: 潘晓芳和严诗云为共同第一作者

1 细胞培养基的分类与管理

根据国家药监局及相关文件,体外诊断试剂管理的细胞培养基类产品的分类基于其适用范围和预期用途^[9-11]。用于人体回输、细胞治疗或药物筛选的培养基产品不属于此管理范畴^[8]。第一类与第二类的区别在于后者用于对微生物鉴别、药敏试验或对细胞具有选择、诱导或分化功能。第三类则主要针对肿瘤筛查、诊断、或用药指导^[9]。

截至2024年11月1日,通过国家药品监督管理局网站的查询,国内按6840-I备案的细胞培养基类产品共有366

项,进口产品则有11项^[12]。境内仅有珠海贝索生物技术有限公司的“含细胞培养基”(粤械注准20242400563)和深圳市默赛尔生物医学科技发展有限公司的“自然杀伤细胞无血清培养基”(粤械注准20202401929)按6840-II注册,后者目前已停产^[12]。

根据中国食品药品检验研究院分类界定文件(截止2024年11月1日),作为第二类体外诊断试剂的细胞培养基产品有10项,第三类有11项(见表1序号3-12和序号13-23)^[6]。其中,序号21-23的第三类产品主要功能是检测肿瘤药物敏感性并指导用药,不单纯是细胞培养基^[11]。

表1 已界定类别的体外诊断试剂“细胞培养基”

序号	产品名称	分类	序号	产品名称	分类
1	自然杀伤细胞无血清培养基	6840-II	13	肾部肿瘤类器官培养液	6840-III
2	含细胞培养基	6840-II	14	微肿瘤细胞培养基(乳腺癌)	6840-III
3	淋巴细胞培养基	6840-II	15	肺癌原代细胞培养基	6840-III
4	NKT细胞培养基	6840-II	16	肠道肿瘤类器官细胞培养液	6840-III
5	人NK细胞培养基	6840-II	17	胃部肿瘤类器官细胞培养液	6840-III
6	淋巴细胞无血清培养基	6840-II	18	类器官肿瘤细胞培养液	6840-III
7	卵巢细胞培养基	6840-II	19	膀胱细胞培养基	6840-III
8	人上皮细胞无血清培养基	6840-II	20	细胞培养前处理试剂盒	6840-III
9	羊水细胞培养基-3	6840-II	21	乳腺癌细胞培养试剂盒	6840-III
10	细胞培养基	6840-II	22	抗癌药物敏感性检测试剂盒	6840-III
11	NK细胞无血清培养基	6840-II	23	抗癌药物敏感性检测试剂盒	6840-III
12	毛囊干细胞培养基	6840-II			

注:序号3-23内容摘自中国食品药品检验研究院历次分类界定文件(截止2024年11日)。

对比分类界定文件与国家药品监督管理局网站信息,发现部分产品分类存在差异。例如,卵巢细胞培养基和羊水细胞培养基-3在文件中界定为II类,但在实际备案中有部分按I类管理^[12]。无血清培养基的备案数量与界定分类也不完全一致^[9]。最新版的《体外诊断试剂分类目录》(2024年第58号)和中国食品药品检定研究院2024年11月20日据此归纳的体外诊断试剂产品分类界定汇总,为我们提供了一个更加明确和统一的分类标准,有助于解决这些疑惑,并为未来的体外诊断试剂分类提供指导^[13-14]。

2 细胞培养基的监管挑战

备案数据和界定文件对比显示,即使产品描述和主要成分相同,不同的适用范围或预期用途描述也可能导致分类结果不同。这可能由于备案人员对产品不熟悉或成分复杂难以精准判别其功能;另一方面,部分备案人员可能利用这种不确定性,甚至提交不实资料,进行“高类低备”操作^[15]。

为提高分类准确性和操作性,备案部门需要更明确、更具指导性的分类法规。建议各市级药监局成立分类界定委员会,解决备案和监管中的困惑。同时,企业须严格遵守合规要求,避免“高类低备”带来的监管风险和法律后果。

3 细胞培养基的发展以及常用的增殖和分化物质

自1887年首个培养基的诞生以来,细胞培养技术不断发展。1955年,Harry Eagle在研制出MEM培养基^[16-17]。随

后,Dulbecco改良出营养更丰富的DMEM培养基。这些培养基最初主要用于原代细胞系的培养与维持。

20世纪50年代,血清被引入细胞培养^[18]。但其成本高、成分复杂、易污染,且批间差大,在产业化生产中引发争议^[19-21]。因此,无血清培养基应运而生^[22-23]。

相关国际规范与机构推荐并呼吁减少动物源性物质的使用^[24-25],使得无血清培养基,尤其是无动物源性、化学成分限定的培养基,逐渐成为主流。

无血清培养基中用于细胞增殖或分化的物质种类繁多,包括各种生长因子、激素和小分子化合物(见表2)^[12]。根据对细胞增殖和分化功能的不同,分为II和III类。其中III类具备选择、诱导和分化细胞的能力^[4]。需特别注意,含表2中成分的培养基存在被错误分类为较低类别(即“高类低备”)的风险。

4 “高类低备”的市场风险与监管策略

细胞培养基作为体外诊断试剂,在医疗器械分类和备案管理中面临挑战。部分企业利用管理漏洞进行“高类低备”,即把本应属于更高分类的医疗器械(第二类或第三类)作为第一类医疗器械进行备案,从而逃避更严格的监管。这种做法带来了显著的监管风险,不仅增加了不良事件发生的概率,更有可能严重威胁公众健康和生命安全。

鉴于大多数消费者对细胞生物学了解有限,难以辨识细胞培养基产品的真伪和合规性,一些医美和美容机构可能会

表2 国内细胞培养基的备案和注册产品常用增殖和分化物质

编号	生长因子	激素	小分子化合物
1	表皮生长因子	胰岛素	重编程因子 (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc)
2	基础纤维母细胞生长因子	雌激素和雄激素	Retinoic acid, all-trans retinoic acid
3	血小板源性生长因子	甲状腺激素	维甲酸
4	血管内皮生长因子	糖皮质激素	全反式维甲酸
5	转化生长因子-β	促甲状腺激素	地塞米松
6	肝细胞生长因子 (HGF)	生长激素	2-巯基乙醇
7	骨形态发生蛋白 (BMP)	雌二醇	二甲基亚砷
8	白细胞介素-2 (IL-2)		福尔司可林
9	胰岛素样生长因子 (IGF)		5-氮杂胞苷
10			Rho 激酶抑制剂
11			GSK-3β 抑制剂

误导消费者。部分医美和美容机构趁机将非体外诊断试剂的美容产品以细胞培养基的名义进行备案,利用“细胞”和“培养”等术语误导消费者,借助“械字号备案”和“正规生产”等标签虚假宣传产品的合法性和功效,实际上这些产品并不具备所声称的医疗效果。这种现象在市场上造成了混乱,增加了消费者的受骗风险。

这些不合规产品在电商平台上广泛销售,并通过多种渠道推广,增加了监管难度和消费者受骗风险。小型美容机构通过服务使用这些产品,即使备案被取消,产品依然在市场上流通。特别是直播销售,由于其隐匿性高,给监管和执法带来了新的挑战。因此,需要开发新的方法来搜集执法证据,以应对这一问题。

备案与监管部门的独立性导致备案状态不能及时反馈给监管部门,成为医疗器械安全隐患的主要原因之一。在监督执法过程中,需要特别关注以下方面:产品说明书和标签内容是否与注册信息一致;产品销售是否符合注册时确定的适用范围和预期用途;是否存在夸大产品功效、虚假宣传等不正当销售行为;体外诊断试剂是否被错误地直接用于人体;经营销售单位是否遵守《医疗器械经营质量管理规范》^[26]。

为了提高监管效率和保护消费者权益,建议监管部门加强跨部门协作,建立快速响应机制,及时更新和共享备案信息。同时,加强对市场行为的监控,特别是对电商平台和直播销售渠道的监管,确保所有销售的细胞培养基产品都符合国家相关法规和标准。此外,提高公众对细胞培养基产品的认识,教育消费者如何辨别正规产品,也是减少市场混淆和保护消费者权益的重要措施。最后强化体外诊断试剂的监管,确保其不直接用于人体,保障经营销售单位遵守《医疗器械经营质量管理规范》^[26]。

通过这些措施,我们不仅能降低细胞培养基产品上市后的风险,还将促进行业的健康发展,保障公众利益的安全,为实现“健康中国”战略目标做出贡献。

5 小结与展望

细胞培养基在体外诊断领域对保障诊断结果的准确性和可靠性起着核心作用。“高类低备”现象,暴露了加强行业

监管和产品创新的迫切需求。笔者建议对细胞培养基的分类进行明晰的界定和标准化处理。技术创新与标准化将推动培养基向更高层次的安全、效率和可控性发展,满足多样化的干细胞类型和特定应用需求。随着“健康中国”战略的深入实施,预计将有更多的政策资源和机遇涌现,为细胞培养基的研究与应用提供支持。市场需求的扩大也将加速无血清和化学成分限定培养基的产业化步伐,激发行业内的创新活力。强化监管和技术创新的双轮驱动将促进细胞培养基行业的健康和可持续发展,确保临床应用中产品的高可靠性和高效率,满足公众对高质量医疗服务不断增长的需求。细胞培养基的研究和产业化发展将为实现“健康中国”战略目标作出显著贡献,提升国民健康水平,增强我国在全球生物医药技术领域的竞争力和国际影响力。

参考文献

- [1] 郭纪元. CHO DG44 稳定细胞株无血清培养基的研发与优化[D]. 厦门大学, 2014.
- [2] Capella Roca B, Meiller J, Doolan P, et al. Serum-Free and Protein-Free Media for the Cultivation of Recombinant Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Lines[M]. New York, NY: Springer US, 2024: 1-6.
- [3] 孙晓莹. CPV ID3 单抗细胞株无血清培养基的筛选优化[D]. 黑龙江八一农垦大学, 2021.
- [4] 刘兴茂. CHO 工程细胞无血清流加培养代谢动力学及转录谱特征研究[D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂分类管理办法[S]. 北京: 国家食品药品监督管理总局, 2019.
- [6] 吴水金, 谢诗晨, 陈鑫. 浅谈医用冷敷贴备案中存在的问题及对策[J]. 中国食品药品监管, 2021(3): 76-79.
- [7] 国家发展和改革委员会. 产业结构调整指导目录(2024 年本)[M]. 北京: 国家发展和改革委员会, 2024.
- [8] 国家药监局. 国家药监局关于第一类医疗器械备案有关事项的公告(2022 年第 62 号)[EB/OL]. 2022-08-10.
- [9] 中国食品药品检验研究院. 体外诊断试剂分类规则(2021 年第 129 号)[EB/OL]. 2021-10-27.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布体外诊断试剂分类目录的公告(2024 年第 58 号)[EB/OL]. 2024-05-10.
- [11] 中国食品药品检验研究院. 医疗器械分类界定信息系统[EB/OL]. 2024-11-01. (<http://app.nifdc.org.cn/biaogzx/login.do?formAction=login&systemType=2>)

- [12] 国家药监局国家药监局. 医疗器械数据查询[EB/OL]. 2024-11-01. (<https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/home-index.html#category=ylqx>)
- [13] 国家药监局国家药监局关于发布体外诊断试剂分类目录的公告(2024年第58号)[EB/OL]. 2024-05-10.
- [14] 中国食品药品检验研究院. 2024年第三次医疗器械产品分类界定结果汇总[EB/OL]. 2024-11-20. (<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/bshff/ylqxbzhgl/qxxxgk/fljd/202411201120281328243.html>)
- [15] 国家药品监督管理局. 医疗器械分类管理规定[EB/OL]. 2024-11-01. (<http://app.nifdc.org.cn/biaogzx/dataGk.do?formAction=listFljdHzb>)
- [16] Ringer S, Buxton DW. Upon the Similarity and Dissimilarity of the Behaviour of Cardiac and Skeletal Muscle When Brought into Relation with Solutions Containing Sodium, Calcium and Potassium Salts[J]. J Physiol, 1887, 8(5): 288-295.
- [17] Harry I. Nutrition Needs of Mammalian Cells in Tissue Culture[J]. Science, 1955, 122(3168): 501-504.
- [18] Grillberger L, Kreil TR, Nasr S, et al. Emerging Trends in Plasma-Free Manufacturing of Recombinant Protein Therapeutics Expressed in Mammalian Cells[J]. Biotechnol J, 2009, 4(2): 186-201.
- [19] FDA. Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals (1993). Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- [20] Schiff LJ. Review: Production, Characterization, and Testing of Banked Mammalian Cell Substrates Used to Produce Biological Products[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2005, 41: 65-70.
- [21] Van der Valk J, Mellor D, Brands R, et al. The humane collection of fetal bovine serum and possibilities for serum-free cell and tissue culture[J]. Toxicol In Vitro, 2004, 18(1): 1-12.
- [22] Keen MJ, Rapson NT. Development of a Serum-Free Culture Medium for the Large Scale Production of Recombinant Protein from a Chinese Hamster Ovary Cell Line[J]. Cytotechnology, 1995, 17: 153-163.
- [23] 宗超, 黄磊, 蔡谨, 徐志南. 无血清培养基中蛋白类补充因子重组生产研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(2): 162-165.
- [24] Coecke S, Balls M, Bowe G, et al. Guidance on Good Cell Culture Practice. A Report of the Second ECVAM Task Force on Good Cell Culture Practice[J]. Altern Lab Anim, 2005, 33(3): 261.
- [25] Van der Valk J, Brunner D, De Smet K, et al. Optimization of Chemically Defined Cell Culture Media - Replacing Fetal Bovine Serum in Mammalian In Vitro Methods[J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(4): 1053-1063.
- [26] 国家药品监督管理局. 医疗器械经营质量管理规范(2023年第53号)[EB/OL]. 2023-12-04.

(上接第2266页)

CC患者感染HPV的检测。ROC曲线分析进一步证实了血清 *miR-92a-5p*、*miR-106a*、*miR-3653* 对CC患者感染HPV的诊断价值,尤其是三指标联合检测,其诊断的AUC值达到了0.912,明显优于单独检测任何一个指标,表明联合检测三指标可能为临床提供更佳的诊断评估方法。

综上所述,CC患者感染HPV血清 *miR-92a-5p*、*miR-106a* 水平显著升高,*miR-3653* 水平显著降低,三指标联合检测对于CC患者感染HPV具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] 何婵婵, 曾典, 张玥, 等. 全球各国宫颈癌筛查年龄范围的分析与讨论[J]. 现代预防医学, 2024, 51(4): 630-639.
- [2] 唐雨婧, 冯炜炜. HPV相关宫颈癌DNA甲基化的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(5): 388-391.
- [3] 杨宏平, 李高峰, 王书廷, 等. miR-142在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤, 2022, 42(9): 658-666.
- [4] Yang J, Hai J, Dong X, et al. MicroRNA-92a-3p Enhances Cisplatin Resistance by Regulating Krüppel-Like Factor 4-Mediated Cell Apoptosis and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cervical Cancer. Front Pharmacol[J]. 2022, 12(2): 78-86.
- [5] Daneshpour M, Ghadimi-Daresajini A. Overview of miR-106a Regulatory Roles: from Cancer to Aging[J]. Bioengineering (Basel), 2023, 10(8): 892-901.
- [6] Guo T, Yuan D, Zhang W, et al. Upregulation of long noncoding RNA XIST has anticancer effects on ovarian cancer through sponging miR-106a[J]. Hum Cell, 2021, 34(2): 579-587.
- [7] Cui H, Zhang B, Ruan M, et al. Overexpression of miR-3653 is Associated with HPV Infection and Serves as a Biomarker in Patients with Cervical Cancer[J]. Int J Womens Health, 2022, 14(1): 1037-1045.
- [8] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
- [9] Sena AC, Hsu KK, Kellogg N, et al. Sexual assault and sexually transmitted infections in adults, adolescents, and children[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(Suppl 8): S856-S864.
- [10] Liu H, Liang H, Li D, et al. Association of Cervical Dysbacteriosis, HPV Oncogene Expression, and Cervical Lesion Progression[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(5): 122-132.
- [11] Huang JH, Zhou QH, Chen CC, et al. MicroRNA miR-92a-3p regulates breast cancer cell proliferation and metastasis via regulating B-cell translocation gene 2 (BTG2) [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 2033-2044.
- [12] Wang Y, Chen A, Zheng C, et al. miR-92a promotes cervical cancer cell proliferation, invasion, and migration by directly targeting PIK3R1[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(8): 246-255.
- [13] Cui X, Wang X, Zhou X, et al. miR-106a regulates cell proliferation and autophagy by targeting LKB1 in HPV-16-Associated cervical cancer[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(8): 1129-1141.
- [14] Zhu M, Zhang N, Ma J, et al. Integration of exosomal miR-106a and mesothelial cells facilitates gastric cancer peritoneal dissemination[J]. Cell Signal, 2022, 91(6): 118-128.
- [15] Zhang L, Zhang T, Deng Z, et al. MicroRNA-3653 inhibits the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting ITGB1[J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 1669-1677.
- [16] Song H, Zhao Z, Ma L, et al. MiR-3653 blocks autophagy to inhibit epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells by targeting the autophagy-regulatory genes ATG12 and AMBRA1. Chin Med J (Engl)[J]. 2023, 136(17): 2086-2100.

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。

