



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

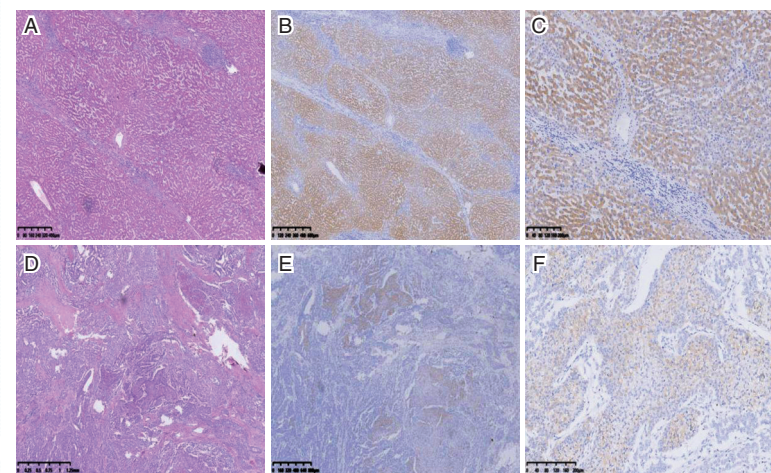
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025年5月 第17卷 第5期 总第129期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 5 May 2025



注: A. 2×镜下观察正常肝脏组织 HE 染色; B. 4×镜下观察正常肝脏组织 RDH16 免疫组化染色; C. 20×镜下观察正常肝脏组织 RDH16 免疫组化染色; D. 2×镜下观察肝癌组织 HE 染色; E. 4×镜下观察肝癌组织 RDH16 免疫组化染色; F. 20×镜下观察肝癌组织 RDH16 免疫组化染色。

图(900) RDH16在HCC癌旁和正常组织和中表达定位

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



分子诊断与治疗杂志

二〇二五年五月

第十七卷 第五期

中山大学



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL

FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学院技术信息研究所

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 5 月 第 17 卷 第 5 期 总第 129 期 Monthly Volume 17 Number 5 May 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 国内外公开发售
广告发布登记通知书 440100190057
印刷 天意有福科技股份有限公司
出版日期 2025 年 5 月 18 日
定价 RMB 15.00 元

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

Add 11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620
Tel (020) 32290789-206, 32290789-201
E-mail jmdt@vip.163.com
CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R
Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2025.5.18
Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2025年5月 第17卷 第5期

目次

述评

核素影像在心肌纤维化中的应用及进展 张思琪 代若雪 车爽 等(787)

论著

数字PCR技术在HBV DNA定量检测中的应用 朱嫦琳 周志荣 李启欣(791)

血清TSH、TLR4对新生儿黄疸的预测价值 关卫邦 张泉 王敏 等(795)

射血分数保留的心力衰竭患者PBMC中CHOP、GRP78、XBP1的表达及与心肌损伤及预后的关系
..... 田彩霞 杨惠 吴成玉 等(799)

润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症及对泪液TLR4、IL-18、IL-1 β 的影响
..... 王莹 张欢 蔡红 付瑞(803)

超声NT联合血清AFP、hCG及Inhibin A检测在唐氏综合征产前筛查中的应用价值
..... 熊文旭 郑丽 雷祠花 等(807)

NSTE-ACS患者支架植入前后血清CD137、FAR、IMA变化及对预后的预测价值
..... 高金伟 叶张章 朱能元 等(811)

献血者丙肝病毒的三种不同筛查策略应用分析 莫一飞 杨文杰 詹莉 等(815)

华蟾素通过ROS/Nrf2对前列腺癌细胞增殖及铁死亡的调控作用 王力 王甜 杨萍(819)

2019-2022年重庆市永川区女性人乳头瘤病毒感染及基因型分布特点
..... 朱天金 李杰 许银银 等(823)

龈沟液中MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值对PI患者早期种植牙失败风险及模型区分度的影响
..... 杨春山 郑佳 查建鑫 等(827)

DIABLO对妊娠期糖尿病胎盘功能不全的作用及机制探讨 钗丽干 贾剑超 哈斯图雅 等(831)

化痰通络汤联合rTMS对AIS后吞咽障碍、炎症、神经功能的影响 崔艳超 王艳 孙文军(835)

VE-cadherin、CD31在糖尿病视网膜病变患者中的表达水平及临床意义
..... 杜鹃 刘媛 杨倩 等(839)

鼻咽癌中miR-299-3p与PI3K/Akt通路的变化及临床意义 曾梦婷 王志军 袁发洋 等(844)

Rab35、TRIM8在子宫内膜癌组织中的表达及其与肿瘤进展的关系
..... 赵海波 左学骞 李丹 等(848)

NPAR对急性冠脉综合征PCI术患者在院预后的预测价值 兰婷 刘兴军 刘国斌 等(853)

出血性脑卒中患者血清PDGF-D、S1P、NSE、ALB水平与病情进展的关系
..... 周琴 施林燕 吴超琦(857)

LINC01096/miR-3130-3p在三阴性乳腺癌中的表达及其与微血管密度的关系
..... 吴冶琴 王璐 王刚平(861)

贵阳市131例HIV-1感染者DNA与RNA在基因型耐药检测中的对比研究
..... 郭磊 彭俊 徐磊 等(865)

经阴道三维超声检查联合CA125、FOLR1、SMRP值检测对卵巢癌的诊断价值
..... 范智媛 陈秋冬 王圣华 等(870)

| | |
|--|--------------------|
| 血清 cTnI、sST2、NT-proBNP 在急性冠脉综合征患者中的表达水平及与心功能的关系 | 马丽亚 张瑞荣 张国辉 等(874) |
| 老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染危险因素的回归模型建立及早期预测价值 | 周颖 张龙 宋蕊(878) |
| 布托啡诺对尿路结石致肾绞痛患者血清 CysC、Hcy 水平的影响 | 展峰 周强 王培 等(882) |
| PIV 对 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的预测效能 | 周修业 王贇生 胡文民 等(886) |
| 珠海市妇幼保健院儿童重症肺炎肺泡灌洗液 mNGS 分析 | 黄翩翩 黄桃生 李生成(890) |
| 系统性免疫炎症指数对老年维持性血液透析患者肾性贫血的评估价值 | 欧洪菊 刘春兰 王军文 等(894) |
| RDH16 在肝细胞肝癌中的表达及预后分析 | 杜芳 王娟 刘士岳 等(898) |
| 贝伐珠单抗联合长春瑞滨对 BC 疗效、CA153、CA125、CEA 水平的影响 | 江函潼 邢红岩 王芸香(902) |
| 血清 Ficolin-2 和 circANKRD36 水平联合 SNAPPE- II 评分对新生儿急性呼吸窘迫综合征病情和预后的评估价值 | 刘丛会 康会玲(906) |
| 小柴胡汤对老年孤立性肺小结节患者的治疗效果及对免疫因子的影响 | 李琦 庞志勇 李勇 等(911) |
| 血清 S100 β 、25(OH)D 水平与酒精依赖综合征患者认知功能的关系 | 张继涛 王东娜 袁红亮 等(915) |
| 血清 MIF 及外周血 mir-26a、mir-154 与急性心肌梗死后心肌纤维化的关系 | 梅玉华 邹延新 刘娇 等(919) |
| 血清 miR-152 联合检测 AGR、NLR 水平对膀胱肿瘤经尿道电切术后复发的预测价值 | 王颖 杜潘艳 李建兴(923) |
| CEUS-FNAC 联合血清 CA153、VEGF 检测对乳腺癌转移 SLN 的诊断价值 | 杨乐 张宇 徐鑫 等(927) |
| 腰背痛患者中 D-dimer 水平对椎体骨质疏松压缩性骨折的诊断价值 | 孙岩岩 苏鹏 彭建刚(931) |
| 补体 C3、C4、CysC 及尿微量白蛋白检测对过敏性紫癜患儿早期肾损伤的评估价值 | 赵扬扬 陈欢欢 王昕 等(935) |
| 血清 miR-9 及 PTEN 水平与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的关系 | 张倩 贾丽华 邵晓梅(939) |
| BUT 联合 DEX 麻醉对扁桃体腺样体切除术患儿应激反应、麻醉效果及苏醒质量的影响 | 张婷 经俊 黄永连 等(943) |
| 血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平对子痫前期孕妇病情的影响 | 朱淳 龙旭胤 莫佳琪 等(948) |
| 血清 MMP-13、Galectin-3 水平对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值 | 陈思 刘畅 张海森 等(952) |
| 非小细胞肺癌组织中 USP24、NCOR2 的表达水平及对预后的影响 | 汤金星 朱晓明 杨冬 等(956) |
| 血清 Ghrelin、Obestatin 与老年 COPD 患者营养状况及预后的关系 | 徐琛莹 荣岚 卞冬生 等(960) |
| 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 | 陈建球 叶永胜 陈超(964) |
| 精准多模式干预对儿童眼科全身麻醉术 NOX2、CXCL1、褪黑素的影响 | 赵高峰 宋芳芳 苏艳梅(968) |
| allo-HSCT 患者 CRE 筛查对预防血流感染的应用价值 | 赵慧铮 于桐桐 赵玮 等(972) |

综 述

| | |
|------------------------|--------------------|
| 多模态磁共振成像技术在垂体瘤诊治中的研究进展 | 许佳宸 王慧博 陈正新 等(977) |
|------------------------|--------------------|

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 5 May 2025

CONTENTS

COMMENTS

- The application and progress of nuclear imaging in myocardial fibrosis
ZHANG Siqi, DAI Ruoxue, CHE Shuang, XIAO Zeyu (787)

ORIGINAL ARTICLES

- Application of droplet digital PCR for quantitative detection of HBV DNA
ZHU Changlin, ZHOU Zhirong, LI Qixin (791)
- Expression levels and clinical significance of serum TSH and TLR4 in neonatal jaundice patients
GUAN Weibang, ZHANG Quan, WANG Min, CHEN Qifeng (795)
- Expressions of CHOP, GRP78 and XBP1 in PBMC and their relationship with myocardial injury and prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction
TIAN Caixia, YANG Hui, WU Chengyu, MA Guotao, FENG Shihai (799)
- Effect of Runmufang fumigation combined with sodium hyaluronate eye drops on dry eye syndrome and its impact on tear levels of TLR4, IL-18, IL-1 β
WANG Ying, ZHANG Huan, CAI Hong, FU Rui (803)
- The application value of ultrasonic NT combined with serum AFP, hCG and inhibin A in prenatal screening of Down's syndrome
XIONG Wenxu, ZHENG Li, LEI Cihua, YANG Hairong, XU Lishuang (807)
- Changes and prognostic value of serum CD137, FAR and IMA in NSTEMI-ACS patients before and after stent implantation
GAO Jinwei, YE Zhangzhang, ZHU Nengyuan, HE Junru, CHEN Yuewu (811)
- Analysis of three different screening strategies for hepatitis C virus in blood donors
MO Yifei, YANG Wenjie, ZHAN Li, LIU Xujian (815)
- The regulatory effect of cinobufagin on the proliferation and ferroptosis of prostate cancer cells via ROS/Nrf2
WANG Li, WANG Tian, YANG Ping (819)
- Distribution of human papillomavirus infection and genotypes in women in Yongchuan District of Chongqing from 2019 to 2022
ZHU Tianjin, LI Jie, XU Yinyin, GONG Xue (823)
- Effects of MMP-9, sST2 and RANKL / OPG ratio in gingival crevicular fluid on the risk of early implant failure and model discrimination in PI patients
YANG Chunshan, ZHENG Jia, ZHA Jianxin, XU Wei, ZHANG Yueqiao, MENG Qi (827)
- Investigation of the effects and mechanisms of DIABLO on placental dysfunction in gestational diabetes mellitus
CHAI Liqian, JIA Jianchao, HASI Tuya, WANG Feng, ZHANG Fan (831)
- Effects of Huatan Tongluo Decoction combined with rTMS on dysphagia, inflammation and nerve function after AIS
CUI Yanchao, WANG Yan, SUN Wenjun (835)
- Expression levels and clinical significance of VE-cadherin and CD31 in patients with diabetic retinopathy
DU Juan, LIU Yuan, YANG Qian, CHANG Hu, GAO Ge (839)

| | |
|--|-------|
| The change and clinical significance of <i>miR-299-3p</i> and PI3K/Akt pathway in nasopharyngeal carcinoma <i>ZENG Mengting, WANG Zhijun, YUAN Fayang, YU Guodong</i> | (844) |
| Expression of Rab35 and TRIM8 in endometrial cancer tissues and their relationship with tumor progression <i>ZHAO Haibo, ZUO Xueqian, LI Dan, SUN Hongfang</i> | (848) |
| Prognostic value of NPAR in cases with acute coronary syndrome undergoing PCI <i>LAN Ting, LIU Xingjun, LIU Guobin, LIU Feng, ZHAO Zeng, XIAO Bo, JIANG Chuan, CHEN Dandan</i> | (853) |
| The relationship between serum PDGF-D, S1P, NSE, ALB levels and disease progression in patients with hemorrhagic stroke <i>ZHOU Qin, SHI Linyan, WU Chaoqi</i> | (857) |
| Expression of <i>LINC01096/miR-3130-3p</i> in triple-negative breast cancer and its relationship with microvessel density <i>WU Yeqin, WANG Lu, WANG Gangping</i> | (861) |
| A comparative study of DNA and RNA genotypic resistance detection in 131 HIV-1 infected patients in Guiyang City <i>GUO Lei, PENG Jun, XU Lei, XIE Xiaoxin, FU Yanhua, LONG Hai</i> | (865) |
| The diagnostic value of transvaginal three-dimensional ultrasonography combined with CA125, FOLR1 and SMRP in ovarian cancer <i>FAN Zhiyuan, CHEN Qiudong, WANG Shenghua, LIU Lu, WANG Dandan</i> | (870) |
| Plasma levels of cTnl, sST2 and NT-proBNP and their relationship with cardiac function in patients with stable angina pectoris <i>MA Liya, ZHANG Ruirong, ZHANG Guohui, WU Zhibin</i> | (874) |
| Establishment of regression model and early prediction value of risk factors for bloodstream infection in elderly patients with <i>Klebsiella pneumoniae</i> pulmonary infection <i>ZHOU Ying, ZHANG Long, SONG Rui</i> | (878) |
| Effect of butorphanol on serum CysC and Hcy levels in patients with renal colic caused by urinary tract stones <i>ZHAN Feng, ZHOU Qiang, WANG Pei, ZHANG Jinjin, GANG Xianghui, ZHANG Duobing</i> | (882) |
| The predictive efficacy of PIV for type II respiratory failure in AECOPD patients <i>ZHOU Xiuye, WANG Yunsheng, HU Wenmin, YE Liubo, ZHENG Dongdong</i> | (886) |
| Analysis of mNGS in bronchoalveolar lavage fluid of children with severe pneumonia in Zhuhai Maternal and Child Health Hospital <i>HUANG Pianpian, HUANG Taosheng, LI Shengcheng</i> | (890) |
| The evaluation value of systemic immune inflammatory index for renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients <i>OU Hongju, LIU Chunlan, WANG Junwen, ZHOU Mengjie, LIU Juan</i> | (894) |
| The analysis of <i>RDH16</i> expression and prognosis in hepatocellular carcinoma <i>DU Fang, WANG Juan, LIU Shiyue, LI Yanxi, PAN Guoqing, SU Guomiao</i> | (898) |
| Efficacy of bevacizumab combined with vinorelbine on advanced BC and its impacts on serum CA153, CA125 and CEA levels <i>JIANG Hantong, XING Hongyan, WANG Yunxiang</i> | (902) |
| The value of serum ficolin-2 and <i>circANKRD36</i> levels combined with SNAPPE-II score in evaluating the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome <i>LIU Conghui, KANG Huiling</i> | (906) |
| Effect of Xiaochaihu Decoction on elderly patients with isolated pulmonary nodules and its influence on immune factors <i>LI Qi, PANG Zhiyong, Li Yong, SUN Kunpeng, YUAN Lin</i> | (911) |
| Correlation between serum S100 β , 25(OH)D levels and cognitive function in cases with alcohol dependence syndrome <i>ZHANG Jitao, WANG Dongna, YUAN Hongliang, WANGN Weinan, LI Kesong</i> | (915) |
| Relationship between serum MIF, peripheral blood <i>mir-26a</i> , <i>mir-154</i> and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction <i>MEI Yuhua, ZOU Yanxin, LIU Jiao, LI Fenglin, ZHANG Xiuzhen</i> | (919) |

| | |
|--|--------|
| The predictive value of serum miR-152 combined detection of AGR and NLR levels for postoperative recurrence of bladder tumors after transurethral resection <i>WANG Ying, DU Panyan, LI Jianxing</i> | (923) |
| Diagnostic value of CEUS-FNAC combined with serum CA153 and VEGF for SLN metastasis in breast cancer <i>YANG Le, ZHANG Yu, XU Xin, LI Xuan, XU Peilu</i> | (927) |
| The diagnostic value of D-dimer level in patients with low back pain for vertebral osteoporotic compression fractures <i>SUN Yanyan, SU Peng, PENG Jiangang</i> | (931) |
| Evaluated value of complements C3 and C4, CysC and urine microalbuminuria on early renal injury in children with Henoch-Schonlein purpura <i>ZHAO Yangyang, CHEN Huanhuan, WANG Xin, LI Juan, KUANG Meili, ZHU Jiangwei</i> | (935) |
| The relationship between serum <i>miR-9</i> and PTEN levels and the development of cervical cancer in high-risk HPV-positive patients <i>ZHANG Qian, JIA Lihua, TAI Xiaomei</i> | (939) |
| Influence of BUT combined with DEX anesthesia on stress response , anesthesia effect and recovery quality in children with tonsillectomy and adenoidectomy <i>ZHANG Ting, JING Jun, HUANG Yonglian, SHEN Yali</i> | (943) |
| Effects of serum NGAL, sHLA-G and glycodelin levels on the severity of pregnant women with preeclampsia <i>ZHU Chun, LONG Xuyin, MO Jiaqi, ZHANG Yinhua</i> | (948) |
| The predictive value of serum MMP-13 and Galectin-3 levels for pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair surgery <i>CHEN Si, LIU Chang, ZHANG Haisen, LIU Chaohui, WANG Chunlei, LI Longjie</i> | (952) |
| Influence of USP24 and NCOR2 expression levels on prognosis of non-small cell lung cancer <i>TANG Jinxing, ZHU Xiaoming, YANG Dong, DONG Guanzhong, YANG Zhuangzhuang, HE Yi</i> | (956) |
| Relationship between serum ghrelin, obestatin and nutritional status , prognosis in elderly COPD patients <i>XU Chenying, RONG Lan, BIAN Dongsheng, WANG Lei, PAN Liqian</i> | (960) |
| Risk factors for postoperative infection in open fracture surgery of the hand and the predictive value of serum PCT , CRP and SAA levels <i>CHEN Jianqiu, YE Yongsheng, CHEN Chao</i> | (964) |
| Effect of precise multimode intervention on NOX2, CXCL1 and melatonin during general anesthesia in children ophthalmology <i>ZHAO Gaofeng, SONG Fangfang, SU Yanmei</i> | (968) |
| The application value of CRE screening in patients with allo HSCT for preventing bloodstream infections <i>ZHAO Hui Zheng, YU Tongtong, ZHAO Wei, TONG Gele, HE Junbao, LIU Hongxing</i> | (972) |

REVIEWS

| | |
|---|--------|
| Research progress of multimodal magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment of pituitary tumors <i>XU Jiachen, WANG Huibo, CHEN Zhengxin, MENG Minghui</i> | (977) |
|---|--------|

核素影像在心肌纤维化中的应用及进展

张思琪 代若雪 车爽 肖泽宇*

[摘要] 心肌纤维化是多种心血管疾病发展的重要病理过程,是影响不良心脏事件临床预后及死亡率的重要因素之一。分子影像学技术通过特异性结合靶向探针与相关分子靶点(如成纤维细胞活化蛋白、炎症因子等)为无创评估心肌纤维化提供了全新视角。本文旨在系统综述针对心肌纤维化的不同靶向分子探针及其在各种相关心脏疾病中的显像应用价值,同时回顾性总结单光子发射计算机断层成像术(SPECT)、正电子发射断层成像术(PET)等核素显像技术在心肌纤维化诊断与疗效检测中的研究进展,以期为心肌纤维化的精准诊疗提供理论依据。

[关键词] SPECT; PET; 纤维化成像; 炎症成像; 探针

The application and progress of nuclear imaging in myocardial fibrosis

ZHANG Siqi, DAI Ruoxue, CHE Shuang, XIAO Zeyu*

(The Guangzhou Key Laboratory of Molecular and Functional Imaging for Clinical Translation, Department of Radiology and Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510032)

[ABSTRACT] Myocardial fibrosis is a critical pathological process in the progression of various cardiovascular diseases and is one of the important factors affecting the clinical prognosis and mortality of adverse cardiac events. Molecular imaging technology provides a new perspective for the non-invasive evaluation of myocardial fibrosis by specifically binding targeted probes to related molecular targets, such as fibroblast activation proteins, and inflammatory factors. The purpose of this article is to systematically review different targeted molecular probes for myocardial fibrosis and their application value in various related cardiac diseases. Additionally, we aim to summarize Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET), and other nuclide imaging techniques in the diagnosis and efficacy detection of myocardial fibrosis. This information will provide a theoretical basis for the accurate diagnosis and treatment of myocardial fibrosis.

[KEY WORDS] SPECT; PET; Fibroblast Activation Protein; Fibrosis Imaging; Inflammation Imaging; microprobe

心肌纤维化是心脏中细胞外间质(extracellular matrix, ECM)成分的过度积累,是多种心脏疾病的共同病理特征,也是影响不良心脏事件临床预后及死亡率的重要因素^[1]。纤维化可分为反应性纤维化和替代性纤维化。反应性纤维化是心肌对机械拉伸及炎症等过程发生的代偿反应。而替代性纤维化是指纤维瘢痕组织形成逐渐取代坏死心肌细胞的过程,通常出现在心肌梗死后^[1-3]。活化的心肌成纤维细胞

(cardiac fibroblasts, CFs)是心肌纤维化的主要效应细胞,于纤维化早期被激活。病理情况下,心肌成纤维细胞的过度增殖,可导致心脏结构及功能的改变,最终发生心力衰竭等不良心血管事件。

心内膜心肌活检作为评估心脏组织学改变的金标准,不仅侵入性高且容易出现采样误差。尽管超声、MRI和CT等常规影像技术也可作为心肌纤维化的辅助诊断方式,但仅能提供心功能和

基金项目:广州市科技计划项目(2023A03J1039,20190501003);暨南大学附属第一医院临床前沿新技术立项项目(JNU1AF-CFTP-2022-a01213)

作者单位:广州市分子与功能影像临床转化重点实验室,暨南大学附属第一医院医学影像部,广东,广州 510032

*通信作者:肖泽宇, E-mail: zeyuxiao@jnu.edu.cn

注:张思琪和代若雪为共同第一作者

心脏形态学变化的信息。近年来,分子成像发展迅速,多个新型示踪剂已被用于评估心肌纤维化的研究。核素显像作为一种无创分子成像方式,在早期诊断心肌纤维化方面显示出了巨大的潜力,因此开发针对性的单光子发射计算机断层成像术(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)和正电子发射断层成像术(Positron Emission Tomography, PET)的相关分子探针以评估纤维化进展具有重要的实践意义。以下就心肌纤维化的靶向分子探针及其在各种心脏疾病中的应用等方面进行综述。

1 核素显像在心肌纤维化的应用

1.1 FAP显像在心肌纤维化的应用

成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种与基质重塑相关的膜结合丝氨酸蛋白酶,是CFs早期激活的重要分子标志。FAP在健康成人人体中表达较低,而在心肌梗死和心力衰竭等多种心血管病变中表达增加。以FAP作为成像靶标,已开发出基于FAP特异性抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)的放射性示踪剂,可有助于识别高风险心力衰竭患者和评估纤维化活性。

1.1.1 心脏重构

心脏重构(cardiac remodeling)是心脏损伤或在血液动力学的应激反应时,由于分子和基因表达的变化,导致心脏的大小、形状和功能发生变化的病理过程,是慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)发生发展的基础。导致心脏重构的常见原因有急性心肌梗死、高血压、糖尿病等。而心脏重构与成纤维细胞过度活化导致的纤维化有关,因此早期发现纤维化可能是预防心肌梗死后心力衰竭的关键^[4]。

目前,已有研究证实^[5-6],针对FAP的PET靶向示踪剂可用于急性心肌梗死后心脏成纤维细胞的显像,且FAPI显像剂在心肌梗死及梗死边界区域的摄取均出现不同程度的增加,例如:⁶⁸Ga-FAPI-04及⁶⁸Ga-MHLL1。XIE等^[7]发现,在心肌梗死核心区,由于纤维化已经形成,活化成纤维细胞密度降低,导致FAPI信号较弱,而在梗死边缘区,活化成纤维细胞的浸润则导致了FAPI信号增强。此外,已有多项临床病例分别报道了FAPI可用于诊断亚临床和短期的心肌缺血^[8]以及评估心脏手术后的功能恢复情况^[9]。

以上研究结果说明FAPI不仅能显示正在进行的纤维化过程,在诊断亚临床心肌缺血及评估心肌纤维化治疗效果等方面同样具有潜力。如果核医学能在分子层面显示纤维化重构的早期过程,将为个性化纤维化治疗提供新的可能。

1.1.2 心肌病

目前已有研究表明^[10],成纤维细胞特异性基因在扩张型或肥厚型心肌病患者心肌中的表达增加。WANG等^[11]发现,肥厚型心肌病病人心脏对¹⁸F-FAPI摄取均不同程度升高,且摄取量的高低与5年内肥厚型心肌病相关的心源性猝死率呈正相关关系。最近也有研究显示^[12],扩张型心肌病及高血压患者的左心室⁶⁸Ga-FAPI摄取出现增高。

1.1.3 其他心脏损害

FAPI成像对于评估肿瘤治疗过程中某些化疗药物所导致的心脏毒性也具有重大价值。研究发现^[13],⁶⁸Ga-FAPI-04可用于蒽环类化疗药物诱导的心脏毒性(anthracycline-induced cardiotoxicity, AIC)中心肌纤维化的早期检测及治疗效果评估。该研究发现AIC大鼠模型的心肌⁶⁸Ga-FAPI-04摄取增加比不可逆的胶原蛋白沉积更早发生,除此之外,还可以动态观察受损心肌细胞中FAP表达程度的变化。

此外,FAPI在心血管领域的研究还包括显像剂的摄取与心血管危险因素之间相关性的探索。多项研究证实^[14-15],心肌⁶⁸Ga-FAPI摄取的增加与心血管危险因素相关,例如年龄、动脉高血压、较高的身体质量指数等。以上说明心脏FAPI摄取高低可以作为临床预后参数,甚至作为预测性生物标志物为临床应用提供更多价值。

1.2 其他靶向纤维化的分子探针在心肌纤维化的应用

除了对活化成纤维细胞的直接监测外,靶向监测ECM丰度的细胞或分子结构的示踪剂,比如整合素、血管紧张素转换酶、胶原蛋白等^[16-17],也可为心肌纤维化诊断和分期提供有用信息。见表1。然而,心肌梗死相关的心肌纤维化过程中的ECM重塑是一个相对较晚的发病过程,因而这种成像带来的患者获益程度比较有限。

1.3 靶向炎症的分子探针在心肌纤维化的应用

炎症和纤维化是截然不同但相互关联的过程,持续的炎症可引发纤维化,反之纤维化也可以激发慢性炎症。两者对于损伤后的组织修复都很关键,剧烈炎症反应可能导致组织过度降解和不

表1 靶向心肌纤维化的分子探针

| 靶点 | 探针 | 成像方式 | 应用 |
|-----------------------------------|--|-------|-------|
| 胶原蛋白 | ^{99m} Tc-streptavidin-B-collagelin | SPECT | 临床前研究 |
| 血管紧张素受体 | ^{99m} Tc-Losartan | SPECT | 临床前研究 |
| | ¹¹ C-KR31173 | PET | 临床研究 |
| α _v β ₃ 整合素 | ¹⁸ F-galacto-RGD | PET | 临床研究 |
| | ^{99m} Tc-Cy5.5-RGD | SPECT | 临床研究 |
| | ⁶⁸ Ga-NODAGA-RGD, ⁶⁸ Ga-TRAP(RGD) ₃ | PET | 临床前研究 |
| 基质金属蛋白酶 | ^{99m} Tc-RP805 | SPECT | 临床前研究 |
| FAP | ⁶⁸ Ga-FAPI-04 | PET | 临床研究 |
| | ⁶⁸ Ga-FAPI-46 | PET | 临床研究 |
| | ⁶⁸ Ga-MHLL1 | PET | 临床前研究 |
| | ^{99m} Tc-HFAPi | SPECT | 临床前研究 |

稳定瘢痕,导致持续的左心室功能障碍^[18]。因此,针对 CXC 趋化因子受体 4 型(CXC chemokine receptor type 4, CXCR4)^[19-20]、转运蛋白(translocator protein, TSPO)^[21]、生长抑素受体等炎症靶点和靶向炎症细胞的探针,例如 ¹⁸F-FDG,也成为了心肌纤维化显像的研究热点。

1.3.1 炎症靶点

CXCR4 与 TSPO 作为炎症因子,在炎症过程中均可表达。靶向 CXCR4 的特定放射性配体 ⁶⁸Ga-pentixafor 不仅可以预测心脏的急性破裂和慢性收缩功能障碍,还可以指导心肌梗死后的治疗^[19]。靶向 TSPO 的探针 ¹⁸F-GE180,可用于心肌梗死后炎症显像,该探针的研究展现了多器官分子成像在指导和监测炎症靶向干预措施疗效方面的潜力^[21]。然而,TSPO 同样在非炎症细胞中表达,而且难以检测低水平的炎症活动,这限制了该靶点的信噪比和特异性^[22]。

巨噬细胞也表达 2 型生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTR),针对该靶点的特异性示踪剂 ⁶⁸Ga-DOTATATE 已被证实在急性心肌梗死早期及慢性心肌梗死中均有特异性摄取^[22]。最近一项前瞻性研究^[23]进一步验证了该示踪剂在急性心肌梗死发生数月后具有检测巨噬细胞的潜力。

1.3.2 靶向炎症细胞探针

¹⁸F-FDG 可以识别急性、亚急性梗死心肌中存在的促炎性巨噬细胞,预测患者急性心肌梗死后早期的预后情况、诊断肥厚型心肌病和化疗导致的心脏损伤^[24-25]。其不仅可以用于缺血性心肌病患者的危险分层^[26],还可和超声、心电图联用明确心脏结节病的诊断^[27]。然而由于 ¹⁸F-FDG 在心脏中的非特异性摄取较高,幸存的心肌细胞与发炎坏死的区域交错参差,导致 ¹⁸F-FDG 示踪结果的解释较为复杂^[28-29]。

上述研究结果证实,将炎症显像技术整合至现有心肌纤维化检测方法具有可行性。此外,炎症显像不仅能够指导靶向免疫调节药物的干预,亦可揭示心肌炎症反应与全身炎症网络之间的关联。这种系统性的信息可以反映心血管系统与其他器官和组织之间的动态关系,有助于进一步实现心肌纤维化的个性化治疗。

2 总结与展望

心肌纤维化是心脏重塑的关键病变,涉及多种心脏疾病,其本质在于成纤维细胞的活化与胶原沉积的增加。传统影像方法主要用于识别已存在的形态改变,对纤维化活跃程度的探查则主要依赖于分子影像技术。其中,PET 显像因其较高的分辨率,能够检测到细微的病理变化,有助于早期疾病检测、疾病进展监测以及治疗预后的评估。相关 PET 探针的发现不仅为全面了解纤维化活动奠定了基础,也为抗纤维化药物的研发注入了新的动力。

然而,心肌纤维化涉及多个信号转导通路,单一的生物标志物难以准确的反映其进展。此外,FAP 及其他显像方法在心肌纤维化早期检测和风险分层的应用中仍需更深入的系统性研究。因此,未来的研究应重点关注以下几个方面:首先,进一步优化和开发高特异性的 PET 探针,以更精确地评估心肌纤维化的程度和活性。其次,探讨影像生物标志物与临床预后之间的关联,有助于更好地指导个体化治疗方案的制定。最后,加强对新型抗纤维化治疗的研究,通过影像技术监测其疗效和安全性,为临床应用提供科学依据。

综上所述,随着越来越多分子探针的研发,核素显像在心肌纤维化的研究和临床应用中将扮演越来越重要的角色。核素显像作为一种无创评估

工具,为临床决策和预后评估提供更可靠的支持。通过多学科合作和创新性研究,未来在心肌纤维化的早期诊断、风险评估及个体化治疗方面有望取得更大的突破,为患者带来更多福音。

参考文献

- [1] Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566.
- [2] Liu ZY, Liu ZY, Lin LC, et al. Redox homeostasis in cardiac fibrosis: Focus on metal ion metabolism [J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103109.
- [3] 曾敏, 王华. 心肌纤维化的诊治现状及展望 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(3): 64-71.
- [4] 古宇帆, 汪蕾, 方纬. 放射性核素标记成纤维细胞激活蛋白抑制剂 PET 显像应用于心脏疾病的研究进展 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(5): 308-311.
- [5] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a (68) Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04 [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1743-1749.
- [6] Langer LBN, Hess A, Korkmaz Z, et al. Molecular imaging of fibroblast activation protein after myocardial infarction using the novel radiotracer [(68)Ga]MHLL1 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(16): 7755-7766.
- [7] Xie B, Wang J, Xi XY, et al. Fibroblast activation protein imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction: comparison with cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2786-2797.
- [8] Chandra P, Nath S, Krishnamoorthy J, et al. Incidental Detection of Ischemic Myocardium on (68) Ga-FAPI PET/CT [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 55(4): 194-198.
- [9] Jiang M, Zhang G, Li L, et al. Case Report: A case report of myocardial fibrosis activation assessment after unstable angina using (68)Ga-FAPI-04 PET/CT [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1332307.
- [10] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells [J]. *Nature*, 2019, 573(7774): 430-433.
- [11] Wang L, Wang Y, Wang J, et al. Myocardial Activity at (18) F-FAPI PET/CT and Risk for Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. *Radiology*, 2023, 306(2): e221052.
- [12] Shi X, Lin X, Huo L, et al. Cardiac fibroblast activation in dilated cardiomyopathy detected by positron emission tomography [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(2): 881-884.
- [13] Wei Z, Xu H, Chen B, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using [68 Ga] Ga - FAPI - 04 imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(8): 2204-2215.
- [14] Heckmann M B, Reinhardt F, Finke D, et al. Relationship Between Cardiac Fibroblast Activation Protein Activity by Positron Emission Tomography and Cardiovascular Disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(9): e010628.
- [15] Siebermair J, Köhler MI, Kupusovic J, et al. Cardiac fibroblast activation detected by Ga-68 FAPI PET imaging as a potential novel biomarker of cardiac injury/remodeling [J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(3): 812-821.
- [16] Makowski MR, Rischpler C, Ebersberger U, et al. Multiparametric PET and MRI of myocardial damage after myocardial infarction: correlation of integrin $\alpha v \beta 3$ expression and myocardial blood flow [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 1070-1080.
- [17] Pfau D, Thorn SL, Zhang J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Attenuates Myocardial Remodeling and Improves Infarct Perfusion in Experimental Heart Failure [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5791.
- [18] Yang B, Qiao Y, Yan D, et al. Targeting Interactions between Fibroblasts and Macrophages to Treat Cardiac Fibrosis [J]. *Cells*, 2024, 13(9).
- [19] Hess A, Derlin T, Koenig T, et al. Molecular imaging-guided repair after acute myocardial infarction by targeting the chemokine receptor CXCR4 [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3564-3575.
- [20] Wu P, Xu L, Wang Q, et al. Left Ventricular Remodelling Associated with the Transient Elevated [(68)Ga]Ga-Pentixafor Activity in the Remote Myocardium Following Acute Myocardial Infarction [J]. *Mol Imaging Biol*, 2024, 26(4): 693-703.
- [21] Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, et al. Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 263-275.
- [22] 王静楠, 张弘哲, 马江宇, 等. 分子探针助于解决心血管显像尚未满足的临床需求(第2部分): 炎性反应、纤维化、血栓、钙化和淀粉样变显像 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(3): 187-192.
- [23] Tarkin JM, Calcagno C, Dweck MR, et al. (68) Ga - DOTATATE PET Identifies Residual Myocardial Inflammation and Bone Marrow Activation After Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(19): 2489-2491.
- [24] Wu JY, Wang L, Yang MF. [Incidence and etiological analysis of abnormal cardiac uptake in patients underwent oncologic PET/CT imaging] [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48(11): 936-941.
- [25] 温庆祥, 席笑迎, 姚丹丹, 等. 18F-FDG PET/CT 炎症显像评价急性心肌梗死患者左心功能的预后价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(8): 452-456.
- [26] 曹慧晓, 孟晶晶, 王辉, 等. SPECT 和 PET 评估冬眠心肌联合心脏磁共振成像测定左心室室壁厚度对缺血性心脏病患者预后的预测价值 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(1): 34-40.
- [27] 杨敏福. 推进 18F-FDG PET/CT 显像在心血管炎症的临床应用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(3): 181-185.
- [28] Werner RA, Thackeray JT, Diekmann J, et al. The Changing Face of Nuclear Cardiology: Guiding Cardiovascular Care Toward Molecular Medicine [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(7): 951-961.
- [29] 崔亚东, 郑冲, 谷珊珊, 等. 一体化 PET/MR 对缺血性心脏病心肌活性的评估价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(9): 513-517.

数字PCR技术在HBV DNA定量检测中的应用

朱嫦琳 周志荣 李启欣*

[摘要] **目的** 探讨微滴式数字PCR(ddPCR)技术在乙型肝炎病毒(HBV)DNA定量检测中的应用价值。**方法** 收集2021年2月至7月佛山市第一人民医院疑似HBV感染的患者血液样本共132例作为病例组,收集同期体检人群血液样本共50例作为体检组,应用ddPCR、qPCR分别检测血样中HBV DNA含量,比较两种方法对HBV DNA的检测性能及对隐匿性HBV感染(OBI)的检出能力。**结果** ddPCR对HBV DNA的检出率高于qPCR,差异有统计学意义($\chi^2=31.285, P<0.05$)。ddPCR与qPCR方法对HBV DNA定量检测结果呈正相关,且相关性良好($r=0.74, P<0.05$)。两种方法同时检测为阳性占29.1%,同时阴性占42.9%,两种方法的一致性中等($\kappa=0.468, P<0.05$)。对两种方法检测不一致的样本,采用高敏HBV DNA方法检测,ddPCR(+)/qPCR(-)的50例检测结果均为阳性(100.0%),而ddPCR(-)/qPCR(+)的1例检测结果为阴性,与ddPCR结果完全一致。ddPCR对OBI的检出率为15.5%(11/71),qPCR对OBI的检出率仅为1.4%(1/71),两种方法对OBI的检出率差异有统计学意义($\chi^2=9.103, P<0.05$)。**结论** 采用ddPCR方法检测血清HBV DNA能极大提高灵敏度和检出率,有利于临床HBV感染的早期诊断及OBI的检出。

[关键词] 微滴式数字PCR;实时荧光定量PCR;乙型肝炎病毒DNA;隐匿性乙型肝炎

Application of droplet digital PCR for quantitative detection of HBV DNA

ZHU Changlin, ZHOU Zhirong, LI Qixin*

(Medical laboratory, the first people's hospital of Foshan, Foshan, Guangdong, China, 528000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of droplet digital PCR (ddPCR) in quantitative detection of hepatitis B virus (HBV) DNA. **Methods** 132 suspected patients with HBV infection and 50 cases underwent physical examinations were collected at the first people's hospital of Foshan from February to July, 2021. ddPCR and qPCR were used to detect the HBV DNA content in their blood samples. The detection performance and ability to detect occult HBV infection of the two methods were compared. **Results** The detection rate of HBV DNA by ddPCR is significantly higher than that by qPCR ($\chi^2=31.285, P<0.05$). The ddPCR and qPCR methods showed a significantly positive correlation with HBV DNA quantification ($r=0.74, P<0.05$). The two methods tested positive simultaneously accounted for 29.1%, and tested negative simultaneously accounted for 42.9%. The consistency between the two methods was moderate ($\kappa=0.468, P<0.05$). A highly sensitive method was used to detect samples with inconsistent results between the two methods. The results of 50 cases of ddPCR (+) qPCR (-) were all positive (100.0%), while 1 case of ddPCR (-) qPCR (+) was negative, which is completely consistent with the results of ddPCR. The detection rate of OBI by ddPCR was 15.5% (11/71), while the detection rate of OBI by qPCR was only 1.4% (1/71), which was significantly different ($\chi^2=9.103, P<0.05$). **Conclusions** ddPCR in quantitative detection of HBV DNA can greatly improve sensitivity and detection rate, which is conducive to the early diagnosis of HBV infection and OBI.

[KEY WORDS] Droplet digital PCR; Real-time quantitative PCR; Hepatitis B virus DNA; Occult hepatitis B infection

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82202570);广东省医学科研基金项目(B2022306);佛山市自筹经费类科技计划项目(2220001004208)

作者单位:佛山市第一人民医院检验科,广东,佛山 528000

*通信作者:李启欣, E-mail: lqxin@fsyy.com

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)可经血液、母婴和性接触传播,引起肝炎、肝硬化及肝癌等多种严重疾病^[1]。抗病毒药物使用的日益广泛,也导致低病毒载量及隐匿性HBV感染(occult hepatitis B infection, OBI)患者越来越多^[2]。目前常用的HBV感染检测方法为血清标志物及HBV DNA检测,但对于低水平病毒复制的检测能力有限。美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)及我国对于慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)诊疗指南中均指出^[3-4],低病毒载量HBV感染中HBV DNA的精准检测十分重要,高灵敏度的检测方法对于临床诊疗具有重要的意义。微滴式数字PCR(droplet digital PCR, ddPCR)技术是近年来迅速发展的一种定量分析技术,其结果判定不受扩增效率影响,可实现绝对定量,灵敏度准确性及重现性好,有望作为HBV DNA精准检测的重要手段。因此,本研究通过比较与传统实时荧光定量PCR(Real-time quantitative PCR, qPCR)方法的比较,探讨ddPCR在HBV DNA定量检测中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例组样本来源于2021年2月至7月佛山市第一人民医院有明确HBV感染史的患者血液样本共132例,其中原发性肝癌11例(8.3%),慢性乙型肝炎病毒感染69例(52.3%),其他疾病52例(39.4%),男82例,女50例,年龄21~70岁。另收集同期无HBV感染史的体检人群50例作为体检组,男31例,女19例,年龄19~70岁。纳入标准:病例组患者有明确的HBV感染史,体检组人群无HBV感染史。排除标准:有严重自身免疫病、恶性肿瘤等疾病。

所有样本均包含血浆和血清样本,血浆样本用于ddPCR、qPCR检测及后期高敏HBV DNA检测,血清样本用于乙肝表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HBsAg)检测。本研究方案经医院伦理委员会审核通过并在国家医学研究登记备案信息系统备案,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器和试剂

qPCR采用达安乙型肝炎病毒核酸定量检测

试剂(PCR-荧光探针法),检测仪器为ABI7500荧光定量PCR仪。ddPCR使用乙型肝炎病毒(HBV)核酸定量检测试剂盒(数字PCR法),检测仪器为MicroDrop-100数字PCR系统,均来自广东永诺医疗科技有限公司。乙肝两对半检测采用雅培Alinity i化学发光免疫分析仪及其配套试剂。高敏HBV DNA检测采用罗氏乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂(PCR荧光法),检测仪器为罗氏COBAS AmpliPrep。所有操作严格按照说明书。

1.3 检测方法

血浆标本采用4 mL EDTA-K₂抗凝管采集,血清标本采用带分离胶促凝管采集,经3 500 r/min离心5 min,离心半径为100 mm。分离上层血浆/血清至1.5 mL灭菌离心管中待测。

1.3.1 qPCR检测

利用荧光PCR技术,以HBV基因组中相对保守区为靶区域,设计特异性引物及荧光探针,在样本核酸纯化后对HBV DNA进行快速定量检测。最低检测限为500 copies/mL,小于检测限但有明显扩增曲线且高于标准曲线划分的阈值时,均定义为阳性,结果按500 copies/mL计算。

1.3.2 ddPCR检测

选取HBV病毒基因组中S基因片段为待测靶标,将一个标准PCR反应分配到大量微小的反应器中,在每个反应器中包含或不包含一个或多个拷贝的DNA模板,经PCR扩增后,对微滴逐个进行荧光强度检测。最低检出限15 IU/mL。

1.3.3 高敏HBV DNA检测

两种方法检测结果不一致的样本,采用高敏HBV DNA检测方法进行第三方验证。试剂盒自动提取HBV DNA并进行靶序列PCR扩增,及靶序列特异性双标记寡核苷酸探针切断检测。最低检出限为20 copies/mL。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0进行数据处理。计量资料转化为以10为底数的对数值进行统计分析,结果以中位数(四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用Spearman相关分析,绘图采用软件GraphPad Prism 8.0.1。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种检测方法检出 HBV DNA 阳性率比较

病例组中 ddPCR 对 HBV DNA 的检出率高于 qPCR 方法, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 体检组中 ddPCR 检出 4 例阳性, qPCR 则全为阴性, 两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ddPCR 的检出率高于 qPCR, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 31.285, P < 0.05$)。病例组 HBsAg 阳性率为 85.6%, 体检组均为 HBsAg 阴性。见表 1。

表 1 两种方法检出 HBV DNA 阳性率比较 [n(%)]

| 分组 | n | ddPCR(+) | qPCR(+) | χ^2 值 | P 值 |
|-----|-----|-----------|----------|------------|--------|
| 病例组 | 132 | 99(75.0) | 54(40.9) | 31.479 | <0.001 |
| 体检组 | 50 | 4(7.5) | 0(0.0) | 2.344 | 0.126 |
| 合计 | 182 | 107(58.8) | 54(29.7) | 31.285 | <0.001 |

2.2 两种检测方法相关性比较

ddPCR 与 qPCR 方法对 HBV DNA 定量呈正相关, 且相关性良好 ($r = 0.74, P < 0.05$)。见图 1。

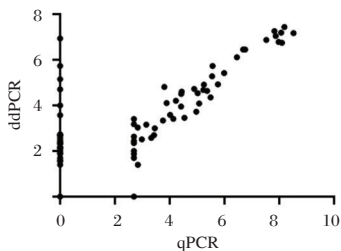


图 1 ddPCR 与 qPCR 检测 HBV DNA 的相关性

2.3 两种检测方法检测 HBV DNA 一致性比较

182 例血样中, 两种方法同时检测为阳性的共 53 例 (29.1%), 同时阴性的共 78 例 (42.9%), 两种方法的一致性中等 ($\kappa = 0.468, P < 0.05$)。对两种方法检测不一致的样本, 采用高敏 HBV DNA 方法检测, ddPCR(+)qPCR(-) 的 50 例检测结果均为阳性 (100.0%), 而 ddPCR(-)qPCR(+) 的 1 例检测结果为阴性, 与 ddPCR 结果完全一致。见表 2。

表 2 两种检测方法检测 HBV DNA 一致性比较 [n(%)]

| 检测方法 | ddPCR(+) | ddPCR(-) | 合计 |
|---------|-----------|----------|------------|
| qPCR(+) | 53(29.1) | 1(0.5) | 54(29.7) |
| qPCR(-) | 50(27.5) | 78(42.9) | 128(70.3) |
| 合计 | 103(56.6) | 79(43.4) | 182(100.0) |

2.4 ddPCR 方法对隐匿性乙型肝炎的检出性能

182 例血样中, HBsAg(-) 共 71 例, 共 11 例采用 ddPCR 方法检出 HBV DNA 阳性, ddPCR 对 OBI 的检出率为 15.5%, 其中仅有 1 例 (1.4%) 采用

qPCR 检出阳性, 两种方法对 OBI 的检出率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.103, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两种检测方法对 OBI 的检出率比较 [n(%)]

| 分组 | n | ddPCR(+) qPCR(-) | ddPCR(-) qPCR(+) | ddPCR(+) qPCR(+) | ddPCR(-) qPCR(-) |
|-----|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 病例组 | 21 | 8(38.1) | 0(0.0) | 1(4.8) | 12(57.1) |
| 体检组 | 50 | 2(4.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 48(96.0) |
| 合计 | 71 | 10(14.1) | 0(0.0) | 1(1.4) | 60(84.5) |

3 讨论

我国 CHB 的诊断率仅为 22%, 治疗率仅为 17%, 远低于世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 提出的 2030 年需达到诊断率 90%、治疗率达到 80% 的要求^[5-6]。HBV 经血液传播, 病毒载量与传染性密切相关。目前 qPCR 检测是 HBV 早期检出及疗效监控常用手段, 但由于病毒变异、抗病毒药物使用等, 部分 HBV 感染者体内病毒载量较低, 灵敏度不足的检测方法可能造成假阴性^[7-8]。qPCR 通过外部标记及标准曲线对核酸水平进行定量, 是一种相对定量方法, 临床上常用的试剂盒检出限一般在 100~500 copies/mL, 在低病毒载量的样本中缺乏精确性。ddPCR 作为新一代的核酸检测方法, 通过对样本进行微滴化处理, 将反应体系分成成千上万个微滴, 每个微滴不含或含有一个或数个目标分子, 在 PCR 扩增后对微滴进行逐个检测, 以实现核酸的绝对定量, 其检测限可达到 15 IU/mL^[9-10]。研究指出, ddPCR 可大大提高共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 检测的灵敏度和特异性^[11], 用于血清 HBV DNA 的高灵敏度定量, 检出限可达 20 IU/mL^[12]。本研究对 qPCR 和 ddPCR 对血浆中 HBV DNA 的检测能力进行比较, 结果显示, 无论在是否有 HBV 感染史的人群中, ddPCR 对 HBV DNA 的检出率均高于 qPCR。而病毒载量低于 qPCR 检出限但 ddPCR 结果阳性的标本, 病毒定量结果均较低, 表明 ddPCR 方法在 HBV DNA 检测的灵敏度远远高于 qPCR, 尤其在极低含量核酸分子的样本检测中具有更高的应用价值。

HBV DNA 是 CHB 诊疗过程中最重要的实验室依据。研究指出^[13], 非活动期患者虽 HBV DNA 保持较低水平, 仍会促进纤维化进展, 提示此类患者 HBV DNA 的准确定量非常重要。低病毒载量 HBV 感染者在临床上并不少见, 在本研究纳入病例组的患者中, 经高敏 DNA 方法验证病毒定量结

果小于 500 copies/mL 的共 53 例,其中 38 例 qPCR 结果均为阴性,极大可能造成临床的漏诊,而 ddPCR 方法则全部检出阳性,提示 ddPCR 方法能很好地弥补目前临床常用检测手段灵敏度不足的缺陷。此外,182 例样本中,两种方法检测结果一致的共 131 例,仅占 72.0%,但两种方法的相关性良好,与文献报道基本一致^[14]。但对于 qPCR 检测低于检测限但有扩增信号的样本,定量结果按最低检出限计算,相关性分析结果存在一定的误差。在 51 例结果不一致的样本中,50 例是 ddPCR 结果阴性而 qPCR 阳性,仅有一例是 qPCR 阳性而 ddPCR 阴性。采用高敏 HBV DNA 定量方法验证结果不一致的样本,高敏 HBV DNA 方法检测结果与 ddPCR 方法完全一致,提示目前临床采用 qPCR 检测方法无法准确为临床诊疗提供精准有效的证据,尤其是对于低病毒载量标本,仅采用 qPCR 检测结果作为判断是否有病毒复制以及临床用药的依据,存在较大的风险,而 ddPCR 方法则为 HBV DNA 的检测提供了更灵敏更精确的手段。

OBI 是我国输血感染 HBV 及不明原因肝病发生的主要原因之一^[15]。OBI 人群常规方法检测 HBsAg 阴性,但血清或肝组织中 HBV DNA 长期存在,且大部分为低水平复制。常规检测方法的灵敏度不足,是导致 OBI 漏检的主要原因。本研究纳入的 182 例样本中,有 50 例来自无 HBV 感染史的体检人群,采用 qPCR 方法检测 HBV DNA 均为阴性,但 ddPCR 则检出两例阳性,提高了 OBI 的检出率。对于病例组 21 例 HBsAg 阴性的患者,采用 ddPCR 方法共检出 9 例 HBV DNA 阳性,其中仅 1 例为 qPCR 检测阳性,表明 ddPCR 对 OBI 的检出能力大大优于 qPCR。

综上所述,采用 ddPCR 方法检测血清 HBV DNA 能极大提高灵敏度和检出率,有利于临床 HBV 感染的早期诊断及 OBI 的检出。

参考文献

- [1] Yue T, Zhang Q, Cai T, et al. Trends in the disease burden of HBV and HCV infection in China from 1990-2019[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122: 476-485.

- [2] Mak L-Y, Wong DK-H, Pollicino T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 952-964.
- [3] WHO: Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. World Health Organization, 2021.
- [4] Tan M, Bhadoria AS, Cui F, et al. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2): 106-119.
- [5] Wang H, Men P, Xiao Y, et al. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 811.
- [6] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238.
- [7] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1957-1968.
- [8] Bonanzinga S, Onelia F, Jackson K, et al. Multicenter clinical evaluation of alinity m HBV assay performance[J]. *J Clin Virol*, 2020, 129:104514.
- [9] Bao CY, Hung HC, Chen YW, et al. Requirement of cyclin-dependent kinase function for hepatitis B virus cccDNA synthesis as measured by digital PCR[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(3): 280-286.
- [10] Chen X, Song Q, Zhang B, et al. A Rapid Digital PCR System with a Pressurized Thermal Cycler [J]. *Micromachines (Basel)*, 2021, 12(12): 1562.
- [11] Wang Z, Chen Y, Deng H, et al. Quantification of intrahepatic cccDNA in HBV associated hepatocellular carcinoma by improved ddPCR method [J]. *J Virol Methods*, 2022, 299: 114334.
- [12] Piermatteo L, Scutari R, Chirichiello R, et al. Droplet digital PCR assay as an innovative and promising highly sensitive assay to unveil residual and cryptic HBV replication in peripheral compartment[J]. *Methods*, 2022, 201(0): 74-81.
- [13] Sun Y, Wu X, Zhou J, et al. Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression During Therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11): 2582-2591.e6.
- [14] Yang D, Hu T, Wu X, et al. Droplet-digital polymerase chain reaction for detection of clinical hepatitis B virus DNA samples [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(12): 1868-1874.
- [15] Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update[J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1504-1519.

血清 TSH、TLR4 对新生儿黄疸的预测价值

关卫邦 张泉 王敏 陈启锋*

【摘要】 目的 探究血清促甲状腺激素(TSH)、Toll样受体4(TLR4)对新生儿黄疸的预测价值。方法 收集2021年5月至2023年5月阜南县中医院接诊的123例新生儿黄疸患者作为黄疸组,依照总胆红素水平分为轻度组($n=51$)、中度组($n=42$)、重度组($n=30$),另选取123名同期于本院出生的健康新生儿作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测新生儿血清TSH、TLR4表达水平,采用多因素Logistic回归分析新生儿黄疸发生的影响因素;运用受试者工作特征(ROC)曲线评估TSH、TLR4表达水平对新生儿黄疸患者的预测价值。结果 新生儿黄疸组血清TSH、TLR4表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清CRP、PCT、TSH、TLR4表达水平:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果提示,血清TSH水平升高、TLR4水平升高是新生儿发生中/重度黄疸的独立危险因素($P<0.05$)。血清TSH、TLR4及二者联合预测新生儿中/重度黄疸的AUC分别为0.870、0.879、0.936,联合检测优于各自单独预测($Z_{二者联合-TSH}=2.530$ 、 $Z_{二者联合-TLR4}=2.438$, $P=0.011$ 、 $P=0.015$),其灵敏度和特异度分别为88.89%、86.27%。结论 新生儿黄疸患者血清TSH、TLR4表达水平显著升高,且二指标均是新生儿发生黄疸的独立危险因素,联合检测对新生儿中/重度黄疸有较好的预测价值。

【关键词】 促甲状腺激素; Toll样受体4; 新生儿黄疸; 预测价值

Expression levels and clinical significance of serum TSH and TLR4 in neonatal jaundice patients

GUAN Weibang, ZHANG Quan, WANG Min, CHEN Qifeng*

(Department of Pediatric, Funan County Traditional Chinese Medicine Hospital, Funan, Anhui, China, 236300)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of serum thyroid stimulating hormone (TSH) and toll-like receptor 4 (TLR4) in neonatal jaundice patients. **Methods** From May 2021 to May 2023, 123 patients with neonatal jaundice admitted to our hospital were collected as the jaundice group. They were categorized into mild ($n=51$), moderate ($n=42$), and severe ($n=30$) groups based on total bilirubin levels. Additionally, 123 healthy newborns born in our hospital were included as the reference group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to measure the expression levels of TSH and TLR4 in the newborns' serum. Multivariate logistic regression was employed to analyze the factors influencing the occurrence of neonatal jaundice. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic value of TSH and TLR4 expression levels in neonatal jaundice patients. **Results** The expression levels of serum TSH and TLR4 in the neonatal jaundice group were obviously higher than those in the reference group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of serum CRP, PCT, TSH and TLR4: the severe group were >moderate group >mild group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that increased levels of serum TSH and TLR4 were independent risk factors for neonatal mild/severe jaundice ($P<0.05$). The AUC values for serum TSH, TLR4, and their combination in diagnosing neonatal moderate/severe jaundice were 0.870, 0.879 and 0.936, respectively. Combined detection was found to be more effective than single diagnosis (Z and Z combined-TSH=2.530, Z combined-TLR4=2.438, $P=0.011$, $P=0.015$), With a sensitivity and specificity of

基金项目:安徽省中医药高等学校科研项目(ZRKXY2022F05)

作者单位:阜南县中医院儿科,安徽,阜南236300

*通信作者:陈启锋, E-mail: 13955399262@139.com

88.89% and 86.27%, respectively. **Conclusion** The expression levels of TSH and TLR4 in the serum of neonatal jaundice patients are significantly increased, with both serving as independent risk factors for neonatal jaundice. The combined detection of these factors has shown to have good diagnostic value for moderate to severe jaundice in newborns.

[KEY WORDS] Thyroid stimulating hormone; Toll like receptor 4; Neonatal jaundice; Predictive value

新生儿黄疸由血清总胆红素升高引起,临床症状表现为皮肤、巩膜和黏膜变黄,在新生儿中较为常见^[1]。新生儿黄疸分为病理性黄疸和生理性黄疸,生理性黄疸是一种自限性疾病,可自行消失,而病理性黄疸病情严重、复杂、持续时间较长,重症患儿不仅可能造成胆红素脑病,还可导致残疾,而且极有可能威胁生命安全^[2]。因此,寻找有效敏感的生物学指标对新生儿黄疸的诊断和控制病情具有重要意义。促甲状腺激素(thyrotropic hormone, TSH)属于糖蛋白激素家族成员,是评估甲状腺功能最敏感和最常用的指标^[3]。TSH水平异常与妊娠率下降和流产率升高有关,可影响胎儿的正常生长发育,易造成新生儿疾病的发生^[4]。Toll样受体4(toll-like receptors 4, TLR4)是TLR受体家族成员,可诱导对入侵病原体的促炎反应^[5]。TLR4的长期激活与遗传性人类疾病、神经系统变性、自身免疫性疾病有关,其可驱动巨噬细胞免疫代谢过程中的脂肪酸代谢,与血红素结合可诱导免疫反应^[6]。本研究目的是探讨血清TSH、TLR4对新生儿黄疸的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年5月至2023年5月阜南县中医院接诊的123例新生儿黄疸患者作为黄疸组,依照总胆红素水平^[7]分为轻度组(总胆红素水平在100~200 $\mu\text{mol/L}$, $n=51$)、中度组(总胆红素水平在201~300 $\mu\text{mol/L}$, $n=42$)、重度组(总胆红素水平在301~400 $\mu\text{mol/L}$, $n=30$),另选取123名同期于本院出生的健康新生儿作为对照组。黄疸组男66例,女57例;对照组男64例,女59例。两组纳入标准:①黄疸组参考《新生儿黄疸诊疗原则的专家共识》^[8]须符合新生儿病理性黄疸相关诊断标准;②新生儿胎龄 ≥ 37 周,所有患儿均通过经皮黄疸测试仪测定胆红素值在12.9 mg/dL以上,同时血清胆红素值超过26 $\mu\text{mol/L}$;③所有新生儿监护人均知情并自愿参与研究;④所有新生儿儿检查报告单和临床资料完整;排除标准:①早产儿;②伴有先天性畸形、

缺陷疾病;③溶血性和生理性黄疸;④合并肾脏等重大器官功能异常患儿。本研究已通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 血清中TSH、TLR4表达水平检测

采集两组新生儿空腹静脉血3 mL,以3 500 r/min离心8 min后,离心半径12 cm,取上清液置于 -80°C 冰箱保存待测。采用ELISA(试剂盒分别购自深圳子科生物科技有限公司、上海继和生物科技有限公司)检测血清中TSH、TLR4表达水平,试验操作步骤参照试剂盒说明书进行。

1.2.2 一般资料收集

收集新生儿的性别、胎龄、出生体重、分娩方式(顺产、剖宫产)、黄疸持续时间、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)等资料。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 $snk-q$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归方法分析新生儿发生中/重度黄疸的影响因素;采用MedCalc软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清TSH、TLR4表达水平对新生儿中/重度黄疸的预测价值,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清TSH、TLR4表达水平比较

新生儿黄疸组血清TSH、TLR4表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清TSH、TLR4表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TSH(mU/L) | TLR4(ng/mL) |
|-------|-----|------------------|------------------|
| 黄疸组 | 123 | 15.52 \pm 2.84 | 31.64 \pm 4.15 |
| 对照组 | 123 | 12.46 \pm 2.53 | 28.32 \pm 3.36 |
| t 值 | | 8.923 | 6.896 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同严重程度的新生儿黄疸患者一般资料及血清指标比较

三组性别、胎龄、出生体重、分娩方式、黄疸持

续时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),血清CRP、PCT、TSH、TLR4表达水平:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

表2 不同严重程度的新生儿黄疸患者一般资料及血清指标比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

| 项目 | 轻度组(n=51) | 中度组(n=42) | 重度组(n=30) | χ^2/F 值 | P值 |
|-------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|--------------|--------|
| 性别 | | | | | |
| 男 | 27(52.94) | 23(54.76) | 16(53.33) | 0.032 | 0.984 |
| 女 | 24(47.06) | 19(45.24) | | | |
| 出生体重(g) | 3 134.29±316.28 | 3 054.02±312.16 | 3 062.17±314.21 | 0.898 | 0.410 |
| 分娩方式 | | | | | |
| 顺产 | 28(54.90) | 22(52.38) | 14(16.67) | 0.516 | 0.772 |
| 剖宫产 | 23(45.10) | 20(47.62) | | | |
| CRP(mg/L) | 5.62±1.65 | 6.77±1.66 ^a | 9.73±1.68 ^{ab} | 58.541 | 0.000 |
| PCT(ng/mL) | 1.06±0.25 | 1.58±0.24 ^a | 1.79±0.23 ^{ab} | 100.754 | 0.000 |
| 黄疸持续时间(d) | 20.86±2.96 | 21.01±2.94 | 21.08±2.95 | 0.060 | 0.942 |
| TSH(mU/L) | 12.89±2.83 | 16.75±2.84 ^a | 18.26±2.85 ^{ab} | 39.818 | <0.001 |
| TLR4(ng/mL) | 27.72±4.13 | 33.06±4.16 ^a | 36.31±4.15 ^{ab} | 44.309 | <0.001 |

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

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响新生儿中/重度黄疸发生的相关因素

将其表2中单因素分析有显著性差异的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,以新生儿是否发生中/重度黄疸为因变量(发生=1,未发生=0),血清TSH、血清TLR4、CRP、PCT为自变量,结果显示,血清TSH水平升高、TLR4水平升高是新生儿发生中/重度黄疸的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 多因素 Logistic 回归分析影响发生新生儿中/重度黄疸的相关因素

| 自变量 | 赋值 | β 值 | SE值 | Wald值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|------|------|-----------|-------|-------|-------|-------------|-------|
| TSH | 连续变量 | 0.969 | 0.323 | 8.998 | 2.635 | 1.399~4.963 | 0.003 |
| TLR4 | 连续变量 | 0.597 | 0.218 | 7.504 | 1.817 | 1.185~2.786 | 0.006 |
| CRP | 连续变量 | 0.025 | 0.159 | 0.026 | 1.026 | 0.751~1.401 | 0.871 |
| PCT | 连续变量 | 0.124 | 0.237 | 0.274 | 1.132 | 0.711~1.801 | 0.601 |

2.4 血清 TSH、TLR4 表达水平对新生儿中/重度黄疸的预测价值

血清TSH、TLR4及二者联合预测新生儿中/重度黄疸的AUC分别为0.870、0.879、0.936,;联合检测优于各自单独预测($Z_{二者联合-TSH}=2.530$ 、 $Z_{二者联合-TLR4}=2.438$, $P=0.011$ 、 $P=0.015$),其灵敏度和特异度分别为88.89%、86.27%。见表4、图1。

表4 血清 TSH、TLR4 表达水平对新生儿中/重度黄疸的预测价值

| 变量 | AUC | 最佳截断值 | 95% CI | 灵敏度 (%) | 特异性 (%) | Youden 指数 |
|------|-------|-------------|-------------|---------|---------|-----------|
| TSH | 0.870 | 13.33 mU/L | 0.798~0.924 | 94.44 | 62.75 | 0.572 |
| TLR4 | 0.879 | 28.97 ng/mL | 0.807~0.930 | 91.67 | 70.59 | 0.623 |
| 二者联合 | 0.936 | | 0.877~0.972 | 88.89 | 86.27 | 0.752 |

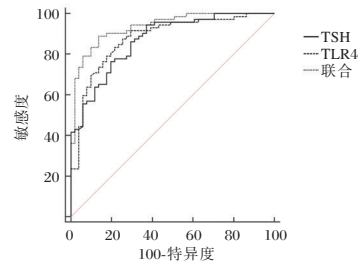


图1 ROC 曲线

3 讨论

新生儿黄疸在新生儿疾病中较为常见,可分为生理性黄疸和病理性黄疸,对患儿的正常生长发育造成严重影响^[9]。生理性黄疸病情较轻,是一种自限性疾病。而病理性黄疸病情危急,若未能及时治疗,可能发展为高胆红素血症,导致急性胆红素脑病和核黄疸,从而诱导新生儿神经系统损伤,严重者可能危及患儿生命^[10]。因此,寻找有效敏感的血清指标用于诊断新生儿黄疸有着重要的参考价值。

TSH是甲状腺产生甲状腺激素的主要刺激因素,可促进甲状腺滤泡细胞生长,导致甲状腺肿大^[11]。妊娠期的母体甲状腺功能对妊娠结局和胎儿生长发育至关重要,胎儿生长受母体甲状腺功能的调节^[12]。孕期发生甲状腺功能障碍较为常见,其中甲状腺功能减退发病率相对较高。研究发现^[13],血清TSH水平呈高表达容易引发流产、早产、新生儿黄疸等不良妊娠结局。本研究发现,新生儿黄疸组血清TSH表达水平显著升高,中、重度组血清TSH表达水平显著高于轻度组,且是新生儿发生黄疸的独立危险因素,提示血清TSH表达

水平在新生儿发生黄疸的进程中可能发挥着重要作用。有研究发现^[14],妊娠期孕妇血清 TSH 水平升高与胎儿早产有关,可增加早产的风险。而早产儿发生新生儿黄疸的概率较大,由此推测血清 TSH 水平变化与新生儿发生黄疸有一定联系。本研究还发现,血清 TSH 预测新生儿中/重度黄疸的 AUC 为 0.870,表明血清 TSH 诊断新生儿中/重度黄疸具有一定的预测价值,当血清 TSH 大于 13.33 mU/L 时,新生儿发生中/重度黄疸的风险较大,医师应及时制定防备预案。

TLR4 可通过识别脂多糖或细菌内毒素介导炎症反应,并在感染期间被过度激活触发各种炎症因子的产生,这些因子与脓毒症等多种疾病的发展有关^[15]。已有研究表明^[16],在大多数妊娠疾病中 TLR4 水平呈高表达,易导致母体促炎细胞因子的产生,继而引发不良妊娠结局。血红素是血红蛋白/肌红蛋白的功能核心,能够与 TLR4 相结合以诱导免疫反应。血红素衍生的代谢物,在早期研究中已被确定为新生儿黄疸的毒性驱动因素,也可作为评判新生儿黄疸的病情程度^[17]。由此可推测血清 TLR4 可能在新生儿黄疸的发生、发展中扮演重要角色。本研究发现,新生儿黄疸组血清 TLR4 表达水平显著高于对照组,中、重度组血清 TLR4 表达水平均显著高于轻度组,且血清 TLR4 水平升高是新生儿发生中/重度黄疸的危险因素,表明血清 TLR4 表达水平异常升高对新生儿发生黄疸有较大影响。Jiang 等^[18]研究发现,黄疸患儿血清 TLR4 表达水平明显升高,其水平升高是新生儿发生黄疸的危险因素,表明 TLR4 与黄疸的发病密切相关,可作为新生儿黄疸临床诊断的重要标志物,这与本研究结果类似。进一步 ROC 曲线分析显示,血清 TLR4 预测新生儿中/重度黄疸的 AUC 为 0.879,提示 TLR4 能够作为预测新生儿发生中/重度黄疸的敏感指标,当血清 TLR4 水平高于 28.97 ng/mL 时,新生儿发生中/重度黄疸的概率更大。本研究将血清 TSH、TLR4 联合预测新生儿黄疸的 AUC 为 0.936,优于各自单独检测,表明二者联合对新生儿黄疸病情的严重程度有更高的预测价值,可为诊断、及时治疗新生儿黄疸提供新方向,制定针对性的治疗方案。

综上所述,血清 TSH、TLR4 在新生儿黄疸患者中显著升高,是新生儿发生中/重度黄疸的独立危险因素,二者联合检测对预测新生儿发生中/重度黄疸及病情把控情况具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Montealegre A, Charpak N, Parra A, et al. Efectividad y seguridad de 2 dispositivos de fototerapia para el manejo humanizado de la ictericia [Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice][J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2020, 92(2):79-87.
- [2] Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, et al. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy[J]. *Neonatology*, 2021, 118(3):301-309.
- [3] Vieira I H, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1):1-9.
- [4] Xu S, Zhang Y, Qiang C, et al. Effect of TSH on oocyte maturation of PCOS patients with normal thyroid function in IVF[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 20(1):133.
- [5] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4):1233-1261.
- [6] Olona A, Hateley C, Muralidharan S, et al. Sphingolipid metabolism during Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated macrophage activation[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(23):4575-4587.
- [7] 潘全冠. C 反应蛋白与血清转铁蛋白在黄疸患儿中的表达水平与临床意义[J]. *数理医药学杂志*, 2017, 30(5):665-666.
- [8] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿黄疸诊疗原则的专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(9):685-686.
- [9] Belay HG, Debebe GA, Ayele AD, et al. Determinants of neonatal jaundice in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(11):725-733.
- [10] Hegyi T, Kleinfeld A. Neonatal hyperbilirubinemia and the role of unbound bilirubin[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25):9201-9207.
- [11] Nkuna X, Dire Z, Khoza S. A Macro-TSH: A Clinical Diagnostic Dilemma[J]. *EJIFCC*, 2022, 33(4):317-324.
- [12] Jansen T A, Korevaar T I M, Mulder T A, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8):629-637.
- [13] Du H, Wu D, Zhou X, et al. Preconception TSH and Adverse Pregnancy Outcomes in China: A Nationwide Prospective Cohort Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7):e2770-e2776.
- [14] Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, et al. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(5):e2015-e2023.
- [15] Zhang Y, Liang X, Bao X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235(1):114291.
- [16] Fimal P, Shah VK, Chattopadhyay S. Insight Into TLR4-Mediated Immunomodulation in Normal Pregnancy and Related Disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1):807.
- [17] Sundaram B, Pandian N, Mall R, et al. NLRP12-PANoptosome activates PANoptosis and pathology in response to heme and PAMPs[J]. *Cell*, 2023, 186(13):2783-2801.
- [18] Jiang H, Shi Y, Hong Y, et al. Clinical Significance of Serum TLR4 and NF- κ B Levels in Neonatal Jaundice[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(10):1-9.

射血分数保留的心力衰竭患者 PBMC 中 CHOP、GRP78、XBP1 的表达及与心肌损伤及预后的关系

田彩霞* 杨惠 吴成玉 马国韬 冯世海

[摘要] **目的** 探讨射血分数保留的心力衰竭(HFPEF)患者外周血单核细胞(PBMCs)中CCAAT增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、糖调节蛋白78(GRP78)、X盒结合蛋白(XBP1)的表达及与心肌损伤及预后的关系。**方法** 选取2021年5月至2023年5月鸡东中医医院收治的98例HFPEF患者作为研究对象(HFPEF组),根据纽约心功能分级(NYHA)将98例HFPEF患者进行分组:Ⅱ级28例、Ⅲ级38例、Ⅳ级32例。同时选取同期98名体检心功能正常人群作为对照组,比较两组和不同心功能等级HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1和血清心肌肌钙蛋白(cTnI)表达水平。分析入院时HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1表达与血清cTnI的相关性。记录HFPEF患者出院1年内心血管不良事件发生情况,并比较有无不良事件发生HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1和血清cTnI表达水平差异。**结果** HFPEF患者入院时PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1表达水平与血清cTnI水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HFPEF患者入院时PBMCs中CHOP、XBP1表达水平与血清cTnI水平:心功能Ⅳ级>心功能Ⅲ级>心功能Ⅱ级,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);心功能Ⅳ级患者入院时PBMCs中GRP78表达水平高于Ⅱ级患者($P<0.05$),但与心功能Ⅲ级患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1表达水平均与血清cTnI水平呈正相关($r=0.522, 0.422, 0.456, P<0.05$)。98例HFPEF患者1年内不良事件发生率为30.61%。不良事件发生者入院时PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1表达水平高于无不良事件发生者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CHOP、GRP78、XBP1在HFPEF患者PBMCs中呈高表达状态,三指标与心肌损伤标志物cTnI具有相关性,有望成为HFPEF诊断及病情评估的有效指标。

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭;外周血单核细胞;CCAAT增强子结合蛋白同源蛋白;糖调节蛋白78;X盒结合蛋白;心肌损伤

Expressions of CHOP, GRP78 and XBP1 in PBMC and their relationship with myocardial injury and prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction

TIAN Caixia*, YANG Hui, WU Chengyu, MA Guotao, FENG Shihai

(The Third Department of Internal Medicine, Jidong County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jidong, Heilongjiang, China, 158204)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expressions of CCAAT enhancer binding protein homologous protein (CHOP), glucose-regulated protein 78 (GRP78) and X-box binding protein-1 (XBP1) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and their relationship with myocardial injury and prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). **Methods** A total of 98 patients with HFPEF (HFPEF group) were admitted to Jidong County Hospital of Traditional Chinese Medicine as the research subjects between May 2021 and May 2023. They were grouped according to the grading of the New York Heart Association (NYHA) into 28 cases at grade II, 38 cases at grade III, and 32 cases at grade IV. Additionally, a total of 98 controls with normal cardiac function during the same period were enrolled as the control group. The expression levels of CHOP, GRP78 and XBP1 in PBMCs and serum cardiac troponin I (cTnI) were compared between the two groups and among HFPEF patients with different cardiac function grades. The correlation between CHOP, GRP78, and XBP1 in PBMCs and serum cTnI was analyzed upon admission. Furthermore, the

基金项目:国家卫生健康委“十四五”规划全国重点课题项目(NHFPC102018)

作者单位:鸡东中医医院内三科,黑龙江,鸡东158204

*通信作者:田彩霞, E-mail: cbh290419332@163.com

occurrence of adverse cardiovascular events in HFPEF patients within 1 year after discharge was recorded. The differences in the four indicators between patients with or without adverse events were compared. **Results** At admission, the expression levels of CHOP, GRP78, and XBP1 in PBMCs, and the level of serum cTnI in HFPEF patients were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). At admission, the expression levels of CHOP and XBP1 in PBMCs, and the level of serum cTnI gradually decreased in HFPEF patients with cardiac function grading at grade IV, grade III, and grade II, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of GRP78 in patients at grade IV was higher than that at grade II ($P < 0.05$), but the difference between grade IV patients and grade III patients was not statistically significant ($P > 0.05$). Furthermore, the expression levels of CHOP, GRP78, and XBP1 in PBMCs were positively correlated with the level of serum cTnI ($r = 0.522, 0.422, 0.456, P < 0.05$). The incidence of 1-year adverse events in 98 HFPEF patients was 30.61%. The expression levels of CHOP, GRP78, and XBP1 in patients with adverse events were higher than those without adverse events, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of CHOP, GRP78, and XBP1 in PBMCs are up-regulated in HFPEF patients. These three indicators are correlated with the myocardial injury marker (cTnI), making them potentially effective indicators for diagnosing and evaluating HFPEF.

[KEY WORDS] Heart failure with preserved ejection fraction; Peripheral blood mononuclear cell; CCAAT enhancer binding protein homologous protein; Glucose-regulated protein 78; X-box binding protein-1; Myocardial injury

心力衰竭是心血管疾病的终末期表现^[1],根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)可分为射血分数下降(heart failure with decreased ejection fraction, HFREF)、射血分数保留(heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFPEF)、射血分数中间值心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFMRFEF)^[2]。其中HFPEF是临床常见类型,临床表现为LVEF在正常范围内,但患者有典型心力衰竭体征和症状。老年患者常伴有糖尿病、高血压等基础疾病,可加快心室重构,引起疾病恶化^[3]。既往有研究显示^[4],同种药物对HFREF疗效显著,但对HFPEF却疗效微弱。也有学者表明^[5],心衰生物标志物在HFPEF诊断和预后评估中并不理想,故寻找HFPEF特异性指标尤为重要。细胞纤维化结构异常、心肌顺应性降低是HFPEF发生的重要原因,而内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)与细胞蛋白调节有关^[6-7]。本研究将对ERS标志物CCAAT增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT enhancer binding protein homologous protein, CHOP)、糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、X盒结合蛋白1(X-box binding protein-1, XBP1)表达与HFPEF患者心肌损伤及预后的关系进行探讨,以期为临床提供新方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年5月鸡东中医医院

收治的98例HFPEF患者作为研究对象(HFPEF组),男58例,女40例,年龄53~68岁,平均(60.41±3.45)岁,纽约心功能分级^[8]:Ⅱ级28例、Ⅲ级38例、Ⅳ级32例,病程(6.21±1.63)月。纳入标准:①符合HFPEF诊断标准^[9];②临床资料完善。排除标准:①有全身性急性或慢性感染性疾病者;②存在自身免疫性疾病者;③存在恶性肿瘤者;④存在合并其他类型心脏疾病者;⑤严重性肝肾功能障碍者。选取同期98名体检心功能正常人群作为对照组,男52例,女46例,年龄54~68岁,平均(60.95±3.26)岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获院伦理部门审核批准,患者及其家属对本研究知情了解且同意入组。

1.2 治疗方法

HFPEF患者入院后均根据其基础疾病及病情按照临床治疗指南积极控制血压、心房颤动及冠心病,使用利尿剂减少水钠潴留,指导进行运动耐量训练等进行对症治疗^[10]。

1.3 观察指标

1.3.1 PBMC提取及PBMCs中CHOP、GRP78、XBP1蛋白表达水平和血清cTnI表达水平检测

入组后使用抗凝管采集两组清晨空腹外周血8 mL,均分为4份。取3份分别采用磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffer solution, PBS)按照1:1比例进行稀释,采用移液枪吹打混匀,在15 mL离心管内加入制备好的Ficoll液(密度1.077, 3 mL),后将稀释好的血液2 mL沿管壁缓慢加入,可见分层清晰,转至离

离心机(离心速度为5 600 r/min,时间为25 min,半径为10 cm),舍弃上层黄色液体,毛细管吸取中间层白色薄膜层,尽可能吸出所有单个核细胞,移至另一个离心管中,后采用PBS(10 mL)混匀后离心(250 g/10 min),弃上清,重复此步骤两次,洗净淋巴细胞分离液,2次离心后弃上清,收集细胞,去除残留PBS重悬细胞备用。制备好的3份PBMCs分别采用蛋白印迹法(WB)检测PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI蛋白表达水平,以GAPDH为内参(抗体试剂盒采自武汉菲恩生物科技有限公司)。另取1份放置于离心机中进行离心(3 500 r/min,10 min,半径8 cm),取上清液,采用化学发光免疫分析法检测(试剂盒:上海羽喙生物科技有限公司)血清cTnI表达水平。

1.3.2 不良事件评估

设定患者出院后1年内再次因心力衰竭再次入院或心源性死亡^[11]为不良事件发生,观察本组HFPEF患者1年不良事件发生情况,并比较有无不良事件发生的CHOP、GRP78、XBPI蛋白表达水平和血清cTnI表达水平差异。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;多组间比较行单因素方差分析,Bonferroni检验比较多组间两两差异;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析入院时CHOP、GRP78、XBPI表达与cTnI的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平与血清cTnI水平比较

HFPEF患者入院时PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平与血清cTnI水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组指标水平表达比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | CHOP | GRP78 | XBPI | cTnI(pg/mL) |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| HFPEF组 | 98 | 0.74±0.09 | 0.82±0.16 | 0.76±0.12 | 92.58±12.65 |
| 对照组 | 98 | 0.36±0.07 | 0.38±0.02 | 0.34±0.10 | 31.12±9.69 |
| <i>t</i> 值 | | 32.993 | 27.013 | 26.618 | 38.182 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同心功能分级HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平与血清cTnI水平比较

HFPEF患者入院时PBMCs中CHOP、XBPI表

达水平与血清cTnI水平:心功能Ⅳ级>心功能Ⅲ级>心功能Ⅱ级(均 $P < 0.05$);心功能Ⅳ级患者入院时PBMCs中GRP78表达水平高于Ⅱ级患者($P < 0.05$),但与心功能Ⅲ级患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 不同心功能分级HFPEF患者指标水平表达比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | CHOP | GRP78 | XBPI | cTnI(pg/mL) |
|------------|----------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Ⅱ级 | 28 | 0.66±0.05 | 0.74±0.11 | 0.63±0.08 | 88.54±10.14 |
| Ⅲ级 | 38 | 0.75±0.09 ^a | 0.83±0.18 ^a | 0.78±0.11 ^a | 92.58±15.48 ^a |
| Ⅳ级 | 32 | 0.81±0.06 ^{ab} | 0.88±0.14 ^a | 0.86±0.05 ^{ab} | 96.12±9.89 ^{ab} |
| <i>F</i> 值 | | 33.564 | 6.640 | 54.942 | 6.814 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与Ⅱ级组比较,^a $P < 0.05$;与Ⅲ级组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平与血清cTnI水平相关性分析

HFPEF患者PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平均与血清cTnI水平呈正相关($r = 0.522, 0.422, 0.456, P < 0.05$)。

2.4 有无不良事件发生HFPEF患者指标水平比较

所有HFPEF患者经随访1年,其中28例再次因心力衰竭入院和2例心源性死亡,共30例发生不良事件,发生率为30.61%。

不良事件发生者入院时PBMCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平高于无不良事件发生者($P < 0.05$)。见表3。

表3 有无不良事件发生HFPEF患者指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | CHOP | GRP78 | XBPI |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 不良事件发生者 | 30 | 0.79±0.12 | 0.89±0.19 | 0.82±0.13 |
| 无不良事件发生者 | 68 | 0.72±0.07 | 0.79±0.13 | 0.74±0.09 |
| <i>t</i> 值 | | 3.623 | 3.028 | 3.519 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

3 讨论

心力衰竭属心血管疾病的终末期表现, HFPEF是其临床常见的类型,相较其他类型患者预后较差,故对HFPEF患者行及时诊断和尽早干预具有重要意义。HFPEF病理机制尚不明确,多见于老年人群,且多伴有高血压,故认为与心肌细胞纤维化、左心室舒张功能减弱有关。而因其LVEF正常,心衰体征不具特异性,使得临床诊断较为困难,故寻找特异性生化标志物具有重要意义。

心肌细胞异常凋亡是诸多心血管疾病的病理基础。内质网(endoplasmic reticulum, ER)存在于细胞内,是除核酸外重要物质(蛋白质、脂类、糖类)的合成基地,具有蛋白质和脂质合成输出的作

用,同时具有维持钙离子稳态的功能,对心肌细胞的生理功能具有维稳功能^[12]。CHOP、GRP78、XBPI是ERS活动标志物,在动物实验中已证实与心衰有关^[13]。本研究结果显示, HFPEF患者PMBCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平均高于对照组,提示CHOP、GRP78、XBPI可能参与HFPEF的发生。分析其原因可能是:①GRP78是热休克蛋白HSP70亚家族一员,存在于细胞ER中,可诱导ER中的蛋白进行正常的糖基化和折叠、膜蛋白和分泌蛋白的正确定位、以及阻截有质量问题的蛋白。当ER功能受损,ER中的蛋白无折叠反应(Unfolded protein reaction, UPR), ERS被激活,GRP78表达上调,结合错误蛋白并诱导蛋白正常折叠,防止聚集物形成,以维持细胞正常活性和稳态^[14]。CHOP是一种转录因子,在ERS过程中参与诱导错误折叠蛋白转录,使其恢复正常折叠状态,当其水平过高时可能损伤ER蛋白的折叠功能,引起细胞周期停滞及DNA损伤,促使细胞凋亡^[15]。心衰患者心肌多处于长期缺血和炎症侵袭状态,ERS活动过盛会导致GRP78和CHOP表达持续上调,引起心肌细胞大量异常凋亡,诱导HFPEF的发生。②XBPI也属于转录因子,其剪接作用是介导ERUPR事件发生的关键组成部分,且XBPI剪接、调控和协同其他转录因子作用可有效调控ER的扩张和细胞分泌功能,维持细胞内环境的稳态。当ERS持续存在时, XBPI持续转录活化,产生大量剪切型XBPI,加剧UPR事件的发生,引起血管内皮功能紊乱,促进大量脂质的聚集,诱导细胞凋亡,导致心肌间质纤维化,使左心室舒张功能受损,诱导HFPEF的发生。

cTnI是反映心肌损伤的敏感标志物。本研究显示,随着心功能等级的增加, HFPEF患者的CHOP、GRP78、XBPI表达水平随之升高,且与cTnI均呈正相关关系,结果说明CHOP、GRP78、XBPI表达水平变化可能与HFPEF心肌损伤程度有关。本文研究显示,本组患者1年内不良事件发生率为30.61%,提示HFPEF患者1年内不良事件发生率较高。而不良事件患者入院时CHOP、GRP78、XBPI表达水平高于无不良事件者,提示HFPEF患者入院时PMBCs中CHOP、GRP78、XBPI表达水平与其预后具有一定关系,进一步说明CHOP、GRP78、XBPI有望成为HFPEF诊断及

病情预估的有效指标。

综上所述,CHOP、GRP78、XBPI在HFPEF患者PMBCs中呈高表达状态,三指标与心肌损伤标志物cTnI具有相关性,有望成为HFPEF诊断及病情评估的有效指标。

参考文献

- [1] 赵静静,高伟勤.免疫/炎症指数在心力衰竭中的研究进展[J].感染、炎症、修复,2024,25(4):331-334.
- [2] Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Nat Rev Cardiol, 2020,17(9):559-573.
- [3] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Rev Cardiovasc Med, 2020,21(4):531-540.
- [4] 黎冉,谢丽娟,焦长青,等.沙库巴曲缬沙坦对不同射血分数心力衰竭患者的疗效及预后[J].中华全科医学,2021,19(1):10-13.
- [5] 陈建桥,刘宏斌.射血分数保留的心力衰竭的心肌纤维化及炎性相关标志物[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(2):208-210.
- [6] Graziani F, Varone F, Crea F, et al. Treating heart failure with preserved ejection fraction: learning from pulmonary fibrosis[J]. Eur J Heart Fail, 2018,20(10):1385-1391.
- [7] 刘宁,张贝,张铁,等.内质网应激标志物在老年射血分数降低的心力衰竭中的预测作用及其与急性代偿失调的关系[J].临床心血管病杂志,2020,36(10):923-929.
- [8] Apostolakis E, Akinosoglou K. Reexamining the New York Heart association functional classification of heart failure[J]. Am J Cardiol, 2007,100(5):911-2.
- [9] 徐俊波,黄刚,蔡琳,等.2019ESC-HFA射血分数保留性心力衰竭诊断共识的解读[J].心血管病学进展,2019,40(9):1193-1195,1211.
- [10] 刘蔚,尉然.射血分数保留的心力衰竭的诊断和治疗策略[J].中国全科医学,2021,24(3):253-258.
- [11] 李亿华,李涯,蔡震宇,周懂晶.冠状动脉钙化分数与肌钙蛋白I对射血分数保留型心力衰竭死亡的预测价值[J].心脏杂志,2022,34(3):275-279.
- [12] Csordás G, Weaver D, Hajnóczky G. Endoplasmic Reticulum-Mitochondrial Contactology: Structure and Signaling Functions[J]. Trends Cell Biol, 2018,28(7):523-540.
- [13] 王晓燕,李七一,严士海.心衰I号联合贝那普利对慢性心力衰竭大鼠心功能、CHOP、GRP78和XBPI的影响[J].中药材,2017,40(5):1195-1198.
- [14] Bi X, Zhang G, Wang X, et al. Endoplasmic Reticulum Chaperone GRP78 Protects Heart From Ischemia/Reperfusion Injury Through Akt Activation[J]. Circ Res, 2018,122(11):1545-1554.
- [15] 张志敏,马丽群,魏星,等.沙库巴曲缬沙坦钠对心力衰竭大鼠心肌内质网应激的影响[J].山西医科大学学报,2020,51(11):1182-1187.

润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症及对泪液TLR4、IL-18、IL-1 β 的影响

王莹* 张欢 蔡红 付瑞

[摘要] 目的 分析润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症及对泪液Toll样受体4 (TLR4)、白细胞介素-18 (IL-18)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的影响。方法 将2022年10月至2024年5月于四川省攀枝花市中心医院眼科就诊的140例干眼症患者按治疗方案分组,对照组($n=64$)予以玻璃酸钠滴眼液治疗,观察组($n=76$)则在此基础上予以润目方熏蒸治疗。评估两组的临床疗效及不良反应;比较两组患者治疗前后中医证候评分、泪液分泌质量[泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌量(SIT)、角膜荧光素染色(FL)]及炎症因子[TLR4、IL-18、IL-1 β]的差异。结果 治疗结束后,观察组和对照组的临床疗效分别为93.42% (71/76)、76.56% (49/64),观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组中医证候评分(灼热微痒、眼常干涩不爽、不耐久视、微畏光)、FL、TLR4、IL-18、IL-1 β 显著下降,BUT及SIT显著升高,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组在不良反应发生率方面,差异没有统计学意义($P>0.05$)。结论 润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液可降低干眼症患者炎症因子水平,提高泪液分泌质量,疗效显著且安全可靠。

[关键词] 干眼症;润目方熏蒸;玻璃酸钠滴眼液;炎症;疗效

Effect of Runmufang fumigation combined with sodium hyaluronate eye drops on dry eye syndrome and its impact on tear levels of TLR4, IL-18, IL-1 β

WANG Ying*, ZHANG Huan, CAI Hong, FU Rui

(Department of Ophthalmology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan, China, 617000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of Runmu prescription fumigation combined with sodium hyaluronate eye drops on dry eye syndrome and toll-like receptor 4 (TLR4), interleukin-18 (IL-18) and interleukin-1 β (IL-1 β) in tears. **Methods** A total of 140 patients with dry eye were treated in the Ophthalmology Department of Panzhihua Central Hospital from October 2022 to May 2024. They were divided into groups according to their treatment plan. The control group ($n=64$) received treatment with sodium hyaluronate eye drops, while the observation group ($n=76$) received Runmufang fumigation in addition to the eye drops. The clinical efficacy and adverse reactions of dry eye patients in both groups were evaluated. The TCM syndrome score, tear secretion quality [tear film rupture time (BUT), tear secretion volume (SIT), corneal fluorescein staining (FL)] and inflammatory factors [TLR4, IL-18, IL-1 β] were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacy of the observation group was 93.42% (71/76) and the control group was 76.56% (49/64), respectively. The observation group showed significantly higher efficacy compared to the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Syndromes such as burning, slight itchiness, dry and uncomfortable eyes, non-durable vision, and slight photophobia were assessed during TCM syndrome scores. FL, TLR4, IL-18, and IL-1 β levels were significantly decreased in both groups, while their SIT levels were significantly increased. The observation group showed superiority over the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Mufang fumigation com-

基金项目:四川省卫生健康科研课题项目(20PJ276)

作者单位:四川省攀枝花市中心医院眼科,四川,攀枝花 617000

*通信作者:王莹, E-mail:18782357566@163.com

bined with sodium hyaluronate eye drops can reduce the level of inflammatory factors and improve the quality of tear secretion in patients with dry eye.

[KEY WORDS] Dry eyes; Run eyes fumigation; Sodium hyaluronate eye drops; Inflammation; Curative effect

角结膜干燥症又称干眼症,是泪液和眼球表面的多因素疾病。据有关数据显示^[1],全球平均发病率为14%~33%,而我国干眼症的患病率约为10%~33%,其发病率随着年龄的增长及生活方式的改变而增长。干眼症患者常表现出眼部干涩感、异物感、灼烧感、眼疲劳等主观症状,若对于干眼症患者未予以及时治疗,可能会使得眼表组织受损,引发角膜炎角膜溃疡等严重的并发症,严重影响患者的身体健康及生活质量^[2]。目前,对于干眼症的治疗常采用玻璃酸钠滴眼液等人工泪液滴眼,增加眼表泪液的分泌,以保持眼表面湿润^[3]。干眼症与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)介导的炎症反应有关,人工泪液滴眼只能暂时缓解症状,对眼表炎症的抑制效果有限,故对于干眼症的治疗应调节整体机制,抑制眼表炎症,以提高远期疗效。中医学素有“五脏化液,肝为泪”之说,而干眼症属于“燥痹”等范畴,故当以滋养肝肾、养阴生津、清热明目为治疗原则^[4]。杨玉倩等^[5]研究者发现润目方熏蒸可发挥平肝明目、滋补肝肾等功效,改善白内障术后的干眼症患者的泪液分泌质量,进而减轻临床症状。本研究对于干眼症患者予以润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液治疗,观察其炎症因子的变化,进一步明确其疗效,现报道如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料

选取2022年10月至2024年5月于四川省攀枝花市中心医院眼科就诊的140例干眼症患者,按治疗方案分为对照组($n=64$)和观察组($n=76$)。其中,对照组男28例,女36例,平均(42.26 ± 7.79)岁,病程(13.75 ± 3.59)个月;观察组男性32例,女性44例,平均(43.49 ± 7.08)岁,病程(12.22 ± 3.76)个月,两组在性别、年龄、病程方面,差异没有统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①根据《中国干眼专家共识:治疗(2020年)》^[6]中关于干眼症相关的诊断标准进行诊断;②未接受干眼症相关治疗;③患者知情并同意本研究。排除标准:①合并青光眼、眼外伤等其他眼部疾病及眼部组织结构异常者;②泪腺功能

异常者;③合并心脑血管疾病、肝肾功能异常者;④对本研究所用药物过敏者;⑤妊娠期或哺乳期妇女。本研究已通过攀枝花市中心医院伦理委员会审核。

1.2 方法

对照组予以玻璃酸钠滴眼液治疗,即0.1%玻璃酸钠滴眼液(批号:20190129,参天制药(中国)有限公司)滴眼,1~2滴/次,3次/d。并嘱干眼症患者于滴眼之后,闭眼休息10 min。在此基础上,观察组予以由生地、秦皮、密蒙花、野菊花、枸杞子、决明子组成的润目方熏蒸治疗,即将以上组方加500 mL水煎煮至200 mL后,取50 mL上层药液置超声波雾化器喷雾中行熏蒸治疗,2 d/1次。两组均连续治疗1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 泪液分泌质量

于治疗前、治疗后1个月,采用泪膜破裂时间(Break up time, BUT)、角膜荧光素染色(Fluorescein, FL)评分、泪液分泌量(Schirmer I test, SIT)评估干眼症患者的泪液分泌质量。BUT及FL评分^[7]:结膜囊内滴入1滴荧光素钠溶液,嘱患者眨眼数次,观察4个象限染色情况,对其着色情况计0~3分,总分0~12分,分数越高表明病情越严重,即为FL评分;药液滴入患眼结膜囊时,观察第1个黑斑在瞬目至角膜出现的时间,重复3次,取平均值,即为BUT。SIT:将测试滤纸置于患眼下眼睑中外1/3交界处,嘱患者轻闭眼5 min,最后测量测试滤纸浸湿的长度。

1.3.2 泪液炎症因子

于治疗前、治疗后1个月,采用定量分析滤纸做成直径为12 mm的圆形滤纸片置于患者患眼下穹窿中外1/3处,嘱患者轻闭双眼2 min后取出,将吸有泪液的滤纸片放入装有2 mL生理盐水的管中,3 000 r/min离心处理10 min,取上层液,保存于-80℃冰箱中。采用酶联吸附反应(Enzyme-linked adsorption reaction, ELISA)检测干眼症患者泪液中TLR4、白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)水平。

实验所采用的TLR4 ELISA试剂盒、IL-18 ELISA试剂盒、IL-1 β ELISA试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。

1.3.3 疗效及中医证候评分

评估两组患者治疗前、治疗后1个月中医证候评分及治疗1个月的临床疗效^[8]。显效:原有症状完全消失;有效:原有症状明显改善;无效:治疗后症状无改善。总有疗效(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%;对灼热微痒、眼常干涩不爽、不耐久视、微畏光4方面进行中医证候评分,各项评分0~6分,总分24分,得分越高表明对应症状越严重。

1.3.4 不良反应

记录两组患者于治疗中出现角膜损伤、眼睑损伤、眼痛等情况,并计算不良反应发生率=(角膜损伤例数+眼睑损伤例数+眼痛例数)/总例数 \times 100%。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 21.0软件处理。用($\bar{x} \pm s$)表示符合正态分布的计量资料,组间行独立样本 t 检验,同组样本治疗前后行配对样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$,行 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效及不良反应比较

观察组和对照组的临床疗效分别为93.42%(71/76)、76.56%(49/64),观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组在治疗期间出现角膜损伤、眼睑损伤、眼痛情况,差异没有统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效及不良反应比较 [$n(\%)$]

| 组别 | n | 临床疗效 | | | | 不良反应 | | | |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|
| | | 显效 | 有效 | 无效 | 总疗效 | 角膜损伤 | 眼睑损伤 | 眼痛 | 发生率 |
| 观察组 | 76 | 53(69.74) | 18(23.68) | 5(6.58) | 71(93.42) | 2(2.63) | 1(1.32) | 1(1.32) | 4(5.26) |
| 对照组 | 64 | 37(57.81) | 12(18.75) | 15(23.44) | 49(76.56) | 2(3.13) | 1(1.56) | 0 | 3(4.69) |
| χ^2 值 | | | | | 8.075 | | | | 0.875 |
| P值 | | | | | 0.018 | | | | 0.646 |

表2 两组中医证候评分比较 [($\bar{x} \pm s$),分]

| 组别 | n | 灼热微痒 | | 眼常干涩不爽 | | 不耐久视 | | 微畏光 | |
|-------|----|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 76 | 3.95 \pm 0.33 | 0.98 \pm 0.37 ^a | 4.02 \pm 0.42 | 0.97 \pm 0.45 ^a | 3.88 \pm 0.37 | 0.98 \pm 0.22 ^a | 4.33 \pm 0.37 | 0.76 \pm 0.39 ^a |
| 对照组 | 64 | 3.89 \pm 0.42 | 2.06 \pm 0.29 ^a | 3.96 \pm 0.46 | 2.16 \pm 0.18 ^a | 3.99 \pm 0.33 | 2.27 \pm 0.49 ^a | 4.26 \pm 0.39 | 2.19 \pm 0.34 ^a |
| t 值 | | 0.946 | 18.954 | 0.806 | 19.852 | 1.840 | 20.625 | 1.088 | 22.111 |
| P值 | | 0.346 | <0.001 | 0.422 | <0.001 | 0.068 | <0.001 | 0.279 | <0.001 |

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组中医证候评分比较

与对照组相比,观察组在治疗后各项中医证候评分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组泪液炎症因子及泪液分泌质量比较

与对照组相比,治疗后观察组TLR4、IL-18、IL-1 β 及FL评分显著降低,BUT及SIT显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组泪液炎症因子及泪液分泌质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | | 观察组 (n=76) | 对照组 (n=64) | t 值 | P值 |
|---------------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|--------|--------|
| TLR4(ng/L) | 治疗前 | 6.59 \pm 1.59 | 6.38 \pm 1.29 | 0.847 | 0.398 |
| | 治疗后 | 1.98 \pm 0.22 ^a | 2.69 \pm 0.29 ^a | 16.453 | <0.001 |
| IL-18(ng/L) | 治疗前 | 126.28 \pm 24.92 | 125.29 \pm 23.69 | 0.240 | 0.811 |
| | 治疗后 | 32.22 \pm 10.33 ^a | 81.62 \pm 14.29 ^a | 23.679 | <0.001 |
| IL-1 β (ng/L) | 治疗前 | 149.43 \pm 14.88 | 35.28 \pm 11.24 ^a | 1.679 | 0.096 |
| | 治疗后 | 145.43 \pm 12.98 | 74.22 \pm 16.89 ^a | 16.275 | <0.001 |
| BUT(s) | 治疗前 | 2.82 \pm 0.63 | 12.49 \pm 1.12 ^a | 0.277 | 0.783 |
| | 治疗后 | 2.79 \pm 0.65 | 10.18 \pm 0.29 ^a | 16.045 | <0.001 |
| FL评分(分) | 治疗前 | 2.88 \pm 0.19 | 2.87 \pm 0.16 | 0.333 | 0.740 |
| | 治疗后 | 1.06 \pm 0.38 ^a | 2.07 \pm 0.26 ^a | 18.004 | <0.001 |
| SIT(mm/5min) | 治疗前 | 5.98 \pm 1.15 | 6.12 \pm 1.08 | 0.738 | 0.462 |
| | 治疗后 | 11.58 \pm 0.62 ^a | 9.48 \pm 1.09 ^a | 14.281 | <0.001 |

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

干眼症的发病机制尚未完全明确,多因内外多种因素共同影响,使得泪液质量、流动学出现异常,导致泪膜稳定性下降,眼表受损,进而引发眼部干涩不适,视功能障碍等症状^[9]。中医认为,肝藏血,肝失调致泪液分泌不足;肾藏精,肾精不足,可致津液生化不足;肝肾阴虚,可致精血不足,目珠缺乏津液润湿^[10]。

本研究结果显示,与对照组相比,观察组在治疗后FL、中医证候评分显著降低,BUT及SIT显著升高,疗效更显著。提示润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液可缓解灼热微痒、眼常干涩不爽、不耐久视及畏光等症状,提高泪液分泌质量,疗效显著。分析其原因,玻璃酸钠滴眼液可结合纤维连接蛋白,加速上皮细胞的黏附、延展,可维持泪膜稳定性,缓解眼部干涩、眼疲劳、异物感等症状。且玻璃酸钠可存留大量水分子,保持眼角膜湿润,提高泪液分泌质量,进一步缓解眼部不适^[11]。然而,长期使用玻璃酸钠滴眼液可导致眼表组织结构改变,故还需要采用更有效的方式联合进行治疗。中药熏蒸治疗主要取中药药效及热力学效应,直接作用于眼部,促进眼部血液循环,缓解干眼症患者眼表损伤,增加泪液分泌^[12]。其中,润目方中的野菊花和决明子、秦皮共奏有平肝明目、清热解毒之效,可平肝阳以明目;且枸杞子为明目要药,可滋补肝肾,缓解眼干等阴虚症状;而生地及密蒙花可解毒消肿;全方共奏滋补肝肾、明目清肝、清热退翳之效。熏蒸时,药物中的化合物颗粒可通过眼表黏膜吸收,缓解视疲劳、眼干涩等眼部不适,稳固泪膜,进而提高泪液分泌质量^[13]。另外,现代药理研究发现,枸杞多糖、野菊花、密蒙花中所含黄酮类成分具抗氧化活性,清除自由基,降低氧化应激反应,进而减轻炎症反应,保护眼部健康^[14]。

当眼表的炎症反应激活时,大量炎症因子被释放,加速并诱导其他细胞凋亡,破坏泪膜的稳定性,进而引发干眼症^[15]。TLR4作为模式识别受体,可识别内源性或外源性配体,并激活MyD88依赖途径和TRIF依赖途径等下游信号通路,促进核因子- κ B等转录因子的活化,进而上调IL-18及IL-1 β 等炎症因子的基因转录和蛋白表达^[16]。另外,IL-1 β 及IL-18是促炎性因子,其异常高表达时,可反过来作用于TLR4信号通路,形成正反馈调节,使炎症反应持续放大,导致眼表炎症微环境的恶化,加重干眼症的病情^[17]。本研究发现,与对照组相比,治疗后观察组TLR4、IL-18及IL-1 β 显著降低,提示润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液可有效缓解干眼症患者的炎症反应。此外,在不良反应方面,两组比较没有差异。由此可见,润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液安全可靠。

综上所述,润目方熏蒸联合玻璃酸钠滴眼液可降低干眼症患者炎症因子水平,提高泪液分泌质量,疗效显著且安全可靠。

参考文献

- [1] Jones BCA, Wang MTM, Samuels I, et al. Epidemiology and Risk Factors of Dry Eye Disease: Considerations for Clinical Management [J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2024, 60(9):1458-1458.
- [2] 郭龙,荣军博,曹嵘,等.河南省2地市健康体检者干眼症现状及影响因素调查[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(4):481-483+487.
- [3] Sreelakshmi S, JSK, Sangeetha J, et al. Comparing the efficacy of sodium hyaluronate eye drops and carboxymethylcellulose eye drops in treating mild to moderate dry eye disease[J]. *Ind J ophthalmol J*, 2023, 71(4):1593-1597.
- [4] 赵强,孙墩坡,滕光红,等.杞菊地黄丸联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24):84-88.
- [5] 杨玉倩,卜曙阳,冷步天,等.润目方熏蒸联合地夸磷索钠滴眼液治疗白内障术后干眼症临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(10):104-108.
- [6] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组.中国干眼专家共识:治疗(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(12):907-913.
- [7] 高立,祁涛,许文彬,等.润房镜联合普拉洛芬滴眼液对白内障术后中重度干眼症的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1):95-98.
- [8] 王舟盛,李斌斌.人工泪液结合中药雾化熏眼治疗干眼症的临床应用研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(S2):66-67.
- [9] Barabino S, Castillo DBMJ. Dry eye disease pathogenesis and clinical signs: searching for correspondence in the clinical practice[J]. *Eur J Rev Med pharmacol Sci*, 2024, 28(5):1881-1890.
- [10] 陈耀华,顾佩霞.杞菊地黄丸联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼症的效果分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(6):61-64.
- [11] Chen N, Zhang JS, Zhang TX, et al. The effect of sodium hyaluronate on tear film stability in patients with dry eye syndrome after cataract surgery[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 261(4):1011-1017.
- [12] 于曼,张大卫,安艳辰,等.中药熏蒸对肝肾阴虚型干眼症的疗效研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(2):103-106.
- [13] 林忠嗣,于晓斌,张正,等.杞菊地黄汤加减联合中药熏蒸治疗干眼症及对泪液IL-6、MMP-9水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(7):133-138.
- [14] 钱永帅,余惠凡,张艳,等.蒙花苷药理作用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(10):124-128.
- [15] Yin J, Wu Z. Sodium hyaluronate and pranoprofen improve visual function and reduce inflammation in patients with dry eye[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 1-8.
- [16] Xiong S, Xu C, Yang C, et al. FuKe QianJin Capsule alleviates endometritis via inhibiting inflammation and pyroptosis through modulating TLR4/ NF- κ B /NLRP3 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 337(Pt 3):118962.
- [17] 李宝花,宁博彪,魏宇娇,等.TLRs信号通路在干眼发病机制中的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(5):827-831.

超声NT联合血清AFP、hCG及Inhibin A检测在唐氏综合征产前筛查中的应用价值

熊文旭* 郑丽 雷祠花 杨海蓉 徐利霜

[摘要] **目的** 分析超声NT联合血清AFP、hCG及Inhibin A检测在DS产前筛查中的应用价值, 以为临床提供科学、有效筛查策略。**方法** 纳入2021年7月至2023年5月隆昌市妇幼保健计划生育服务中心355例孕11至14周期间的孕妇作为研究对象。根据羊水穿刺与绒毛活检染色体分析结果作为金标准, 据是否发生DS, 分为两组。比较两组一般资料、血清AFP、hCG及Inhibin A、胎儿超声NT; 采用多变量Logistic回归模型, 分析影响DS发生的危险因素; 绘制ROC曲线并计算AUC, 建立超声NT检查联合血清AFP、hCG及Inhibin A的效能模型。**结果** 据羊水穿刺与绒毛活检染色体分析发现, 355例孕妇中15例确诊为DS, 发生率为4.22%, 归为DS组, 340例孕妇则被归为非DS组。两组年龄、孕周、BMI、CRL、产次比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); DS组有害物质接触史、吸烟史及服用叶酸时间短于3个月占比高于非DS组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。DS组血清hCG及Inhibin A水平高于非DS组, 血清AFP低于非DS组, 超声NT厚度厚于非DS组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。根据多变量Logistic回归模型分析发现, 有有害物质接触史、有吸烟史、服用叶酸时间短于3个月、血清AFP、hCG及Inhibin A水平升高、胎儿超声NT增厚是影响DS发生的危险因素($P<0.05$)。Hosmer-Lemeshow拟合度检验表明, Hosmer-Lemeshow拟合度检验显示, 未加入血清检测预测模型和加入血清检测预测模型比较差异均无统计学意义($P=0.857, 0.366$)。而Z检验进一步确认两种模型ROC下面积之差比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 超声NT联合血清AFP、hCG及Inhibin A检测可显著提高DS产前检出率, 为孕妇及其家庭提供更早的干预机会, 有助于减少DS患儿出生, 提高人口素质。

[关键词] 超声NT; AFP; hCG; Inhibin A; 唐氏综合征

The application value of ultrasonic NT combined with serum AFP, hCG and inhibin A in prenatal screening of Down's syndrome

XIONG Wenxu*, ZHENG Li, LEI Cihua, YANG Hairong, XU Lishuang

(Department of Ultrasound, Longchang Maternal and Child Health and Family Planning Service Center, Neijiang, Sichuan, China, 642150)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of ultrasound NT combined with serum AFP, hCG and inhibin A detection in prenatal screening of DS, to provide a scientific and effective screening strategy for clinical practice. **Methods** From July 2021 to May 2023, 355 pregnant women during 11 to 14 weeks of pregnancy at Longchang Maternal and Child Health Family Planning Service Center were included in the study. According to the results of amniotic fluid puncture and villus biopsy chromosome analysis as the gold standard, they were divided into two groups based on whether DS occurred. General data, serum AFP, hCG and inhibin A level, and fetal ultrasound NT measurements were compared between the two groups. A multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors affecting the occurrence of DS. The ROC curve was drawn, and the AUC was calculated. An efficacy model combining ultrasound NT with serum AFP, hCG, and inhibin A was established. **Results** According to the analysis of amniotic fluid puncture and villus biopsy chromosomes, 15 out of the 355 pregnant women were diagnosed with DS, with an incidence of 4.22%. These

基金项目:四川省医学青年创新科研课题计划(Q19039)

作者单位:隆昌市妇幼保健计划生育服务中心超声科,四川,内江 642150

*通信作者:熊文旭, E-mail: 15984285828@163.com

women were classified as the DS group, while the remaining 340 pregnant women were classified as the non-DS group. There were no significant differences in age, gestational age, BMI, CRL, and parity between the two groups ($P>0.05$). The proportion of exposure to harmful substances, smoking history and taking folic acid for less than 3 months in the DS group was higher than that in the non-DS group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum hCG and inhibin A in the DS group were higher than those in the non-DS group, the serum AFP was lower than that in the non-DS group, and the ultrasound NT thickness was thicker than that in the non-DS group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). A multivariate logistic regression model analysis revealed that a history of exposure to harmful substances, smoking, taking folic acid for less than 3 months, elevated serum AFP, hCG, and inhibin A levels, and fetal ultrasound NT thickening were identified as risk factors for DS ($P<0.05$). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that there was no significant difference between the prediction model without serum detection and the prediction model with serum detection ($P=0.857, 0.366$). The Z test confirmed that the difference in the area under the ROC curve of the two models was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound NT combined with serum AFP, hCG, and inhibin A detection can significantly improve the prenatal detection rate of DS. This combination can provide earlier intervention opportunities for pregnant women and their families, helping to reduce the birth of children with DS and improve the overall quality of the population.

[KEY WORDS] Ultrasound NT; AFP; hCG; Inhibin A; Down's syndrome

唐氏综合征(Down syndrome, DS)又称21三体综合征,是21号染色体三体导致的严重遗传病。DS临床特征为智力低下、特殊面容等,伴多系统疾病,给家庭和社会带来重负。我国每年约3万例DS患儿出生,发病率在出生缺陷中居第三位,加强产前筛查诊断意义重大^[1]。其中,血清学产前筛查安全简便,广泛用于临床,但孕早期检出率仅约60%,难满足需求^[2]。近年来,超声NT作为新兴指标备受关注,其增厚与染色体异常疾病相关^[3]。有研究表明^[4],NT筛查与母体血清学标志物结合,能构建更精准筛查体系,提升检出效能。AFP是胎儿肝脏合成的球蛋白,其在孕妇血清中的浓度与胎儿发育密切相关;hCG由胎盘细胞合成,其水平变化能反映胎盘功能和胎儿发育;Inhibin A是胎儿胎盘产生的蛋白激素,其水平变化是唐氏综合征筛查的重要参考指标^[5]。本研究旨在分析超声NT检查联合血清AFP、hCG及Inhibin A在DS产前筛查中的应用价值,以期为临床提供更加科学、有效筛查策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月至2023年5月于隆昌市妇幼保健计划生育服务中心就诊的孕妇作为研究对象。这些孕妇均因存在如高龄、血清学筛查异常等相关医学指征,需要进行羊水穿刺与绒毛活检染色体分析,共计355例。纳入标准:①孕11周至孕14周之间;②同意接受超声NT检查及血清AFP、hCG、Inhibin A检测;③为单胎妊娠;④无严

重妊娠并发症或合并症;⑤完整个人信息和孕产史。排除标准:①合并严重心脑血管疾病者;②胎儿存在明显畸形的孕妇;③经体外受精-胚胎移植等辅助生殖技术受孕;④既往有多胎妊娠史孕妇;⑤孕妇拒绝继续参与或中途退出;⑥具有DS家族遗传史或既往DS患儿分娩史的孕妇。本研究已获得隆昌市妇幼保健计划生育服务中心伦理委员会的批准,所有参与研究的孕妇均签署知情同意书。

355例孕妇年龄25~30岁,平均年龄(27.71±4.24)岁,孕周11~14周,平均孕周(12.55±3.28)周,体质指数(BMI)22~25 kg/m²,平均BMI(24.18±3.98) kg/m²,胎芽头臂长(CRL)48~52 mm,平均CRL(51.76±6.29)mm,初产妇260例,经产妇95例。

1.2 方法

1.2.1 超声NT检查

在孕11至14周期间,所有孕妇均接受产前超声检查,采用DC-6 Expert彩色多普勒超声系统,配备凸阵探头,频率范围设定在3.5至7.5 MHz之间。捕捉胎儿自然状态下的矢状面正中位图像,通过高度聚焦图像,仅展示胎儿头颈部及上胸部区域,确保测量精度达到游标移动0.1 mm即能显现变化。检查过程中,重点观察胎儿头颈部结构,确保面部轮廓清晰,特别关注鼻骨区域,其中鼻骨表面皮肤线、鼻骨及鼻尖构成三条鲜明的强回声线;下颌骨则以圆点状强回声显现。同时,颅脑结构如丘脑、中脑、脑干、第四脑室及颅后窝池均得到清晰展示。对于颈背部皮下的NT测量,采用连续三次测量的方法,确保数据准确性,最终记录三次中的最大值作为NT值。

1.2.2 血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 检测

在孕 11 至 14 周期间,所有孕妇于空腹状态抽取静脉血 2 mL, 3 000 r/min、10 min、离心半径 9 cm, 离心分离血清。采用 ELISA 法检测血清 AFP、hCG 及 Inhibin A, AFP、hCG 试剂盒均来自上海江莱生物科技有限公司, Inhibin A 试剂盒来自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

1.2.3 分组方法

根据羊水穿刺与绒毛活检染色体分析结果作为金标准^[6], 并记录 DS 超声及脏器发育不良表现, 统计 355 例孕妇 DS 发生率, 根据是否发生 DS, 分为两组。

1.3 观察指标

比较两组一般资料、血清 AFP、hCG 及 Inhibin A、胎儿超声 NT; 分析影响 DS 发生的危险因素; 建立超声 NT 检查联合血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 的效能模型。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 25.0 统计软件及 R 语言进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验。采用多变量 Logistic 回归模型, 计算各因素的优势比(OR), 构建超声 NT 联合血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 的筛查效能模型。采用 ROC 曲线分析超声 NT 联合血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 诊断 DS 的诊断效能, 同时应用 Hosmer-Lemeshow 检验验证模型拟合优度。通过 ROC 曲线与 Z 检验综合评估单一变量与联合模型的诊断效能, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 355 例孕妇 DS 发生率及超声表现

据羊水穿刺与绒毛活检染色体分析发现, 355 例孕妇中 15 例确诊为 DS, 发生率为 4.22%, 归为 DS 组, 340 例孕妇则被归为非 DS 组。15 例 DS 患儿中, 超声检查可见心脏发育迟缓者 5 例, 占比 33.33%; 十二指肠闭锁 4 例, 占比 26.67%; 颈部淋巴水囊瘤 2 例, 占比 13.33%; 另有 4 例 DS 患儿超声检查未显示明显脏器畸形, 占比 26.67%。

2.2 两组一般资料比较

两组年龄、孕周、BMI、CRL、产次比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); DS 组有害物质接触史、吸烟史及服用叶酸时间短于 3 个月占比高于非 DS 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

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

| 一般资料 | DS 组 ($n=15$) | 非 DS 组 ($n=340$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 26.89±4.25 | 27.75±4.36 | 0.748 | 0.454 |
| 孕周(周) | 11.77±3.19 | 12.59±3.30 | 0.943 | 0.346 |
| BMI(kg/m ²) | 23.73±3.86 | 24.20±3.99 | 0.447 | 0.655 |
| CRL(mm) | 50.39±6.07 | 51.06±6.24 | 0.407 | 0.684 |
| 产次 | | | | |
| 初产妇 | 11(73.33) | 249(73.23) | 0.000 | 0.993 |
| 经产妇 | 4(26.67) | 91(26.77) | | |
| 有害物质接触史 | 6(40.00) | 17(5.00) | 29.044 | <0.001 |
| 吸烟史 | 5(33.33) | 10(29.41) | 32.790 | <0.001 |
| 服用叶酸时间 短于 3 个月 | 10(66.67) | 95(27.94) | 10.343 | 0.001 |

2.3 两组血清 AFP、hCG 及 Inhibin A、胎儿超声 NT 比较

DS 组血清 hCG 及 Inhibin A 水平高于非 DS 组, 血清 AFP 低于非 DS 组, 超声 NT 厚度厚于非 DS 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 AFP、hCG 及 Inhibin A、胎儿超声 NT 比较
($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | AFP (ng/mL) | hCG (U/mL) | Inhibin A (pg/mL) | 超声 NT (mm) |
|--------|-----|----------------|---------------|----------------------|---------------|
| DS 组 | 15 | 33.26±3.74 | 74.06±8.96 | 856.92±108.63 | 2.59±0.57 |
| 非 DS 组 | 340 | 43.08±4.55 | 33.14±4.07 | 296.37±37.88 | 1.80±0.24 |
| t 值 | | 8.233 | 35.496 | 49.450 | 11.467 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.4 影响 DS 发生的危险因素分析

根据多变量 Logistic 回归模型分析发现, 有害物质接触史、有吸烟史、服用叶酸时间短于 3 个月、血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 水平升高、胎儿超声 NT 增厚是影响 DS 发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 Logistic 回归分析影响 DS 发生的危险因素

| 因素 | 赋值 | β 值 | SE 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|-------------------|----------|-----------|-------|-------|-------------|--------|
| 有害物质接触史 | 无=0, 有=1 | 0.456 | 0.123 | 1.578 | 1.234~2.021 | 0.010 |
| 吸烟史 | 无=0, 有=1 | 0.289 | 0.098 | 1.335 | 1.087~1.640 | 0.006 |
| 服用叶酸时间 短于 3 个月 | 否=0, 有=1 | 0.678 | 0.189 | 1.970 | 1.352~2.864 | <0.001 |
| AFP | 标准化值 | 0.154 | 0.076 | 1.166 | 1.005~1.353 | <0.001 |
| hCG | 标准化值 | 0.378 | 0.089 | 1.460 | 1.212~1.753 | 0.001 |
| Inhibin A | 标准化值 | 0.291 | 0.095 | 1.338 | 1.085~1.649 | 0.007 |
| 超声 NT | 标准化值 | 0.567 | 0.158 | 1.763 | 1.298~2.402 | 0.001 |

2.5 超声 NT 检查联合血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 的效能模型

根据回归方程的系数列出回归方程式, 将有统计学意义的变量进行建模。因变量为 DS 是否发生, 自变量包括有害物质接触史(X_1)、吸烟史(X_2)、服用叶酸时间短于 3 个月(X_3)、超声 NT 检查结果(X_4)、血清 AFP(X_5)、hCG(X_6)和 Inhibin A

(X7)。未加入血清检测的回归方程: Risk Score= $\beta_0+0.456X_1+0.289X_2+0.678X_3+0.567X_4$ 。加入血清检测的回归方程:

$$\text{Risk Score}=\beta_0+0.456X_1+0.289X_2+0.678X_3+0.567X_4+0.154X_5+0.378X_6+0.291X_7。$$

Hosmer-Lemeshow 拟合度检验显示,未加入血清检测预测模型和加入血清检测预测模型比较差异均无统计学意义($P=0.857,0.366$)。未加入血清检测预测模型的 AUC=0.625 ($P<0.05, 95\%CI: 0.617\sim 0.655$),敏感度和特异度分别为 62.66% 和 70.34%。加入血清检测预测模型的 AUC=0.849 ($P<0.05, 95\%CI: 0.825\sim 0.882$),敏感度和特异度分别为 86.93% 和 85.46%,Z 检验表明两种预测模型的 ROC 曲线下面积之差为 0.040 ($P<0.05$)。见图 1。

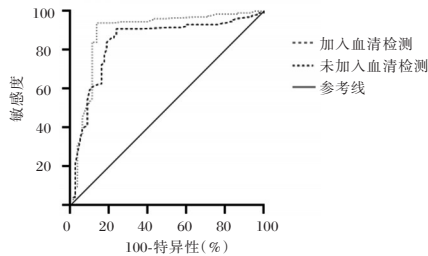


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

DS 为全球首位染色体疾病^[1]。本研究通过羊水穿刺和绒毛活检,对 355 例孕妇进行 DS 筛查,确诊率为 4.22%,与新生儿中 DS 发生率相符^[7]。研究发现^[7],孕妇不良生活习惯和基础疾病状态是 DS 发病的关键因素。调查数据显示,DS 孕妇中有害物质接触、吸烟史比例较高,叶酸摄入不足现象明显。上述因素可能增加 DS 风险。因此,建议孕妇避免有害接触和吸烟,确保充足叶酸摄入;医疗机构需加强健康教育,提高 DS 认知,以降低出生缺陷,保障母婴健康。

在 DS 产前筛查中,羊水穿刺和绒毛活检是金标准,但其侵入性、成本和耗时限制应用。因此,开发无创高效的筛查技术对降低出生缺陷率至关重要。超声检查在 DS 筛查中具有重要价值,本研究发现,DS 患儿中心脏发育迟缓和十二指肠闭锁等典型畸形比例与文献一致^[8],显示超声在识别畸形方面的敏感性和准确性。但 26.67% 的 DS 患儿超声检查未显示明显畸形,提示单纯形态学观察不足。分析原因可能是:DS 病理复杂,部分异常早期未显现或隐匿。国内外均有研究提出^[9-10],测量胎儿 NT 厚度可为评

估胎儿染色体异常及结构畸形风险提供直观依据。NT 厚度增加与多种胎儿发育异常相关,尤其是 DS 等染色体异常疾病。本研究中,DS 组胎儿超声 NT 厚度显著厚于非 DS 组。NT 厚度增加是 DS 的重要超声标志物,其异常增厚提示胎儿有较高染色体异常风险。既往研究显示^[11-12],NT 增厚与 DS 等染色体异常疾病密切相关。NT 厚度测量简便、无创,且敏感性和特异性较高,能在孕早期为孕妇提供重要风险提示,指导后续诊断和治疗决策。

正常情况下,孕妇血清中 AFP 水平随着孕周增加而逐渐升高,但在 DS 等染色体异常疾病中,AFP 水平往往偏低^[13]。hCG 是由胎盘合体滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,其在孕早期的浓度变化能够反映胎儿的发育情况。Inhibin A 是一种由胎盘合体滋养层细胞分泌的糖蛋白激素,在 DS 孕妇血清中展现出异常升高的特征,其水平变化独立于其他母体血清标志物^[14]。本研究发现,DS 组血清 hCG 及 Inhibin A 水平高于非 DS 组,血清 AFP 低于非 DS 组,与既往研究一致^[15]。可能归因于 DS 胎儿胎盘功能异常及肝脏发育不全,导致相关激素分泌失衡,其中 hCG 与 Inhibin A 因胎盘滋养层细胞异常活跃而升高,而 AFP 则因肝脏发育受阻合成减少。联合多种检测方法可提高 DS 筛查效能,减少漏诊和误诊。本研究发现,超声 NT 检查结合血清 AFP、hCG 和 Inhibin A 检测能显著增强模型预测能力。分析原因可能是:DS 胎儿的 NT 增厚与血清中特定标志物的异常变化之间存在内在联系,联合检测能够更全面地捕捉异常信号,从而提高筛查准确性。

综上,超声 NT 检查联合血清 AFP、hCG 及 Inhibin A 检测可显著提高 DS 产前检出率,为孕妇及其家庭提供更早的干预机会,助于减少 DS 患儿出生,提高人口素质。

参考文献

- [1] 马卫杰,李会君,韩红玉.驻马店市孕妇产前筛查依从性及影响因素分析[J].实用预防医学,2023,30(7):846-849.
- [2] 吴智煌,徐新中,杨胜辉.妊娠期甲状腺功能亢进诊治的研究现状[J].感染、炎症、修复,2023,24(3):183-186.
- [3] 林家骥,潘隆盛.磁共振引导下经颅聚焦超声治疗运动障碍性疾病的研究进展[J].中华神经外科杂志,2024,40(3):311-315.
- [4] 刘建珍,林铿,许碧秋,等.颈项透明层增厚胎儿的绒毛染色体及微阵列结果分析[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):553-556.

NSTE-ACS 患者支架植入前后血清 CD137、FAR、IMA 变化及对预后的预测价值

高金伟^{1,2} 叶张章² 朱能元¹ 贺俊儒¹ 陈跃武^{1*}

[摘要] **目的** 探讨非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者支架植入前后血清白细胞分化抗原 137(CD137)、纤维蛋白原/白蛋白值(FAR)、缺血修饰白蛋白(IMA)变化及对预后的预测价值。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月于琼海市人民医院就诊的 122 例 NSTE-ACS 患者为研究对象,所有患者均行经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗,比较治疗前后 CD137、FAR、IMA 水平;术后随访 6 个月,根据是否发生心血管不良事件(MACE)将患者分组为预后不良组($n=24$ 例)和预后良好组($n=98$ 例),比较不同预后患者术前 CD137、FAR、IMA 水平;并分析术前 CD137、FAR、IMA 水平评估 NSTE-ACS 患者预后的价值。**结果** PCI 术治疗后 CD137、FAR、IMA 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);预后良好组 CD137、FAR、IMA 水平均低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,CD137、FAR、IMA 联合评估 NSTE-ACS 患者预后的 AUC 为 0.919,高于单项诊断($P<0.05$)。**结论** NSTE-ACS 患者 PCI 治疗后 CD137、FAR、IMA 水平均下降,术前 CD137、FAR、IMA 水平与 NSTE-ACS 患者预后有关,三指标联合评估预后具有较高的价值。

[关键词] 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征;白细胞分化抗原 137;纤维蛋白原/白蛋白值;缺血修饰白蛋白

Changes and prognostic value of serum CD137, FAR and IMA in NSTE-ACS patients before and after stent implantation

GAO Jinwei^{1,2}, YE Zhangzhang², ZHU Nengyuan¹, HE Junru¹, CHEN Yuewu^{1*}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570103; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan, China, 571400)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the changes and prognostic value of serum cluster of differentiation 137 (CD137), fibrinogen/albumin ratio (FAR) and ischaemia modified albumin (IMA) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) before and after stent implantation. **Methods** A total of 122 patients with NSTE-ACS treated at Qionghai People's Hospital were retrospectively enrolled as the research subjects between June 2020 and June 2023. All patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The levels of CD137, FAR and IMA were compared before and after treatment. After a 6-month postoperative follow-up, patients were divided into a poor prognosis group ($n=24$) and a good prognosis group ($n=98$) based on the presence or absence of major adverse cardiovascular events (MACE). The levels of preoperative CD137, FAR and IMA were compared between the two groups. The prognostic value of preoperative CD137, FAR and IMA for NSTE-ACS patients was analyzed. **Results** After PCI, levels of CD137, FAR, and IMA were decreased, and difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CD137, FAR, and IMA in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group, and difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the AUC of CD137 combined with FAR and

基金项目:国家自然科学基金(82360063);海南省自然科学基金(高层次人才项目)(821RC1127);海南省重点研发项目(社会发展)(ZDYF2022SHFZ070)

作者单位:1. 海南医科大学第二附属医院心血管内科,海南,海口 570103

2. 琼海市人民医院心血管内科,海南,琼海 571400

*通信作者:陈跃武, E-mail:eyuewu@hainmc.edu.cn

IMA for evaluating the prognosis of NSTEMI-ACS patients was 0.919, which was greater than that of a single indicator ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of CD137, FAR, and IMA decrease in NSTEMI-ACS patients after PCI. The levels of preoperative CD137, FAR, and IMA are correlated with the prognosis of NSTEMI-ACS patients. Combined detection of these three factors has high value for evaluating prognosis.

[KEY WORDS] Non-ST segment elevation acute coronary syndrome; Cluster of differentiation 137; Fibrinogen/albumin ratio; Ischemic modified albumin

非ST段抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)是由多种因素引起的冠心病危重症,病理特征是斑块糜烂或破裂,冠脉内血液成分发生变化,形成血栓,但冠脉腔并没有完全闭塞^[1]。NSTEMI-ACS主要发病人群为中老年人,患者临床表现为胸痛或上腹部疼痛,症状不典型,容易被临床医生漏诊或误诊,但该病死亡率较高,为社会带来极大医疗负担^[2]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)可以帮助NSTEMI-ACS患者重建血运,是治疗NSTEMI-ACS的主要手术方法。但有研究显示^[3-4],仍有少部分患者支架植入后会出现心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE),导致患者预后不良。因此,采用合适的指标评估PCI术后患者预后具有重要意义。白细胞分化抗原137(cluster of differentiation, CD137)是新发现的一种炎症因子,可参与不稳定斑块破裂的过程^[5]。近年来有研究显示^[6],纤维蛋白原/白蛋白值(fibrinogen-to-albumin ratio, FAR)与冠状动脉粥样硬化密切相关,可参与多种心血管疾病的发生过程。缺血修饰白蛋白(ischaemia modified albumin, IMA)可以反映心肌缺血程度,且具有较高的敏感度^[7]。本研究探讨CD137、FAR、IMA水平在NSTEMI-ACS患者PCI治疗前后的变化及其与预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年6月至2023年6月于琼海市人民医院就诊的122例NSTEMI-ACS患者为研究对象,其中男72例,女50例;年龄38~78岁,平均(61.32±7.85)岁;吸烟26例;基础疾病:高血压64例,高脂血症47例,糖尿病23例;病变血管直径(2.17±0.41)mm;病变部位:左前降支53例,右冠状动脉38例,左回旋支动脉31例。本研究经院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合NSTEMI-ACS的诊断标准^[8];

②同意行PCI术治疗;③年龄18~80周岁;④患者基础资料完整;⑤首次发作。

排除标准:①入院前3个月使用过激素类药物者;②先天性心脏病等其他心脏疾病者;③肝肾功能障碍者;④感染性疾病者;⑤恶性肿瘤者;⑥精神类疾病者;⑦血液系统疾病者;⑧自身免疫缺陷病者;⑨存在PCI术禁忌症者。

1.3 指标检测

采集PCI术前1d和术后1d的静脉血3 mL,以离心半径10 cm, 3 000 r/min,离心10 min,分离血清,使用酶联免疫法测定CD137水平;使用凝固法测定纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平,使用免疫比浊法测定白蛋白(albumin, ALB)水平,并计算两者的比值FAR;使用白蛋白钴结合实验法测定IMA。

1.4 随访及分组

术后使用微信、电话等方式随访6个月,记录NSTEMI-ACS患者术后6个月内MACE发生情况^[9],包括心力衰竭、非致命性心肌梗死、心源性休克、死亡等,并根据是否发生MACE将患者分组为预后不良组($n=24$ 例)和预后良好组($n=98$ 例)。

1.5 观察指标

①比较PCI术治疗前后CD137、FAR、IMA水平;②比较不同预后患者术前CD137、FAR、IMA水平;③分析术前CD137、FAR、IMA水平评估预后的价值。

1.6 统计学方法

使用SPSS 20.0统计软件分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;绘制CD137、FAR、IMA及联合评估预后的ROC曲线,比较曲线下面积(Area Under Curve, AUC)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCI术治疗前后CD137、FAR、IMA水平比较

PCI术治疗后CD137、FAR、IMA水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 PCI术治疗前后CD137、FAR、IMA水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 时间 | n | CD137(ng/mL) | FAR(%) | IMA(U/mL) |
|-----|-----|--------------|------------|-------------|
| 治疗前 | 122 | 43.21±3.64 | 10.52±2.15 | 68.46±12.83 |
| 治疗后 | 122 | 26.84±2.23 | 7.69±1.54 | 47.94±8.57 |
| t值 | | 42.357 | 11.820 | 14.690 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同预后患者术前CD137、FAR、IMA水平比较

预后良好组CD137、FAR、IMA水平均低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同预后患者术前CD137、FAR、IMA水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | CD137(ng/mL) | FAR(%) | IMA(U/mL) |
|-------|----|--------------|------------|-------------|
| 预后不良组 | 24 | 65.30±4.51 | 13.42±2.87 | 80.22±12.17 |
| 预后良好组 | 98 | 37.80±3.35 | 9.81±2.08 | 65.58±11.41 |
| t值 | | 33.527 | 7.035 | 5.561 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 术前CD137、FAR、IMA水平评估NSTE-ACS患者预后的价值分析

ROC曲线结果显示,CD137、FAR、IMA联合评估NSTE-ACS患者预后的AUC为0.919,高于单项诊断($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 CD137、FAR、IMA及联合评估NSTE-ACS患者预后的效能

| 项目 | AUC | SE值 | 截点值 | 95% CI | | P值 |
|--------------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| | | | | 下限 | 上限 | |
| CD137(ng/mL) | 0.850 | 0.046 | 55.95 | 0.774 | 0.908 | <0.001 |
| FAR(%) | 0.721 | 0.060 | 11.64 | 0.632 | 0.798 | <0.001 |
| IMA(U/mL) | 0.731 | 0.051 | 68.76 | 0.644 | 0.808 | <0.001 |
| 联合评估 | 0.919 | 0.030 | | 0.856 | 0.961 | <0.001 |

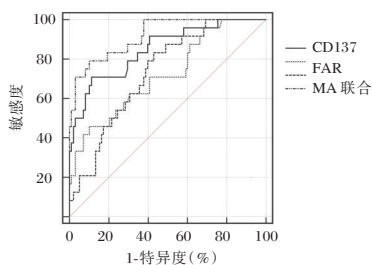


图1 ROC曲线图

3 讨论

NSTE-ACS主要发病于冠状动脉狭窄的患者中,易损斑块在各方面的诱因影响下破裂,导致血栓形成,并致使冠状动脉部分闭塞,从而引起一系列的病理生理变化^[10]。尽管PCI术已有较大改进,但有少部分NSTE-ACS患者术后仍会出现MACE,严重影响患者日常生活^[11]。早期评估NSTE-ACS患者预后,并对可能预后不良的患者进

行干预,有利于降低NSTE-ACS患者致残风险,对于NSTE-ACS患者预后的改善具有重要意义^[12-13]。既往研究发现^[14-15],GRACE评分可以有效评估于NSTE-ACS患者预后,但是该方法操作复杂,导致其应用受限。因此,亟需寻找更加简便可靠的生物学指标来评估NSTE-ACS患者预后。

本研究发现,PCI术治疗后CD137水平低于治疗前,提示CD137可能参与了NSTE-ACS的进展。CD137不仅与动脉粥样硬化斑块形成有关,还可以促进炎症因子的表达,加重动脉粥样硬化程度。CD137水平越高,斑块越不稳定,越容易引起NSTE-ACS进一步恶化。经PCI术治疗后,血流灌注量上升,血管内皮细胞表达的CD137水平下降。本研究中,预后良好组CD137水平低于预后不良组,说明CD137或可用来评估NSTE-ACS患者预后。CD137是NSTE-ACS患者斑块稳定的敏感指标,与病情严重性有一定关联,术前CD137水平高,提示NSTE-ACS患者预后不良的风险较高。

本研究结果显示,PCI术治疗后FAR水平低于治疗前,说明FAR或与NSTE-ACS疾病进展有关。分析其机制为:FAR为FIB与ALB的比值,其中,FIB可以促进脂质在动脉内膜层沉积,同时刺激血管内皮生长因子表达,从而加速斑块形成,并增加其不稳定性;而ALB可以有效清除活性氧,抑制血小板聚集,当其含量较低时,会促进氧化应激反应,引起血管内皮损伤,导致动脉粥样硬化斑块形成。本研究显示,预后良好组FAR水平低于预后不良组,证实FAR与NSTE-ACS患者预后有关。FAR水平高,反映为FIB水平高,而ALB水平低,这时NSTE-ACS患者凝血功能容易激活,导致血液流变学异常,容易形成血栓,增加MACE风险。

本研究中,PCI术治疗后IMA水平低于治疗前,说明IMA水平或可用来评估NSTE-ACS病情进展。NSTE-ACS患者由于冠状动脉粥样硬化,冠状动脉阻塞,致使心肌供血量不足,导致IMA水平上升。通过IMA水平变化,可以反映心肌缺血程度,间接预测病情严重程度。本研究发现,预后良好组IMA水平低于预后不良组,提示IMA有望预测NSTE-ACS患者预后。高水平的IMA可以促进补体成分和趋化因子表达,引起心肌细胞膜损伤,并增加心肌细胞耗氧量,加重心肌细胞代谢紊乱,进一步损伤心肌细胞;并能促进氧自由基表达,

引起内皮细胞损伤,降低冠状动脉血管功能,因此预后不良的风险性更高。ROC曲线结果显示,CD137、FAR、IMA联合评估NSTE-ACS患者预后的AUC为0.919,高于单项诊断,说明三指标联合评估NSTE-ACS患者预后具有较高的价值。

综上所述,经PCI治疗后,NSTE-ACS患者CD137、FAR、IMA水平均下降,通过监测CD137、FAR、IMA水平,可以预测NSTE-ACS患者术后不良预后风险,三指标联合评估NSTE-ACS患者预后可以提高评估效能,为改善患者的预后提供重要参考。

参考文献

- [1] Martínón-Martínez J, Álvarez Álvarez B, González Ferrero T, et al. Prognostic benefit from an early invasive strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEACS): evaluation of the new risk stratification in the NSTEACS European guidelines [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(9):1464-1472.
- [2] Lemesle G, Laine M, Pankert M, et al. Optimal Timing of Intervention in NSTE-ACS Without Pre-Treatment: The EARLY Randomized Trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(8):907-917.
- [3] Jia S, Zhang C, Jiang L, et al. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Bypass Grafting and Medical Therapy in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients With 3-Vessel Disease [J]. *Circ J*, 2020, 84(10):1718-1727.
- [4] Yildirim E, Ermis E, Allahverdiyev S, et al. Value of Syntax Score II in Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With NSTE-ACS Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Angiology*, 2019, 70(9):860-866.
- [5] 张卢燕,田雅玲,韩孝宇,等. CD137, BNP及IGF-1水平变化与非ST段抬高急性冠脉综合征患者GRACE评分的关系研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(5):4195-4198.
- [6] 杨涛,孙雪,杨利梅. CK-MB、FAR、D-二聚体联合检测在老年急性心肌梗死中的临床价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(7):1268-1271,1280.
- [7] 马牧欣,周立君,赵继义. 缺血修饰白蛋白对急性心肌梗死患者在院期间不良心血管事件的预测价值[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(6):1093-1095.
- [8] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289-1367.
- [9] 孙燕茹,高修银,陆召军,等. 术前血浆纤维蛋白原与白蛋白比值对NSTE-ACS患者PCI术后发生不良心血管事件的预测效能[J]. *山东医药*, 2020, 60(24):81-84.
- [10] Kelsey MD, Newby LK. In older patients with NSTE-ACS, clopidogrel safely reduced bleeding compared with ticagrelor at 1 year [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(6):JC28-JC28.
- [11] Yildirim E, Ermis E, Allahverdiyev S, et al. Value of Syntax Score II in Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With NSTE-ACS Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Angiology*, 2019, 70(9):860-866.
- [12] 陆哲远,黄颖. 血脂蛋白a联合MHR对NSTE-ACS患者冠状动脉病变严重程度及预后的评估价值[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(1):16-20.
- [13] 殷云杰,翁嘉懿,徐亮,等. N末端脑钠肽前体,超敏C-反应蛋白和血清CD137对急性心肌梗死患者左心室重构的预测价值[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(7):530-534.
- [14] 何志裕,罗碧辉,许玲玲,等. GRACE评分和D二聚体在CK-MB正常NSTE-ACS人群中诊断和危险分层的价值[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(1):4-8.
- [15] 周凡凡,夏勇. NSTE-ACS患者平均血小板体积、血小板分布宽度及胱抑素C与GRACE评分的相关性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(2):136-140.

(上接第810页)

- [5] 董文斌,杨漾,章容. 早产儿急性肾损伤早期预测及远期随访[J]. *西南医科大学学报*, 2023, 46(3):196-202.
- [6] 姚胜萍,黄中秀,周显东,等. 血清Inhibin-A、AFP、 β -hCG、uE3联合无创DNA检测在孕中期唐氏综合征筛查效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(2):453-456.
- [7] Fortea J, Zaman SH, Hartley S, et al. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(11):930-942.
- [8] 徐翠珍,杨霞,温晓艳,等. 经腹超声联合经阴道超声在中孕期胎儿颅脑疾病检查中的应用研究[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(8):67-70.
- [9] Sun Y, Liu L, Zhi Y, et al. Genetic examination for fetuses with increased nuchal translucency by exome sequencing [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(2):530-538.
- [10] 陈登辉,孔庆锋. 超声检测NT增厚联合Tei指数筛查先天性心脏病的价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2024, 8(4):51-53.
- [11] 仲丽美,王英,李春妮,等. 胎儿超声NT联合血清PIGF、ADAM12、uE3检测在唐氏综合征的早期预测中的价值分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(2):212-215.
- [12] 李晓菲,岳嵩,王晶晶,等. 基于孕11-13(+6)周不同颈项透明层厚度增加标准建立模型筛查高风险人群21-三体综合征[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(11):1671-1674.
- [13] 苏立,刘素娜,贾晨路,等. 孕中期血清学检测联合超声NT筛查在唐氏综合征诊断中的应用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(3):410-413.
- [14] 邵菊,姜智明,林燕. 胎儿NT联合血清PAPP-A、ADAM12检测在唐氏综合征产前筛查中的临床应用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(2):248-251.
- [15] 米冬青,宋歌,彭园园,等. 早中孕期唐氏筛查血清标志物中位数方程的建立及其临床价值[J]. *河北医学*, 2020, 26(10):1727-1733.

献血者丙肝病毒的三种不同筛查策略应用分析

莫一飞* 杨文杰 詹莉 刘旭坚

[摘要] 目的 分析三种不同筛查策略对丙型肝炎病毒(HCV)检测结果,为优化血液筛查策略提供数据参考。**方法** 选取茂名市中心血站2022至2023年162 064例献血者为研究对象,采用策略1、2、3(策略1:试剂A+试剂B+NAT,策略2:试剂A+NAT,策略3:试剂B+NAT)对样本进行检测比较不同策略之间的检测灵敏度、特异性、阳性预期值、阴性预期值、约登指数、阳性似然比、阴性似然比、Kappa值。**结果** 试剂A ROC曲线下面积为0.955,灵敏度为96.6%,特异性为88.0%,最佳截断值分别为14.16;试剂B ROC曲线下面积为0.971,灵敏度为95.5%,特异性为93.0%,最佳截断值为7.79。三种策略均未发现初筛阴性而确证阳性的标本,策略1、2、3假阳性率分别是0.073%、0.068%、0.028%,三种策略初筛阳性率与确证阳性率之间差异有统计学意义($\chi^2=20693.46, 22315.39, 42911.38, P<0.05$)。阳性预测值统计分析,策略1与策略2比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.06, P>0.05$);策略1与策略3、策略2与策略3比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.59, 4.49, P$ 均 <0.05);策略1、2与核酸确证均具有一致性(Kappa=0.599、0.618, $P<0.01$),策略3与核酸确证一致性较高(Kappa=0.798, $P<0.01$)。**结论** 策略3的阳性预测值和Kappa值均高于策略1、2,适合现状血液筛查,从检测方法、灵敏度和试剂成本角度考虑,试剂A、B均有差异,可根据血站自身条件合理选择HCV ELISA试剂。对于高灵敏度试剂,建议建立试剂的屏蔽界值解决假阳性问题。

[关键词] 筛查策略; 阳性预测值; Kappa值

Analysis of three different screening strategies for hepatitis C virus in blood donors

MO Yifei*, YANG Wenjie, ZHAN Li, LIU Xujian

(Department Clinical Laboratory, Maoming Center Blood Station, Maoming, Guangdong, China, 525000)

[ABSTRACT] **Objective** To Analzes three different screening strategies for hepatitis c virus (HCV) test results, in order to optimize the blood screening strategy to provide data reference. **Methods** A total of 162, 064 blood donors at Maoming Central Blood Station from 2022 to 2023 were selected as the research subjects, and strategies 1, 2 and 3 were adopted (strategy 1: reagent A + reagent B + NAT; strategy 2: reagent A + NAT; strategy 3: Reagent B + NAT) and used to detect the samples and compare the detection sensitivity, specificity, positive expected value, negative expected value, Youden index, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and Kappa value between different strategies. **Results** The area under the ROC curve for reagent A is 0.955, with a sensitivity of 96.6%, specificity of 88.0%, and an optimal cutoff value of 14.16. For reagent B, the area under the ROC curve is 0.971, with a sensitivity of 95.5%, specificity of 93.0%, and an optimal cutoff value of 7.79. None of the three strategies identified any samples that initially tested negative but wer later confirmed positive. The false positive rates for strategies 1, 2, and 3 were 0.073%, 0.068%, and 0.028%, respectively. There was a statistically significant difference between the initial screening positive rate and the confirmed positive rate for all three strategies ($\chi^2=20693.46, 22315.39, 42911.38, P<0.05$). The statistical analysis of positive predictive values showed that there was no statistically significant difference between strategy 1 and strategy 2 ($\chi^2=0.06, P>0.05$), but there was a statistically significant difference between

基金项目:茂名市科技计划项目(2022323)

作者单位:茂名市中心血站检验科,广东,茂名 525000

*通信作者:莫一飞, E-mail: 563241381@qq.com

strategy 1 and strategy 3, strategy 2 and strategy 3 ($\chi^2=5.59, 4.49, P<0.05$); Strategies 1 and 2 showed agreement with nucleic acid confirmation (Kappa=0.599, 0.618, $P<0.01$), while strategy 3 showed even higher agreement with nucleic acid confirmation (Kappa=0.798, $P<0.01$). **Conclusions** The positive predictive value and Kappa value of strategy 3 were higher than those of strategies 1 and 2, making it more suitable for current blood screening. When considering detection method, sensitivity, and reagent cost, there are differences between reagents A and B. Therefore, HCV ELISA reagents can be selected appropriately based on the conditions of blood stations. For high-sensitivity reagents, it is recommended to establish a threshold for shielding reagents to address the issue of false positives.

[KEY WORDS] Screening strategy; Positive predictive value; Kappa value

丙型肝炎病毒(hepatitis c virus, HCV)主要通过血液传播,感染后可发展为肝硬化或肝癌,每年约有39.9万人因肝病而死亡,特别在一些医疗资源有限地区对病毒筛查的认知不足,检测技术的落后导致HCV传播泛滥^[1]。如何更早更灵敏地检出携带HCV的血液制品以利于质量控制是采供血机构亟待解决的问题,核酸检测(nucleic acid amplification testing, NAT)可以在机体感染病毒尚未产生抗体前检测到病毒核酸(RNA或DNA),因此作为金标准早已强制推行用于HCV检测^[2]。由于单检模式成本较高,往往采用混检模式检测,阳性结果进行拆分检测,混检的加样量少,易存在低病毒载量样本的假阴性结果。因此,目前酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)联合NAT是检测HCV的主要方法^[3]。大部分采供血机构仍沿用2015版《血站技术操作规程》^[4]中2遍血清学检测+1遍核酸检测的策略,而2019版《血站技术操作规程》^[5]要求HIV、HBV和HCV感染性标志物应至少采用核酸和血清学试剂各进行1次检测。但筛查策略仍存在假阳性或假阴性较高的问题,有待进一步改善。鉴于NTA成本较高是其限制因素而非技术层面不成熟,目前ELISA方法主要有间接法或双抗原夹心法,而两种方法灵敏度和特异性的限制由不同原理导致,互相独立,相关研究对3种间接法试剂和3种双抗原夹心法试剂检测HCV的质量评价结果显示^[6-7],各试剂均存在漏检现象,同时这6种HCV ELISA试剂在检测过程中均出现不同程度假阳性样本,因此本研究重点聚焦于通过改善ELISA方法的使用以增进NTA-ELISA联合检测HCV的灵敏度和特异性以及通过灵敏度、特异性、阳性预期值、阴性预期值、约登指数、阳性似然比、阴性似然比、Kappa值统计学指标,分析策略1、2、3的差异。现报告如下。

1 材料与策略

1.1 实验对象

采集2022至2023年茂名市中心血站162 064例血液样本,所有献血者均符合《献血者健康检测要求》(GB18467-2011)^[8]。本研究已通过院医学伦理委员会批准通过。

1.2 研究策略

策略1:试剂A+试剂B+NAT,策略2:试剂A+NAT,策略3:试剂B+NAT,ELISA试剂阴性标本先进行NAT混检,若呈反应性再行拆分检测,至少一种ELISA试剂阳性标本直接进行单检模式检测。(试剂A:间接法;试剂B:双抗原夹心法,均为ELISA试剂)

1.3 试剂与仪器

1.3.1 试剂

试剂A:丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒(英科新创(厦门)科技股份有限公司),试剂B:丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒(珠海丽珠试剂股份有限公司和北京万泰生物药业股份有限公司),乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(1+2型)核酸检测试剂盒(广州达安基因股份有限公司和Roche Molecular Systems Inc)。

1.3.2 仪器

深圳市爱康生物科技股份有限公司提供全自动酶免仪URANUS AE 288S,广州达安基因股份有限公司提供DA3500s全自动核酸提取仪和AFD4800实时荧光定量PCR仪,Roche Molecular Systems Inc提供Microlab STAR全自动混样仪和全自动核酸检测系统。

1.3.3 血清学检测

所有标本均同时采用两种ELISA试剂检测抗HCV,抗HCV结果判读用S/CO值表示,S/CO值 ≥ 1 为阳性。ELISA法双试剂阳性,不需复查,单

试剂阳性需用2种试剂同时进行双孔复查,双试剂呈阳性或复查任1孔有阳性均判为HCV阳性。

1.3.4 核酸检测

ELISA非反应性标本均进行混检,若混检呈非反应性,则为HCV阴性,混检呈反应性则进行拆分,拆分结果若呈非反应性,判定为HCV阴性,反之为HCV阳性。

1.4 确证标准

以达安3500S核酸系统单检结果作为最终确证结果。

1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0进行数据分析。计数资料以n(%)表示,两组间率的比较行卡方检验分析,采用Kappa检验进行一致性分析。采用Graphpad统计软件以ELISA试剂检测的S/CO值为统计变量,确证结果为诊断的金标准,绘制受试者工作特征ROC曲线。约登指数=(敏感度+特异性)-1。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROC曲线分析试剂A、B检测准确性及界值点

试剂A ROC曲线下面积为0.955,敏感度为96.6%,特异性为88.0%,最佳截断值分别为14.16;试剂B ROC曲线下面积为0.971,敏感度为95.5%,特异性为93.0%,最佳截断值为7.79。见表1、图1。

表1 ROC曲线比较两种试剂的准确率

| 试剂名称 | AUC | 标准误差 | 95% CI | 最大约登指数 | 诊断标准 | χ^2 值 |
|------|-------|-------|-------------|--------|--------|------------|
| 试剂A | 0.955 | 0.023 | 0.906~0.983 | 0.846 | >14.16 | 19.93 |
| 试剂B | 0.971 | 0.020 | 0.926~0.992 | 0.885 | >7.79 | 24.10 |

注:试剂A、B S/CO值与确证结果比较, P<0.05。

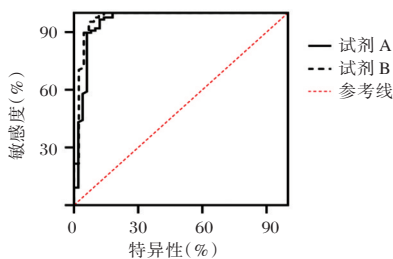


图1 ROC曲线图

2.2 三种策略与核酸确证结果的比较与分析

三种策略均未发现初筛阴性而确证阳性的标本,策略1、2、3假阳性率分别是0.073%、0.068%、0.028%,三种策略初筛阳性率与确证阳性率之间差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。阳性预测值统计分析,策略1与策略2比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.06, P>0.05$);策略1与策略3、策略2与策略3比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.59, 4.49, P$ 均<0.05);策略1、2与核酸确证均具有一致性(Kappa=0.599、0.618, P<0.01),策略3与核酸确证一致性较高(Kappa=0.798, P<0.01)。见表3。

表2 三种策略与核酸确证结果的比较

| 策略 | 初筛结果 | | 确证结果 | | χ^2 值 | P值 |
|-----|------|---------|------|-----|------------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 | | |
| 策略1 | 208 | 161 856 | 89 | 119 | 20 693.46 | <0.05 |
| 策略2 | 119 | 161 865 | 89 | 110 | 22 315.39 | <0.05 |
| 策略3 | 134 | 161 930 | 89 | 45 | 42 911.38 | <0.05 |

3 讨论

HCV尚无有效疫苗可预防,采供血机构通过检测血清抗-HCV和HCV-RNA严格筛选献血者,但如何做到“血液筛查假阳性”和“输血残余风险”双减共存一直是血站人持续关注的焦点。

本研究主要从真实性、可靠性、收益性评价指标展开真实客观地评价三种筛查策略^[9],真实性指标(灵敏度、特异性、约登指数)区分HCV真阳性者与真阴性者能力,三种策略的灵敏度较为理想,一定程度上提高了漏检率,都适用于采供血机构的血液筛查。特异性和约登指数均高,约登指数是较全面评价筛查方法的真实性,说明其判断真阴性和真阳性献血者能力较强。可靠性指标(Kappa值)在相同条件下,重复进行试验获得相同结果的稳定程度,Kappa值比较筛查策略与确证结果之间的一致性^[10],通常用金标准做参照来评估检验方法的可靠性,相关标准指出Kappa值>0.6以上时符合度可接受,Kappa值=1时说明两个结果完全一致,Kappa值=0说明结果一致性很差,策略3与确证试验一致性较高。收益性指标(预测值和似然比),阳性预测值是筛查结果被预测为HCV

表3 三种策略不同筛查指标比较

| 策略 | 灵敏度(%) | 特异性(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | 约登指数(%) | 阳性似然比 | 阴性似然比 | Kappa值 |
|-----|--------|--------|----------|----------|---------|--------|-------|--------|
| 策略1 | 100 | 99.93 | 42.79 | 100 | 99.93 | 1428.6 | 0 | 0.599 |
| 策略2 | 100 | 99.93 | 44.72 | 100 | 99.93 | 1428.6 | 0 | 0.618 |
| 策略3 | 100 | 99.97 | 66.42 | 100 | 99.97 | 3333.3 | 0 | 0.798 |

感染者中,真正“HCV感染”的占比,因此阳性预测值越高假阳性率就越低^[11],策略3高于策略2、1,提示策略1、2比策略3存在更多假阳性率。阴性预测值则与阳性预测值相反,是指真正“非HCV感染”的占比,受灵敏度影响大。阳性似然比是筛查策略的真阳性率与假阳性率之比,值越大说明该策略证实HCV感染的能力越强^[12]。阴性似然比是筛查策略的假阴性率与真阴性率之比,值越小说明该策略证实非HCV感染的能力越强。上述统计指标都显示策略3比策略1、2更适合现状的血液筛查,这与何子毅等^[13]报道三种检测模式HCV残余风险结果相符。

通过分析曲线下面积AUC,试剂B的应用价值更高,试剂A、B的约登指数较理想,说明两种试剂检测性能都高。灵敏度:试剂A大于试剂B,特异性:试剂A小于试剂B,日常检测中造成单侧试剂A报废血液过多且S/CO值偏低,但NAT呈阴性,假阳性率升高,会使更多献血者流失,不利于无偿献血工作的开展,可能原因是试剂A采用间接法,血清中若存在高浓度非特异性IgG抗体,容易与酶标抗体结合,产生假阳性结果^[14]。而试剂B采用双抗原夹心法,其双重抗原和生物素的使用能最大限度提高试剂的敏感度和特异性,且二次特异性反应,能在一定程度上减少灰区和S/CO值低的假阳性标本发生^[15]。从另一角度考虑,灵敏度高的试剂A,提高漏检率,若出现漏检情况,无论对供血单位、用血单位及用血者都是不可接受的,再者试剂A价格远低于试剂B,因此应综合各种因素选择ELISA试剂,刘正敏等^[16]建议设定血筛实验室的抗HCV屏蔽阈值以降低高灵敏度造成的高假阳性率,以最大约登指数对应的诊断标准作为该试剂判断HCV感染的最佳截断值或屏蔽献血者的界限值,大致考虑为双试剂的S/CO值 \geq 最佳截断值时即可判断为HCV感染,单试剂的S/CO值 $<$ 最佳截断值时需再行确证实验,若确证实验为阳性则直接屏蔽该献血者,反之应保留其献血资格。

综上所述,策略3的阳性预测值和Kappa值均高于策略1、2,在血液筛查中能降低假阳性率的同时与确证结果一致性高。试剂A、B的检测性能较

高,均适用于血液筛查,但从检测方法、灵敏度和试剂成本等角度考虑,试剂A、B均有差异,可根据血站自身条件合理选择ELISA试剂。对于高灵敏度试剂,建议建立试剂的屏蔽阈值解决假阳性问题,进一步对献血者细化管理,在保证血液安全的前提下,节约血液资源。

参考文献

- [1] 葛文超,吕永磊,陈明军,等. 郑州地区无偿献血者血液筛查中丙型肝炎病毒残余风险的评估[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(5):546-549.
- [2] 周静江,刘明丽. 血清学联合核酸检测在承德市无偿献血者血液筛查中的应用研究[J]. 河北医药, 2021, 43(24):3817-3820.
- [3] 李玉笑,陈翀,何博,等. 2011~2019年广州地区无偿献血者血液检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(1):61-64.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血站技术操作规程(2015版):95号[S]. 国卫医, 2015.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血站技术操作规程(2019版):98号[S]. 国卫医, 2019.
- [6] 袁婷,张利,彭涛,等. 第三代和第四代丙型肝炎病毒抗体ELISA检测试剂在血站血液检测中的应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14):1759-1762.
- [7] 邓燕清,王湜,黄伯泉. 2种方法检测献血者丙型肝炎病毒抗体结果分析[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(4):268-270.
- [8] 卫生部,国家标准化委员会. 献血者健康检查要求(GB18467-2011).2011-12-30.
- [9] 王全慧,潘彤,刘军. 不同血液筛查策略对HIV检测结果比较分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(10):1047-1051.
- [10] 杨赛男. 胶体金免疫层析法对血清中抗-HIV、抗-HCV、抗-TP和HBsAg的检测效能评价[D]. 沈阳:中国医科大学, 2023.
- [11] 刘波,陈昌兰. 研究ELISA联合荧光定量PCR检测丙型肝炎病毒的效果[J]. 系统医学, 2024, 9(2):79-82.
- [12] 陈诒伟,付小龙,张毅,等. 某品牌鸽新城疫抗体ELISA检测试剂盒性能评价[J]. 中国动物检疫, 2022, 39(2):87-91.
- [13] 何子毅,余霖,王庆,等. 核酸检测技术在不同血液安全筛查模式的应用分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(7):693-695.
- [14] 陈莎,高洁. 二代抗-HCV酶联免疫吸附试验试剂性能评估[J]. 卫生职业教育, 2020, 38(12):110-111.
- [15] 孙华侨,李爱萍. 不同酶联免疫吸附法检测丙型肝炎病毒抗体的效果[J]. 名医, 2023, (24):102-104.
- [16] 刘正敏,王瑞,郭瑾,等. 现行血液筛查策略下HCV反应性结果分析及利用[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(1):53-57.

华蟾素通过 ROS/Nrf2 对前列腺癌细胞增殖及铁死亡的调控作用

王力¹ 王甜² 杨萍^{2*}

[摘要] 目的 研究华蟾素通过活性氧(ROS)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)对前列腺癌细胞增殖及铁死亡的调控作用。方法 培养前列腺癌 PC-3 细胞并分为对照组(不含华蟾素)以及不同剂量华蟾素组(含 2、4、6、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 华蟾素),采用 CCK-8 法检测细胞增殖 A_{450} 水平,采用克隆形成实验检测克隆数目,采用试剂盒检测丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)、ROS 水平,采用荧光定量 PCR 检测谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、转铁蛋白受体 1(TFR1)的 mRNA 表达水平,采用免疫印迹法检测 Nrf2 的蛋白表达水平。结果 与对照组比较,不同剂量华蟾素组的细胞增殖 A_{450} 水平、克隆形成数目、GSH 水平、GPX4 以及 SLC7A11 的 mRNA 表达水平、Nrf2 的蛋白表达水平均显著降低,MDA 及 ROS 水平、TFR1 的 mRNA 表达水平均显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$);华蟾素剂量越大,上述变化越显著($P<0.05$)。结论 华蟾素抑制前列腺癌细胞增殖并激活铁死亡,调控 ROS/Nrf2 通路是与上述作用相关的可能分子机制。

[关键词] 前列腺癌;华蟾素;铁死亡;活性氧;核因子 E2 相关因子 2

The regulatory effect of cinobufagin on the proliferation and ferroptosis of prostate cancer cells via ROS/Nrf2

WANG Li¹, WANG Tian², YANG Ping^{2*}

(1. Department of Urology, Liyang People's Hospital, Liyang, Jiangsu, China, 213300; 2. Oncology Department of Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai, China, 200235)

[ABSTRACT] **Objective** To study the regulatory effects of cinobufagin on the proliferation and ferroptosis of prostate cancer cells through reactive oxygen species (ROS)/nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2). **Methods** Prostate cancer PC-3 cells were cultured and divided into two groups: a control group (without cinobufagin) and different dose cinobufagin groups (containing 2, 4, 6, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ cinobufagin). The cell proliferation was measured using the CCK-8 method to detect A_{450} levels, and the number of clones was determined using a clonal formation assay. The levels of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), and ROS were measured using a kit. The mRNA expression levels of glutathione peroxidase 4 (GPX4), 7 members of the solute carrier family 11 (SLC7A11), and transferrin receptor 1 (TFR1) were detected using fluorescence quantitative PCR. The protein expression level of Nrf2 was examined using Western blot. **Results** Compared to the control group, the A_{450} level of cell proliferation, number of clone formations, GSH level, GPX4 and SLC7A11 mRNA expression levels, and Nrf2 protein expression levels were significantly decreased in the cinobufagin group at different dosages. Conversely, MDA and ROS levels, as well as TFR1 mRNA expression levels, were significantly increased in different dosages of cinobufagin group. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The higher the dose of cinobufagin, the more significant these changes became ($P<0.05$). **Conclusion** Cinobufagin inhibits the proliferation of prostate cancer cells and activates ferroptosis. The regulation of the ROS/Nrf2 pathway is a possible molecular mechanism related to these effects.

[KEY WORDS] Prostate cancer; Cinobufagin; ferroptosis; Reactive oxygen species; Nuclear factor E2 related factor 2

基金项目:徐汇区医学科研项目(SHXH202033)

作者单位:1. 溧阳市人民医院泌尿外科,江苏,溧阳 213300

2. 上海市第八人民医院肿瘤科,上海 200235

*通信作者:杨萍, E-mail: yangping_0520@163.com

前列腺癌是全球范围内第二常见的男性恶性肿瘤,雄激素剥夺疗法是治疗前列腺癌的标准方法,但多数患者在长期雄激素剥夺治疗过程中会出现药物抵抗,进而影响治疗效果及生存预后^[1-2]。铁死亡是近些年发现的前列腺癌治疗靶点,这一细胞死亡方式以铁依赖性的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)增多、脂质过氧化为主要生物学特征,相关研究表明激活铁死亡显著抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移以及侵袭^[3-4]。华蟾素是从蟾蜍干皮中提取得到的中成药,一项临床研究表明^[5],华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌可改进疗效、提高客观缓解率和临床获益率。两项华蟾素抗癌效应的相关细胞实验表明^[6-7],激活铁死亡与华蟾素抑制肝细胞癌细胞、卵巢癌细胞的增殖有关。但华蟾素在前列腺癌中的抗癌作用及机制尚不明确。因此,本研究通过细胞实验对华蟾素通过ROS/核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)调控前列腺癌细胞增殖及铁死亡的作用及机制进行探索。

1 材料与方法

1.1 实验材料

前列腺癌PC-3细胞,华蟾素购自美国Sigma公司,CCK-8试剂盒(货号PF00004)购自武汉三鹰生物技术有限公司,逆转录试剂盒(货号11156ES10)、qPCR SYBR Green Master Mix(货号11201ES03)试剂购自上海翌圣生物科技有限公司,ROS检测试剂盒(货号SP13358)、丙二醛(MDA)检测试剂盒(货号SP30131)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)检测试剂盒检测试剂盒(货号SP12673)购自武汉赛培生物科技有限公司,Nrf2兔抗人特异性一抗(货号ab313825)购自美国Abcam公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养及分组给药

PC-3细胞在含有10%胎牛血清的DMEM培养基中培养传代后进行分组处理,分为对照组(不含华蟾素)以及不同剂量华蟾素组(含2、4、6、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 华蟾素)。

1.2.2 细胞增殖的检测

将PC-3细胞按照4 000个/孔接种在96孔培养板内,分组给药后24 h和48 h时吸出培养基,采用CCK-8法检测细胞增殖,检测450 nm波长的 A_{450} 值。

1.2.3 细胞克隆形成的检测

将PC-3细胞按照1 000个/孔接种在6孔培养

板内,分组给药后14 d时收集细胞,用4%多聚甲醛固定后进行台盼蓝染色20 min,晾干后观察克隆形成数。

1.2.4 细胞中MDA、GSH、ROS的检测

将PC-3细胞按照 2×10^5 个/孔接种在6孔培养板内,分组给药后24 h时吸出培养基,通过反复冻融的方式裂解细胞,采用试剂盒检测细胞裂解液中MDA、GSH、ROS的水平。

1.2.5 细胞中铁死亡标志基因mRNA表达的检测

采用Trizol法提取各组细胞的RNA,采用逆转录试剂盒合成第一链cDNA,采用qPCR SYBR Green Master Mix进行荧光定量PCR反应,检测谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)和Nrf2的mRNA表达水平。

1.2.6 细胞中Nrf2蛋白表达的检测

采用RIPA裂解液提取各组细胞的蛋白,而后通过免疫印迹实验检测Nrf2的蛋白表达水平。先在聚丙烯酰胺凝胶中进行80V的恒压电泳,而后在水平电泳槽内进行300 mA的恒流转膜,孵育Nrf2以及 β -actin的特异性一抗过夜,次日孵育辣根过氧化物酶偶联的二抗1 h,最后在凝胶成像系统中显影,根据蛋白条带的灰度值计算Nrf2的蛋白表达水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,实验数据均为符合正态分布的计量资料,用均数 \pm 标准差描述并进行单因素方差分析,有统计学差异的指标进一步进行SNK-q两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 华蟾素对PC-3细胞增殖的影响

华蟾素作用于细胞24 h、48 h的细胞增殖 A_{450} 值均低于对照组($P < 0.05$);且华蟾素剂量越高,细胞增殖 A_{450} 值越低($P < 0.05$);华蟾素作用于48 h与24 h对细胞增殖 A_{450} 值的影响比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 华蟾素对PC-3细胞克隆形成的影响

华蟾素作用于细胞24 h时的细胞克隆形成数目低于对照组($P < 0.05$);且华蟾素剂量越高,细胞克隆形成数目越低($P < 0.05$)。见表2、图1。

表1 各组PC-3细胞增殖A₄₅₀值的比较 [(x̄±s), n=6]

| 组别 | 剂量(μg/mL) | 24 h | 48 h |
|------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 0 | 1.05±0.13 | 1.09±0.12 |
| 华蟾素组 | 2 | 0.89±0.09 ^a | 0.93±0.11 ^a |
| 华蟾素组 | 4 | 0.74±0.08 ^{ab} | 0.77±0.09 ^{ab} |
| 华蟾素组 | 6 | 0.59±0.06 ^{abc} | 0.62±0.07 ^{abc} |
| 华蟾素组 | 8 | 0.44±0.05 ^{abcd} | 0.48±0.06 ^{abcd} |
| F值 | | 56.798 | 51.582 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^aP<0.05;与2 μg/mL华蟾素组比较,^bP<0.05;与4 μg/mL华蟾素组比较,^cP<0.05;与6 μg/mL华蟾素组比较,^dP<0.05。

表2 各组PC-3细胞克隆形成数目的比较 (x̄±s)

| 组别 | 剂量(μg/mL) | 克隆形成数目 |
|------|-----------|----------------------------|
| 对照组 | 0 | 125.71±14.25 |
| 华蟾素组 | 2 | 90.14±10.84 ^a |
| 华蟾素组 | 4 | 69.34±7.14 ^{ab} |
| 华蟾素组 | 6 | 54.77±6.04 ^{abc} |
| 华蟾素组 | 8 | 35.51±4.15 ^{abcd} |
| F值 | | 76.592 |
| P值 | | <0.001 |

注:与对照组比较,^aP<0.05;与2 μg/mL华蟾素组比较,^bP<0.05;与4 μg/mL华蟾素组比较,^cP<0.05;与6 μg/mL华蟾素组比较,^dP<0.05。

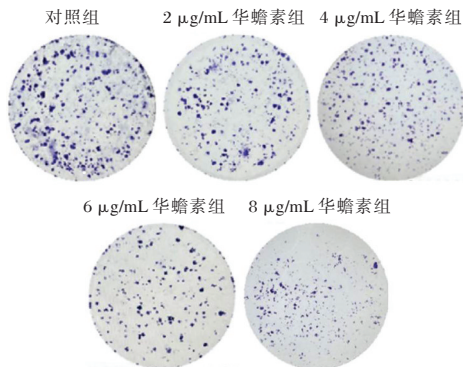


图1 各组PC-3细胞克隆形成的结晶紫染色(×50)

2.3 华蟾素对PC-3细胞中MDA、GSH的影响

华蟾素作用于细胞24 h时,细胞中MDA的水平高于对照组,GSH的水平低于对照组(P<0.05);且华蟾素剂量越高,细胞中MDA的水平越高,GSH的水平越低(P<0.05)。见表3。

表3 各组PC-3细胞中MDA、GSH水平的比较 [(x̄±s), n=6]

| 组别 | 剂量(μg/mL) | MDA(μmol/L) | GSH(μmol/L) |
|------|-----------|----------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 0 | 27.11±3.09 | 3.26±0.41 |
| 华蟾素组 | 2 | 33.44±3.14 ^a | 2.49±0.30 ^a |
| 华蟾素组 | 4 | 39.56±4.28 ^{ab} | 1.94±0.24 ^{ab} |
| 华蟾素组 | 6 | 48.22±5.14 ^{abc} | 1.41±0.17 ^{abc} |
| 华蟾素组 | 8 | 59.27±6.27 ^{abcd} | 1.04±0.13 ^{abcd} |
| F值 | | 52.375 | 65.596 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^aP<0.05;与2 μg/mL华蟾素组比较,^bP<0.05;与4 μg/mL华蟾素组比较,^cP<0.05;与6 μg/mL华蟾素组比较,^dP<0.05。

2.4 华蟾素对PC-3细胞中铁死亡标志基因mRNA表达的影响

华蟾素作用于细胞24 h时,细胞中GPX4、SLC7A11的mRNA表达水平低于对照组,TFRI的mRNA表达水平高于对照组(P<0.05);且华蟾素剂量越高,细胞中GPX4、SLC7A11的mRNA表达水平越低,TFRI的mRNA表达水平越高(P<0.05)。见表4。

表4 各组PC-3细胞中GPX4、SLC7A11、TFRI mRNA表达水平的比较 [(x̄±s), n=6]

| 组别 | 剂量(μg/mL) | GPX4 | SLC7A11 | TFRI |
|------|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 0 | 1.00±0.12 | 1.00±0.13 | 1.00±0.11 |
| 华蟾素组 | 2 | 0.89±0.10 ^a | 0.91±0.11 ^a | 1.85±0.19 ^a |
| 华蟾素组 | 4 | 0.77±0.08 ^{ab} | 0.76±0.08 ^{ab} | 1.59±0.12 ^{ab} |
| 华蟾素组 | 6 | 0.61±0.07 ^{abc} | 0.59±0.07 ^{abc} | 1.31±0.10 ^{abc} |
| 华蟾素组 | 8 | 0.47±0.07 ^{abcd} | 0.45±0.06 ^{abcd} | 1.14±0.11 ^{abcd} |
| F值 | | 55.592 | 59.922 | 51.387 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^aP<0.05;与2 μg/mL华蟾素组比较,^bP<0.05;与4 μg/mL华蟾素组比较,^cP<0.05;与6 μg/mL华蟾素组比较,^dP<0.05。

2.5 华蟾素对PC-3细胞中ROS/Nrf2通路的影响

华蟾素作用于细胞24h时,细胞中ROS的水平高于对照组,Nrf2的mRNA和蛋白表达水平低于对照组(P<0.05);且华蟾素剂量越高,细胞中ROS的水平越高,Nrf2的mRNA和蛋白表达水平越低(P<0.05)。见表5、图2。

表5 各组PC-3细胞中ROS水平及Nrf2表达水平的比较 [(x̄±s), n=6]

| 组别 | 剂量(μg/mL) | ROS(U/mg) | Nrf2蛋白表达 | Nrf2 mRNA表达 |
|------|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 0 | 3.12±0.46 | 1.16±0.14 | 1.00±0.12 |
| 华蟾素组 | 2 | 3.95±0.52 ^a | 0.94±0.11 ^a | 0.87±0.10 ^a |
| 华蟾素组 | 4 | 5.11±0.62 ^{ab} | 0.79±0.08 ^{ab} | 0.71±0.07 ^{ab} |
| 华蟾素组 | 6 | 6.04±0.77 ^{abc} | 0.64±0.07 ^{abc} | 0.56±0.04 ^{abc} |
| 华蟾素组 | 8 | 6.89±0.92 ^{abcd} | 0.55±0.05 ^{abcd} | 0.41±0.03 ^{abcd} |
| F值 | | 50.382 | 47.175 | 56.495 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^aP<0.05;与2 μg/mL华蟾素组比较,^bP<0.05;与4 μg/mL华蟾素组比较,^cP<0.05;与6 μg/mL华蟾素组比较,^dP<0.05。

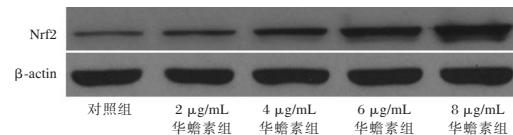


图2 各组PC-3细胞中Nrf2和β-actin的蛋白条带

3 讨论

中医药的抗癌作用在近些年受到越来越多关注,中药材华蟾素胶囊和华蟾素注射液在临床实践中被用于前列腺癌、肝癌、肺癌等恶性肿瘤的辅

助肿瘤^[5,8-9]。

华蟾素的活性成分是为蟾蜍二烯内酯、生物碱和肽类,其用于前列腺癌的抗癌作用尚缺乏相关的基础研究证据。相关的细胞研究结果显示^[10]:华蟾素对非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭具有抑制作用,对其凋亡具有促进作用。相关的动物实验结果显示^[11-12]:华蟾素对结直肠癌移植瘤以及卵巢癌移植瘤的生长均具有抑制作用。以上结果表明华蟾素具有明确的抗癌生物学活性。本研究将华蟾素作用于离体培养的前列腺癌细胞,结果显示:华蟾素能够以剂量依赖性的方式使前列腺癌细胞的增殖水平下降、克隆形成数目减少。以上结果提示华蟾素具有抑制前列腺癌增殖的作用,与既往研究中华蟾素在其他恶性肿瘤细胞中的抗癌作用类似。

本研究进一步对华蟾素在前列腺癌细胞中发挥抗癌作用的分子机制进行探索。铁死亡是一种铁依赖的细胞程序性死亡,以细胞内脂质过氧化引起细胞损伤为主要特征。MDA 和 GSH 被认为是反映铁死亡程度的标志物。铁死亡的进程受到多种基因调控,GPX4 能够减少脂质过氧化物的产生,SLC7A11 能够促进细胞对胱氨酸的摄取、增加 GPX4 的活性,两者共同抑制铁死亡;TFRI 促进铁向细胞内转运并促进铁死亡^[13-14]。华蟾素在肝细胞癌以及卵巢癌中的抑癌作用与激活铁死亡相关,但其在前列腺癌中的抗癌作用与铁死亡的关系尚不清楚。本研究对铁死亡标志物及标志基因的检测显示:华蟾素能够以剂量依赖性的方式使前列腺癌细胞中 MDA 水平以及 TFRI mRNA 表达增加, GSH 水平以及 GPX4、SLC7A11 mRNA 表达降低,表明华蟾素促进前列腺癌细胞发生铁死亡,与华蟾素在其他恶性肿瘤细胞中促进铁死亡的作用相似。

ROS 在铁死亡过程中引起脂质过氧化;Nrf2 是发挥抗氧化作用的关键分子,能够进入细胞核并调控血红素加氧酶-1、醌氧化还原酶 1,进而清除 ROS 并抑制氧化应激、铁死亡等过程^[15]。ROS/Nrf2 通路是目前受到广泛认可的铁死亡调控信号通路之一,本研究对该通路的检测显示:华蟾素能够以剂量依赖性的方式使前列腺癌细胞中 ROS 水平增加、Nrf2 蛋白表达水平下降,表明华蟾素调控前列腺癌细胞中铁死亡通路 ROS/Nrf2,进而提示华蟾素对前列腺癌细胞增殖及铁死亡的影响与调控 ROS/Nrf2 通路有关。

综上所述,华蟾素抑制前列腺癌细胞增殖并激活铁死亡,调控 ROS/Nrf2 通路是与上述作用相关的可能分子机制。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] Crespin H, Lecuyer AI, Laurent E, et al. Incidence and mortality of prostate cancer in France from 2010 to 2021, using a real-life database (National Health Data System - SNDS) - the CaPCo Study [J]. World J Urol, 2024, 42(1):597.
- [3] Zaffaroni N, Beretta GL. Ferroptosis Inducers for Prostate Cancer Therapy [J]. Curr Med Chem, 2022, 29(24): 4185-4201.
- [4] Liang J, Liao Y, Wang P, et al. Ferroptosis landscape in prostate cancer from molecular and metabolic perspective [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):128.
- [5] 田艳, 吴炎卿. 华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1176-1179.
- [6] 孙慧霞, 郭哲, 许静, 等. 华蟾素通过铁死亡途径抑制上皮性卵巢癌细胞增殖、迁移与侵袭 [J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(12): 2090-2098.
- [7] 兀琦, 杨静依, 陈启梅, 等. 华蟾素通过抑制谷胱甘肽合成酶表达诱导肝癌细胞发生铁死亡的作用机制研究 [J]. 药学研究, 2024, 43(3): 214-219+235.
- [8] 张扶林, 贾文玲, 王凤梅, 等. 华蟾素胶囊在肝细胞肝癌 TACE 后辅助治疗效果及对新生血管形成的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2024, 34(6): 39-42.
- [9] 李娟, 李晓峰, 徐生志, 等. 华蟾素胶囊联合多西紫杉醇+顺铂化疗用于非小细胞肺癌患者的疗效 [J]. 基础医学与临床, 2024, 44(2): 247-251.
- [10] Zhang L, Liang B, Xu H, et al. Cinobufagin induces FOXO1-regulated apoptosis, proliferation, migration, and invasion by inhibiting G9a in non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 12(291): 115095.
- [11] Bai Y, Wang X, Cai M, et al. Cinobufagin suppresses colorectal cancer growth via STAT3 pathway inhibition [J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(1):200-214.
- [12] Wang N, Yang Y, Wang H, et al. Cinobufagin modulates vasculogenic mimicry and tumor-associated macrophages to inhibit ovarian cancer progression [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 15(987):177157.
- [13] 张宇, 王宏权, 李俞润, 等. miR-146a、miR-23b 水平与前列腺癌患者术前临床分期及预后的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(4): 774-777+782.
- [14] Shi J, Ma C, Zheng Z, et al. Low-dose antimony exposure promotes prostate cancer proliferation by inhibiting ferroptosis via activation of the Nrf2-SLC7A11-GPX4 pathway [J]. Chemosphere, 2023, 339:139716.
- [15] Wang N, Yu Y, Wang R, et al. mRNA-Modified FUS/NRF2 Signalling Inhibits Ferroptosis and Promotes Prostate Cancer Growth [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 5(2022): 8509626.

2019-2022年重庆市永川区女性人乳头瘤病毒感染及基因型分布特点

朱天金 李杰 许银银 宫雪*

[摘要] **目的** 本研究旨在探讨重庆市永川区就诊女性 HPV 阳性率及人乳头瘤病毒亚型分布特征。**方法** 回顾性分析 2019 年至 2022 年在重庆医科大学附属永川医院 28 188 例就诊女性的 HPV 感染状况,分析不同年龄段患者 HPV 各亚型的感染情况。**结果** 28 188 例就诊女性 HPV 阳性 7 068 例,总体阳性率为 25.07%。在 7 068 例女性 HPV 阳性中,存在单一感染、双重感染、多重感染的情况,其中以单一感染为主,阳性率为 17.76%,在感染者中占比 70.84%;在多重感染患者中,高危多重感染和高低危多重感染占多重感染的 99%。各年龄组 HPV 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),阳性率在 ≤ 20 岁和 ≥ 61 岁出现 2 个高峰,分别为 36.74% 和 34.62%,呈“双峰状”分布。在 HPV 阳性患者中,23 种 HPV 基因亚型均有检出,HPV 高危亚型 4 年总阳性率前 5 位由高到低依次为 HPV52 型(5.89%)、HPV16 型(4.05%)、HPV53 型(2.97%)、HPV58 型(2.72%)、HPV 51 型(2.15%),HPV 低危亚型 4 年总阳性率前 3 位由高到低依次为 HPV81 型(2.98%)、HPV43 型(1.56%)、HPV42 型(1.35%)。**结论** 重庆市永川区 HPV 总体阳性率为 25.07%,以单一感染为主,高发年龄段 ≤ 20 岁和 ≥ 61 岁。HPV 阳性高危亚型分别为 HPV52 型、HPV16 型、HPV53 型、HPV58 型、HPV 51 型。

[关键词] 人乳头瘤病毒;基因型;亚型;感染;阳性率

Distribution of human papillomavirus infection and genotypes in women in Yongchuan District of Chongqing from 2019 to 2022

ZHU Tianjin, LI Jie, XU Yinyin, GONG Xue*

(Department of Laboratory Medicine, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, China, 402160)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the HPV positivity rate and distribution characteristics of human papillomavirus subtypes among female patients in Yongchuan District, Chongqing. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the HPV infection status of 28 188 female patients who visited Yongchuan Hospital affiliated with Chongqing Medical University from 2019 to 2022. The study also included an analysis of HPV infection status among different age groups of patients. **Results** In 28 188 female patients, 7 068 cases were diagnosed with HPV positive, resulting in an overall positive rate of 25.07%. Among the 7 068 female HPV positive cases, there were instances of single infection, double infection, and multiple infections. Single infection was the most common, with a positive rate of 17.76%, accounting for 70.84% of infected individuals. Among patients with multiple infections, high-risk and low-risk multiple infections made up 99% of cases. There was a significant difference in HPV positivity rates across age groups ($P<0.05$), with two notable peaks observed at ages ≤ 20 and ≥ 61 , at 36.74% and 34.62%, respectively, displaying a bimodal distribution. In HPV positive patients, 23 subtypes of HPV genes were detected. The top 5 high-risk subtypes of HPV were HPV52 (5.89%), HPV16 (4.05%), HPV53 (2.97%), HPV58 (2.72%), and HPV 51 (2.15%), in descending order of total 4-year positive rate. The top 3 low-risk subtypes of HPV were HPV81 (2.98%), HPV43 (1.56%), and HPV42 (1.35%), in descending order of total 4-year positive rate. **Conclusion** The overall positive rate of

基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN202200472)

作者单位:重庆医科大学附属永川医院检验科,重庆 402160

*通信作者:宫雪, E-mail: hljxue@163.com

HPV in Yongchuan District, Chongqing is 25.07%, primarily attributed to single infections. The high-risk age groups are those ≤ 20 years old and those ≥ 61 years old. The high-risk subtypes for HPV positivity are HPV52, HPV16, HPV53, HPV58, and HPV 51, respectively.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; Genotype; Subtype; Infection; Positive rate

人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)属于乳头瘤病毒科,是一种小分子、无被膜包被的环状双链DNA病毒,可造成皮肤、黏膜上皮细胞及生殖道等部位的感染。在目前已知的40多种能够引起生殖道感染的HPV亚型中,根据它们的生物学特性和致癌潜能将其分为高危型和低危型^[1]。高危型主要与宫颈癌前病变和浸润性宫颈癌的发生相关。2020年全球癌症统计数据显示^[2],宫颈癌每年新发病例和死亡人数分别超过60万和34万。此外,HPV不同亚型感染在地域上存在显著差异,可能与地区的经济水平和生活方式相关。因此,了解不同地区HPV感染亚型分布对于早期发现和治疗宫颈癌具有重要意义^[3]。本文回顾性分析2019年至2022年本院28188例就诊的女性患者宫颈脱落细胞HPV基因分型结果及临床数据,旨在了解本地区女性HPV感染情况及感染亚型变化,以供流行病学参考,促进HPV疫苗接种和相关疾病的预防和治疗。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年12月在重庆医科大学附属永川医院接受HPV分型检测的28188例就诊女性为研究对象,年龄14~93岁,按年龄分为6组,其中 ≤ 20 岁362例(1.28%),21~30岁4093例(14.52%),31~40岁6181例(21.93%),41~50岁9508例(33.73%),51~60岁5606例(19.89%), ≥ 61 岁2438例(8.65%)。纳入标准:①女性患者首次HPV基因分型检测;②临床资料完整;③病案首页住址为永川区。排除标准:①健康体检者;②重复就诊者。研究经院医学研究伦理委员会批准同意。

1.2 试剂和仪器

HPV基因分型(23个型)检测试剂盒及配套全自动核酸分子杂交仪YN-H48由亚能生物技术(深圳)有限公司生产,基因扩增仪SLAN-96P由上海宏石医疗科技有限公司生产。HPV基因分型检测试剂盒检测方法为PCR和反向点杂交法相结合的基因芯片技术,可检测23种HPV亚型,包括17种高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、

68、73、82)和6种低危型(6、11、42、43、81、83)。

1.3 HPV基因分型检测方法

宫颈脱落细胞由临床医师按照标准的操作流程、使用专用宫颈脱落细胞采集器采集足量的上皮细胞,放入含有细胞保存液的保存管中,立即送检。基因分型检测按照HPV基因分型检测试剂盒及相应仪器说明书进行操作。

1.4 统计学方法

采用R 4.3.0进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,率的组间比较采用卡方拟合优度检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV总体感染情况

2019-2022年共有28188例就诊女性,其中HPV感染者7068例,就诊女性HPV阳性率为25.07%。2019年至2022年HPV阳性率差异无统计学意义。见表1。

表1 2019-2022年HPV阳性率 $[n(\%)]$

| 年度 | 总数 | 阳性率 |
|------------|------|--------------|
| 2019 | 8270 | 2065 (24.97) |
| 2020 | 6845 | 1637 (23.92) |
| 2021 | 7263 | 1851 (25.49) |
| 2022 | 5810 | 1515 (26.08) |
| χ^2 值 | | 6.52 |
| P值 | | 0.089 |

2.2 HPV感染年龄分布特点

7068例HPV感染者中,HPV存在单一感染(仅1种亚型感染)、双重感染(2种亚型同时感染)、多重感染(2种以上亚型同时感染)的情况,以单一感染为主。在多重感染中,高危型多重感染及低危高危混合感染占98.95%,其中有1例患者同时感染14种亚型。

各年龄组HPV阳性率不一,阳性率在 ≤ 20 岁和 ≥ 61 岁出现2个高峰,呈“双峰状”分布。不同年龄组的总体阳性率、单一阳性率、双重阳性率及多重阳性率,其组内差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

在HPV阳性人群中,根据年龄由低到高6个年龄组中,每个年龄组HPV高危型阳性率最高的5种基因型分别是 ≤ 20 岁组HPV16、HPV52、

表2 HPV感染类型及年龄分布 [n(%)]

| 年龄(岁) | 总数 | 总体阳性率 | 单一阳性率 | 双重阳性率 | 多重阳性率 |
|------------------|-------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| ≤20 | 362 | 133(36.74) | 78(21.55) | 30(8.29) | 25(6.91) |
| 21~30 | 4 093 | 901(22.01) | 635(15.51) | 177(4.32) | 89(2.17) |
| 31~40 | 6 181 | 1335(21.60) | 1064(17.21) | 205(3.32) | 66(1.07) |
| 41~50 | 9 508 | 2088(21.96) | 1575(16.56) | 392(4.12) | 121(1.27) |
| 51~60 | 5 606 | 1767(31.52) | 1180(21.05) | 393(7.01) | 194(3.46) |
| ≥61 | 2 438 | 844(34.62) | 475(19.48) | 198(8.12) | 171(7.01) |
| χ ² 值 | | 282.99 | 61.586 | 155.47 | 375.75 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

HPV58、HPV51、HPV59; 21~30岁组 HPV52、HPV16、HPV51、HPV58、HPV53; 31~40岁组 HPV52、HPV16、HPV53、HPV51、HPV58; 41~50岁组 HPV52、HPV16、HPV53、HPV68、HPV58; 51~60岁组 HPV52、HPV16、HPV53、HPV58、HPV51; ≥61岁组 HPV52、HPV16、HPV53、HPV58、HPV51。HPV低危型检出率最高的3种基因型分别是≤20岁组 HPV6、HPV43、HPV42; 21~30岁组 HPV81、HPV43、HPV42; 31~40岁组 HPV81、HPV43、HPV6; 41~50岁组 HPV81、HPV43、HPV42; 51~60岁组 HPV81、HPV42、HPV43; ≥61岁组 HPV81、HPV42、HPV43。见表3。

2.3 HPV基因亚型分布特点

在7 068例 HPV阳性标本中,23种 HPV亚型均有检出,HPV高危亚型4年总检出率前5位由高到低依次为 HPV52、HPV16、HPV53、HPV58、HPV51,HPV低危亚型4年总阳性率前3位由高到低依次为 HPV81、HPV43、HPV42。HPV亚型每年的阳性率基本一致,不同年份中阳性率最高的5种高危亚型和3种低危亚型也基本一致。见图1。

3 讨论

人乳头瘤病毒属于乳头瘤病毒科。大多数女性在一生中至少经历一次 HPV感染,但大多数感染可被免疫系统清除。但持续性的高危型 HPV感

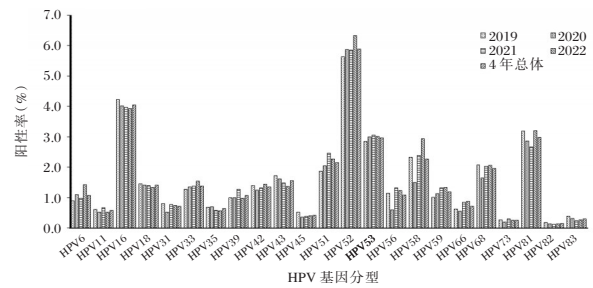


图1 感染 HPV 基因型分布

染可能导致宫颈癌的发生^[4-6]。由于 HPV存在多种亚型,其分布特点在不同地区有所不同。因此,进行本地 HPV流行病学调查有助于了解本地区的 HPV感染情况及主要亚型,对宫颈癌的防治具有一定的指导作用。

本研究显示,重庆市永川区2019-2022年 HPV阳性率为23.92%~26.08%,4年总体阳性率为25.07%,与青岛^[6](18.17%)、沈阳^[7](17.22%)、武汉^[8](17.68%)、成都^[9](17.60%)相比偏高,但明显低于之前重庆市九龙坡区报道的30.1%^[10],与之前永川区^[11-12]报道的数据相近,说明 HPV感染有明显的区域差异。2019年至2022年阳性率呈上升的趋势,主要原因可能是我国 HPV的科普教育和宣传方面存在不足,导致大多数人对 HPV及 HPV疫苗了解不足,从而忽视了 HPV筛查的重要性。提醒相关部门应加大宣传力度,提高宫颈癌疫苗接种的意识,加强健康卫生宣教。

表3 不同年龄组 HPV基因亚型检出情况

| 年龄(岁) | HPV感染率(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 6 | 11 | 16 | 18 | 31 | 33 | 35 | 39 | 42 | 43 | 45 | 51 | 52 | 53 | 56 | 58 | 59 | 66 | 68 | 73 | 81 | 82 | 83 |
| ≤20 | 4.97 | 2.76 | 8.84 | 2.49 | 1.38 | 1.10 | 0.00 | 1.66 | 4.14 | 4.42 | 0.00 | 3.59 | 7.46 | 1.38 | 1.38 | 4.42 | 3.31 | 1.93 | 1.93 | 0.28 | 3.04 | 0.55 | 0.28 |
| 21~30 | 1.37 | 0.93 | 3.84 | 1.39 | 0.56 | 0.90 | 0.37 | 1.00 | 1.39 | 1.61 | 0.34 | 2.27 | 5.77 | 1.86 | 0.71 | 1.91 | 1.37 | 0.76 | 1.59 | 0.17 | 1.91 | 0.12 | 0.07 |
| 31~40 | 1.04 | 0.37 | 3.20 | 1.04 | 0.45 | 0.95 | 0.36 | 0.97 | 0.91 | 1.15 | 0.28 | 1.99 | 4.93 | 2.05 | 0.76 | 1.60 | 0.86 | 0.42 | 1.50 | 0.18 | 2.09 | 0.06 | 0.15 |
| 41~50 | 0.68 | 0.34 | 3.14 | 1.17 | 0.55 | 1.00 | 0.50 | 0.86 | 1.11 | 1.55 | 0.23 | 1.44 | 4.67 | 2.76 | 0.81 | 1.84 | 0.89 | 0.53 | 1.86 | 0.14 | 2.90 | 0.13 | 0.20 |
| 51~60 | 1.14 | 0.59 | 4.74 | 1.73 | 0.96 | 1.93 | 0.80 | 1.46 | 1.91 | 1.80 | 0.80 | 2.62 | 7.49 | 4.42 | 1.55 | 2.85 | 1.37 | 1.21 | 2.48 | 0.50 | 4.41 | 0.21 | 0.46 |
| ≥61 | 1.48 | 1.19 | 7.79 | 2.38 | 1.60 | 3.49 | 2.01 | 1.19 | 1.60 | 1.60 | 0.86 | 3.81 | 9.39 | 4.88 | 2.42 | 4.59 | 2.09 | 0.86 | 2.95 | 0.49 | 4.06 | 0.25 | 1.15 |
| 合计 | 1.07 | 0.59 | 4.05 | 1.40 | 0.71 | 1.38 | 0.64 | 1.06 | 1.35 | 1.56 | 0.42 | 2.15 | 5.89 | 2.97 | 1.08 | 2.27 | 1.18 | 0.72 | 1.96 | 0.26 | 2.98 | 0.15 | 0.31 |

在本研究中,发现 HPV 亚型的单一感染占 70.84%,而在各个年龄分组中,单一感染的阳性率明显高于双重感染和多重感染。这与谢杰施等^[13]于 2022 年在首都医科大学附属北京妇产医院研究的 2 万多例患者中的 HPV 感染类型结果一致。有研究证明^[14],高危型别的 HPV 多重感染,更容易导致女性宫颈上皮细胞的改变。本研究的多重感染中,高危型多重感染和高低混合感染者达 98.95%,应引起临床的高度关注。

本研究中,本地区 HPV 阳性率前 3 位的高危型是 HPV52、HPV16、HPV53,前 3 位低危型是 HPV81、HPV43、HPV42,这与彭书生等^[12]2015 年至 2017 年统计的数据一致。说明 2015 年以来,本区域 HPV 感染的主要型别及阳性率并无变化。尽管 HPV81 属于低危型别,但检出率仅次于 HPV52 和 HPV16,为 2.98%,高居第三位。低危型 HPV 感染可引起生殖器疣、复发性呼吸道乳头状瘤病等良性病变^[4],因此应引起充分的重视。

本研究中,各年龄组 HPV 总阳性率呈现两个高峰,呈“双峰状”分布,≤20 岁女性 HPV 阳性率高达 36.74%,≥61 岁女性阳性率高达 34.62%。提示这两个年龄段的女性 HPV 感染高发。≤20 岁女性 HPV 阳性率最高可能与以下因素有关:目前青春期女性性生活年龄小,自我保护意识较薄弱,可能有多个性伴侣且生殖道系统发育不成熟,较易感染 HPV^[15];≤20 岁女性主动就医者少,故入组人数相对较少,可能导致结果偏倚。≤20 岁女性 HPV 阳性率较高的高危型别为 HPV16、HPV52 和 HPV51,而我国宫颈癌最常见的高危型别就包括 HPV16(59.5%)及 HPV52(6.5%)^[16],应尽早预防。目前 HPV 疫苗并不包含所有高危型别,国内四价(HPV 6/11/16/18)和九价(HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) HPV 疫苗均没有覆盖到 HPV51、HPV59 型^[17],所以疫苗接种后仍需接受筛查,这也提醒相关部门应重视对青春期女性 HPV 知识普及并研发针对其他高危型别的宫颈癌疫苗,以做到全面覆盖 HPV 易感亚型。而 60 岁以上女性可能与绝经后雌激素下降、阴道皱襞消失、自身清除病毒能力降低等原因关系密切^[7]。

综上所述,本地区 2019 至 2022 年女性 HPV 的阳性率有上升趋势,以单一感染为主,多重感染以高危感染及高低危混合感染为主。≤20 岁和 ≥61 岁是 HPV 感染高发人群,应加强健康教育宣传,以减少 HPV 感染和宫颈癌的发生。

参考文献

- [1] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会,中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会,中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会,等.人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识(2022)[J].中华医学杂志,2023,103(16):1184-1195.
- [2] 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.
- [3] 马惠萍,焦翔,赵艳花,等.山东省滕州地区人乳头瘤病毒筛查及基因型分析[J].中华临床感染病志,2021,14(3):203-207.
- [4] 胡尚英,乔友林.2017 年 WHO HPV 疫苗立场文件的解读[J].中华预防医学志,2018,52(5):464-468.
- [5] 叶金海,韦启鹏,尹小芳,等.襄阳地区女性 HPV 感染现状与年龄的相关性分析[J].中国妇幼保健,2017,32(10):2068-2070.
- [6] 闫玉芬,李乐乐,邓梓雯,等.2015-2019 年青岛市女性人乳头瘤病毒感染及基因型分布特点[J].中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(4):424-428.
- [7] 王中安,郭清江,乔林爽,等.蚌埠地区 3408 例女性宫颈 HPV 感染状况及基因亚型分布[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):157-160.
- [8] Xiang F, Guan Q, Liu X, et al. Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China[J]. J Clin Lab Anal, 2018,32(8):e22581.
- [9] 李霞,何跃东.成都地区 HPV 感染情况分析[J].四川医学,2018,39(4):435-437.
- [10] 赵小红,牟虹.10226 例女性人乳头瘤病毒基因筛查结果分析[J].现代医药卫生,2021,37(3):462-465.
- [11] 霍兆群,吴晓辉,李嘉燕,等.2015-2017 年重庆地区感染 HPV 各基因型及分布特点[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):74-79.
- [12] 彭书生,王科,袁永强.重庆市永川区 HPV 感染情况回顾性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(16):1925-1928.
- [13] 谢杰施,乔晨,陈怡菲,等.26189 例女性宫颈 HPV 基因分型及感染特征分析[J].标记免疫分析与临床,2022,29(7):1112-1117+1153.
- [14] Li Y, Wang H, Zhang Y, et al. Correlation between multi-type human papillomavirus infections and viral loads and the cervical pathological grade[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2021, 152(1):96-102.
- [15] 赵琪,潘杰,朱菊平,等.上海地区宫颈细胞学正常女性人乳头瘤病毒型别分布及影响因素分析[J].中华健康管理学杂志,2017,11(6):504-509.
- [16] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in China [EB/OL]. [2021-10-22]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHN.pdf? t=1678773276663>.
- [17] Lin Y, Lin Z, He F, et al. HPV vaccination intent and willingness to pay for 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines: A study of adult women aged 27-45 years in China[J]. Vaccine, 2020, 38(14):3021-3030.

龈沟液中MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值对PI患者早期种植牙失败风险及模型区分度的影响

杨春山^{1*} 郑佳² 查建鑫³ 徐巍⁴ 张岳乔¹ 孟琪¹

[摘要] 目的 探讨龈沟液中MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值对PI患者早期种植牙失败风险及模型区分度的影响。方法 选取2021年2月至2023年3月于唐山职业技术学院附属医院治疗的215例PI患者为研究对象,根据PI患者早期种植牙失败的情况,将患者分为失败组45例和成功组170例。比较两组种植牙参数、龈沟液MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值。采用多因素Logistic回归模型筛选PI患者早期种植牙失败危险因素,构建预测模型,借助ROC曲线评估所建模型预测能力。结果 失败组龈沟液中MMP-9、sST2及RANKL/OPG水平均显著高于成功组,差异有统计学意义($P<0.05$)。MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值升高是PI患者早期种植牙失败的危险因素,回归系数 β 显著($P<0.001$),OR值显示,MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值升高会增加PI患者早期种植牙失败的风险,各OR值均具有95%置信区间。基于龈沟液中MMP-9、sST2水平及RANKL/OPG比值构建的PI患者早期种植牙失败风险预测模型,经ROC曲线分析显示,AUC为0.859,95%置信区间0.789~0.923,敏感度94.26%,特异度91.28%。结论 龈沟液MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值可作为PI患者早期种植牙失败风险的有效预测指标。

[关键词] 龈沟液; MMP-9; sST2; RANKL/OPG; PI; 早期种植牙

Effects of MMP-9, sST2 and RANKL / OPG ratio in gingival crevicular fluid on the risk of early implant failure and model discrimination in PI patients

YANG Chunshan^{1*}, ZHENG Jia², ZHA Jianxin³, XU Wei⁴, ZHANG Yueqiao¹, MENG Qi¹

(1. Department of Dental Implantology, 3. Department of Periodontology, 4. Department of Prosthodontics, the Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Medicine, Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of MMP-9, sST2 and RANKL/OPG ratio in gingival crevicular fluid on the risk of early implant failure and model discrimination in PI patients. **Methods** A total of 215 patients with periimplantitis (PI) who received treatment at the Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College from February 2021 to March 2023 were selected as the research subjects. Based on the outcomes of early dental implantation in PI patients, the patients were divided into a failure group (45 cases) and a success group (170 cases). Dental implant parameters, gingival crevicular fluid MMP-9, sST2, and RANKL/OPG ratio were compared between the two groups. Multivariate logistic regression model was used to screen the risk factors for early implant failure in PI patients, and a prediction model was constructed. The predictive accuracy of the model was assessed using a ROC curve. **Results** The levels of MMP-9, sST2, and RANKL/OPG in gingival crevicular fluid in the failure group were significantly higher than those in the success group ($P<0.05$). The increase in MMP-9, sST2, and RANKL/OPG ratio is a risk factor for

基金项目:河北省医学科学研究课题计划资助(20211448)

作者单位:1.唐山职业技术学院附属医院口腔种植科,河北,唐山 063000

2.唐山职业技术学院医学系,河北,唐山 063000

3.唐山职业技术学院附属医院牙周病科,河北,唐山 063000

4.唐山职业技术学院附属医院口腔修复科,河北,唐山 063000

*通信作者:杨春山, E-mail: yangchunshan22302@126.com

early implant failure in PI patients, and the regression coefficient β is significant ($P < 0.001$). The OR value shows that an increase of MMP-9, sST2, and RANKL/OPG ratio raises the risk of early implant failure in PI patients, and the OR values have 95% confidence intervals. A risk prediction model for early implant failure in PI patients was constructed based on MMP-9, sST2 levels, and RANKL/OPG ratio in gingival crevicular fluid. The ROC curve analysis showed that an AUC was 0.859, the 95% confidence interval was 0.789~0.923, a sensitivity of 94.26%, and a specificity of 91.28%. **Conclusion** MMP-9, sST2, and the RANKL/OPG ratio in gingival crevicular fluid can serve as effective predictors of the risk of early implant failure in PI patients.

[KEY WORDS] Gingival crevicular fluid; MMP-9; sST2; RANKL/OPG; PI; Early dental implant

种植牙是牙列缺损修复的主要手段,牙周炎(Periodontitis, PI)患者因牙周组织病理改变易导致种植牙失败率显著升高^[1]。研究表明^[2],早期识别PI患者种植牙失败相关风险标志物,对改善PI患者种植牙预后具有重要意义。龈沟液作为反映种植体周微环境的重要介质,含有多种与种植体周组织生理、病理状态相关的生物活性物质、细胞因子及炎性介质等成分。其中,基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)通过介导胶原降解与炎症反应参与种植体周组织破坏^[3];可溶性肿瘤抑制因子2(Soluble tumor suppressor 2, sST2)作为IL-33信号通路拮抗剂,在PI慢性炎症微环境中调控免疫应答,可影响骨结合稳定性^[4];核因子- κ B受体活化因子配体(Nuclear factor- κ B receptor activator ligand, RANKL)属肿瘤坏死因子超家族成员,骨保护素(Bone receptor osteoprotegerin, OPG)是RANKL可溶性诱饵受体,RANKL与OPG比值失衡时:若RANKL相对表达升高,破骨细胞活性增强,牙槽骨吸收加速;若RANKL相对降低,破骨细胞活性受抑,利于牙槽骨稳定^[5]。对此,本研究旨在探讨龈沟液中MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值对PI患者早期种植牙失败风险及模型区分度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年2月至2023年3月于唐山职业技术学院附属医院治疗的215例PI患者为研究对象。根据患者早期种植牙结果,分为失败组45例(术后1年内种植牙松动、脱落或需重新手术)和成功组170例(种植体稳定、无并发症)^[6]。纳入标准:①符合2019年PI诊断标准^[7];②至少一颗种植牙>3个月,无严重骨缺损或畸形;③全身健康,无严重系统性疾病;④基线数据完整;⑤未用影响种植体愈合或炎症治疗。排除标准:①妊娠期或哺

乳期;②精神类疾病;③未经治疗的活动性牙周炎或其他严重口腔感染;④近3个月颌面部外伤或手术;⑤对研究试剂或材料过敏。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患者及家属知晓并同意本研究。见表1。

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

| 资料 | 失败组 ($n=45$) | 成功组 ($n=170$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|--------------|-------------|
| 年龄(岁) | 52.45±8.26 | 51.94±8.13 | 0.372 | 0.709 |
| 性别 | | | 0.097 | 0.754 |
| | 男 | 20(44.44) | 80(47.06) | |
| | 女 | 25(55.56) | 90(52.94) | |
| BMI(kg/m^2) | 23.56±2.34 | 22.89±2.11 | 1.850 | 0.065 |
| 既往病史 | | | | |
| | 糖尿病史 | 8(17.78) | 20(11.76) | 1.135 0.286 |
| | 高血压史 | 10(22.22) | 30(17.65) | 0.491 0.483 |
| | 冠心病史 | 5(11.11) | 15(8.82) | 0.220 0.638 |
| 吸烟史 | 15(33.33) | 40(23.53) | 1.796 | 0.180 |
| 饮酒史 | 12(26.67) | 35(20.59) | 0.769 | 0.380 |

1.2 方法

1.2.1 种植体参数采集

收集研究对象种植前牙周袋深度、牙龈出血指数、牙齿松动度、埋植方式、种植体长度、种植体直径、咬合力度是否大、种植牙愈合期是否再次损伤、种植体设计是否不当。其中,牙周袋深度以牙周探针测量多位点(颊、舌侧近远中及中央)确定;牙龈出血指数按出血情况分级:0~4级,从健康无出血到重炎自发出血或溃疡^[6]。牙齿松动度按摇动幅度分为I~III度,从小于1 mm颊舌或近远中松动到大于2 mm三向松动^[8];后牙区>400 N、前牙区>150 N表示咬合力度大^[8]。

1.2.2 龈沟液检测

采用滤纸条法收集龈沟液,插入种植体周围龈沟3 s后取出,置于离心管中,在4℃、3 000 rpm下离心10分钟(离心半径8 cm),取上清液测定MMP-9、sST2、RANKL、OPG水平,并计算RANKL/OPG比值。试剂盒均购自点亮生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归模型筛选 PI 患者早期种植牙失败危险因素。使用 ROC 曲线评估所建模型预测能力,AUC 大于 0.7 被视为模型区分度良好。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组种植牙情况比较

失败组与成功组种植牙前牙周袋深度、牙龈出血指数、牙齿松动度、埋植方式、种植体长度、种植体直径、咬合力度、种植牙愈合期是否损伤以及种植体设计是否不当等情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组种植牙情况比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

| 资料 | 失败组 (n=45) | 成功组 (n=170) | χ^2/t 值 | P 值 |
|---------------|---------------|----------------|--------------|-------|
| 种植牙前牙周袋深度(mm) | 4.22±1.10 | 3.95±1.02 | 1.553 | 0.121 |
| 牙龈出血指数(级) | 2.04±0.89 | 1.96±0.81 | 0.576 | 0.564 |
| 牙齿松动度(度) | 1.82±0.63 | 1.67±0.56 | 1.555 | 0.121 |
| 埋植方式 | | | | |
| 潜入式 | 20(44.44) | 60(35.29) | 1.275 | 0.258 |
| 非潜入式 | 25(55.56) | 110(64.71) | | |
| 种植体长度(mm) | 10.23±1.56 | 10.56±1.74 | 1.154 | 0.249 |
| 种植体直径(mm) | 4.22±0.89 | 4.53±0.96 | 1.954 | 0.051 |
| 咬合力度大 | | | | |
| 是 | 12(26.67) | 30(17.65) | 1.841 | 0.174 |
| 否 | 33(73.33) | 140(82.35) | | |
| 种植牙愈合期是否损伤 | | | | |
| 是 | 8(17.78) | 15(8.82) | 2.986 | 0.083 |
| 否 | 37(82.22) | 155(91.18) | | |
| 种植体设计是否不当 | | | | |
| 是 | 5(11.11) | 10(5.88) | 1.498 | 0.220 |
| 否 | 40(88.89) | 160(94.12) | | |

2.2 两组龈沟液 MMP-9、sST2 及 RANKL/OPG 比值比较

失败组龈沟液中 MMP-9、sST2 及 RANKL/OPG 水平均显著高于成功组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 PI 患者早期种植牙失败的危险因素分析

MMP-9、sST2 及 RANKL/OPG 比值升高均为 PI 患者早期种植牙失败的危险因素,其回归系数

表 3 两组龈沟液 MMP-9、sST2 及 RANKL/OPG 比值比较

| 组别 | n | MMP-9(ng/mL) | sST2(pg/mL) | RANKL/OPG |
|-----|-----|--------------|-------------|-----------|
| 失败组 | 45 | 3.56±1.17 | 45.77±5.62 | 3.00±0.80 |
| 成功组 | 170 | 2.10±0.68 | 30.45±4.33 | 1.43±0.32 |
| t 值 | | 10.804 | 19.754 | 20.270 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

β 值均显著不为 0 ($P < 0.001$), 对应 OR 值表明, MMP-9、sST2 及 RANKL/OPG 比值升高会增加种植牙失败风险,且各自有相应的 95% 置信区间。见表 4。

2.4 PI 患者早期种植牙失败预测模型的区分度分析

构建基于龈沟液 MMP-9、sST2 及 RANKL/OPG 比值预测模型,ROC 曲线分析结果显示,该模型 AUC 为 0.859,95% 置信区间为 0.789~0.923, 敏感度为 94.26%, 特异度为 91.28%。见图 1。

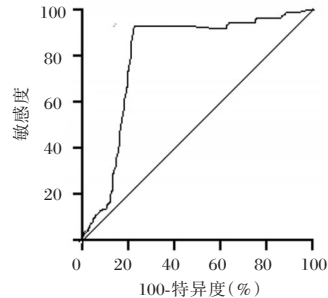


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

以往研究^[9]多聚焦 PI 患者年龄、性别、全身健康状况、种植体参数及传统牙周指标对种植牙预后的影响,但早期失败预测存在局限。本次研究结果显示,失败组与成功组种植牙前牙周袋深度、牙龈出血指数、牙齿松动度、埋植方式、种植体长度、种植体直径、咬合力度、种植牙愈合期是否损伤以及种植体设计是否不当等情况比较差异无统计学意义。笔者认为原因在于,种植手术严格遵循标准化流程,医生操作规范且种植体适配,同时患者术后咬合负荷控制得当,愈合期未出现意外损伤,避免了相关差异的产生。

表 4 Logistic 回归模型筛选 PI 患者早期种植牙失败的危险因素

| 指标 | 赋值 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|-----------|--------------------------------|-----------|-------|--------|-------|-------------|--------|
| MMP-9 | <2.10 ng/mL=0, ≥2.10 ng/mL=1 | 0.456 | 0.123 | 13.987 | 1.578 | 1.234~1.997 | <0.001 |
| sST2 | <30.45 pg/mL=0, ≥30.45 pg/mL=1 | 0.389 | 0.098 | 15.459 | 1.475 | 1.210~1.798 | <0.001 |
| RANKL/OPG | <1.43=0, ≥1.43=1 | 0.423 | 0.102 | 17.012 | 1.526 | 1.247~1.873 | <0.001 |

近年,龈沟液生物标志物因能直观反映种植体周围微环境变化成为研究热点,或可为早期预测种植牙失败提供新途径。MMP-9能特异性降解IV、V型胶原蛋白等细胞外基质,参与组织重塑^[10]。炎症环境下sST2表达水平上升,可反映炎症状态和组织病理变化^[11]。RANKL/OPG比值失衡,特别是RANKL升高或OPG降低,会增强破骨细胞活性,导致骨质吸收增加^[12-13]。本文多因素Logistic回归分析结果显示,MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值升高均为PI患者早期种植牙失败的危险因素,提示三者水平异常升高可能与PI患者早期种植牙失败发生存在一定关联。分析原因:①种植牙失败常伴随持续炎症刺激,炎症介质促使牙周膜细胞、成纤维细胞等分泌大量MMP-9。同时,在种植体周围的炎症环境中,炎症因子等刺激物激活MMP-9基因转录与蛋白合成过程,导致龈沟液中MMP-9水平升高。sST2是一种炎症标志物,炎症加剧时,受损组织细胞和种植体周围炎症诱导的免疫细胞活化与细胞因子分泌,都会推动sST2高表达。②种植牙失败常伴周围组织破坏,MMP-9高表达可加速细胞外基质降解,破坏牙周支持结构,形成炎症恶性循环。RANKL/OPG比值失衡致使骨质吸收增加,失败组破骨细胞活性增强,RANKL相对升高或OPG相对降低,两者比值升高。③微生物感染是种植牙失败关键因素,细菌及其产物刺激宿主细胞引发炎症,诱导MMP-9表达。微生物感染还可通过免疫反应促进sST2分泌,间接影响骨代谢,改变RANKL/OPG平衡,导致骨质吸收增加。

本研究构建的基于MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值的预测模型,其ROC曲线下AUC达0.859(95%CI:0.789~0.923),敏感度为94.26%,特异度为91.28%,表明该模型对PI患者早期种植牙失败风险具有良好的区分和预测能力。与既往研究相比^[14-15],本研究创新性体现在:①联合MMP-9、sST2及RANKL/OPG指标,从细胞外基质降解、炎症免疫调节、骨代谢平衡多维度综合评估风险,克服单一指标局限;②评估模型区分度佳,AUC值高,敏感度与特异度突出,临床实用性强,利于医生依结果分层管理,制定个性化治疗策略;③通过多因素分析明确三者的独立危险因素地位,并深入探讨其作用机制,为后续研究及治疗靶点开发奠定了理论基础。

综上,龈沟液MMP-9、sST2及RANKL/OPG比值可作为PI患者早期种植牙失败风险的有效预测指标。基于上述指标构建的预测模型具有良好的区分度,能较为准确识别早期种植牙失败高危患者。

参考文献

- [1] 吕敏敏,黄莹,于兰,等.口腔种植体周围炎患者血清干扰素调节因子4,可溶性致癌抑制因子2检测的临床意义[J].检验医学,2024,39(8):723-727.
- [2] 王桃,吴燕,肖茂萍.种植体周围炎患者早期种植牙失败风险的列线图预测模型构建[J].四川医学,2023,44(5):529-535.
- [3] 韦雨杏,董皓,韦惠平,等.种植体周围炎炎症组织差异表达基因的筛选及验证[J].中国组织工程研究,2023,27(30):4844-4849.
- [4] 谢宝强,孙田力.慢性牙周炎龈下菌群与龈沟液炎症因子及种植修复后种植体周围骨吸收的关系[J].川北医学院学报,2023,38(9):1268-1271.
- [5] 丛锴锴,颜兴,李菁,等.吸烟对种植体周围炎患者龈下菌群、龈沟液炎症因子和RANKL/OPG的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(5):850-854.
- [6] 胡敏,刘昌奎,孔繁军,等.中华口腔医学杂志2019口腔种植学术研讨会——并发症及风险防控会议纪要[J].中华口腔医学杂志,2020,55(2):111-114.
- [7] 谷建琦,李娟,康壮飞.种植体修复前失败的原因分析[J].现代口腔医学杂志,2019,33(4):246-248.
- [8] Ghodke PS, Hegde R, Ansari W, et al. A Study to Evaluate the Efficacy of an 810-nm Diode Laser in the Maintenance of Dental Implants: A Peri-Implant Sulcular Fluid Analysis[J]. J Oral Implantol, 2020, 46(4):381-388.
- [9] 王慧丽,谢冰,魏育红.龈沟液中胸腺基质淋巴细胞生成素和白细胞介素-1 β 水平与义齿种植体周围炎的相关性[J].新乡医学院学报,2022,39(6):557-561.
- [10] 谢雪梅,张佳园,张野,等.龈沟液中sICAM-1、IL-1 β 和HIF-1 α 水平与义齿种植修复并发种植体周围炎的关系[J].上海口腔医学,2023,32(1):47-51.
- [11] [1]赵辉,柴治国,张铁,等.龈沟液CRP、IL-17、RANKL与种植体周围炎患者牙周临床指标的相关性分析及其联合检测对治疗后预后的评估价值[J].现代生物医学进展,2022,22(18):3558-3562.
- [12] 黄枚钰,沈玉凤,姜丹丹,等.穿龈轮廓与骨水平种植体周围炎的相关性研究[J].口腔医学研究,2022,38(11):1042-1046.
- [13] Llopis-Grimalt MA, Munar-Bestard M, Ramis-Munar G, et al. Nanostructured Implant-Tissue Interface Assessment Using a Three-Dimensional Gingival Tissue Equivalent[J]. ACS Omega, 2024, 9(28):30534-30543.
- [14] Maleki Dizaj S, Shokrgozar H, Yazdani J, et al. Antibacterial Effects of Curcumin Nanocrystals against Porphyromonas gingivalis Isolated from Patients with Implant Failure[J]. Clin Pract, 2022, 12(5):809-817.
- [15] Ko HH, Chou CH, Cheng SJ. The dental implant survival rate in 18 patients with post-operation revolutionary jaw reconstruction using free fibular flap, dental implants, and overdentures[J]. J Dent Sci, 2024, 19(3):1819-1826.

DIABLO对妊娠期糖尿病胎盘功能不全的作用及机制探讨

钗丽干^{1*} 贾剑超² 哈斯图雅³ 汪锋¹ 张帆¹

[摘要] 目的 探讨低等电点细胞凋亡抑制蛋白直接结合蛋白(DIABLO)对妊娠期糖尿病(GDM)胎盘功能不全的作用及机制。方法 选取2021年1月1日至2023年12月31日于内蒙古自治区人民医院住院分娩的妊娠期糖尿病孕妇为妊糖组($n=51$),另选取同期糖耐量正常孕妇为对照组($n=51$)。比较两组孕妇胎盘组织凋亡相关因子表达量、DIABLO的定位、胎盘功能,并采用皮尔逊(Pearson)相关性分析DIABLO与GDM孕妇产前收缩/舒张比(UtA-S/D)、胎盘血管指数(VI)、游离雌三醇(FE_3)、人胎盘泌乳素(hPL)的相关性。结果 妊糖组DIABLO、caspase1、caspase3 mRNA表达量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。妊糖组胎盘组织中DIABLO的阳性表达率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。妊糖组UtA-S/D、hPL均高于对照组,VI、 FE_3 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,DIABLO mRNA表达量与UtA-S/D、hPL呈正相关,与VI、 FE_3 呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 DIABLO与胎盘功能不全有一定的相关性,在评估妊娠期糖尿病孕妇胎盘功能具有较高的应用价值。

[关键词] 妊娠期糖尿病;低等电点细胞凋亡抑制蛋白直接结合蛋白;细胞凋亡;胎盘功能

Investigation of the effects and mechanisms of DIABLO on placental dysfunction in gestational diabetes mellitus

CHAI Liqian^{1*}, JIA Jianchao², HASI Tuyu³, WANG Feng¹, ZHANG Fan¹

(1. Department of Pathology, 2. Clinical Medical Research Center, 3. Obstetrics and Gynecology Department of Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Mongolia Autonomous Region, China, 010017)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect and mechanism of direct inhibitor of apoptosis protein-binding protein with low pI (DIABLO) on placental dysfunction in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 51 pregnant women with GDM who delivered at Inner Mongolia People's Hospital from January 1, 2021 to December 31, 2023 were selected as the pregnancy glucose group. Additionally, 51 pregnant women with normal glucose tolerance during the same period were chosen as the control group. The expression levels of apoptosis-related factors, the localization of DIABLO and placental function were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between DIABLO and uterine artery systolic/diastolic ratio (UtA-S/D), placental vascular index (VI), free estriol (FE_3) and human placental prolactin (hPL) in patients with GDM. **Results** The pregnancy glucose group had significantly higher mRNA expression levels of DIABLO, caspase1, and caspase3 than the control group ($P<0.05$). The positive expression rate of DIABLO in the placenta of the GDM group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The UtA-S/D and hPL levels in the GDM group were higher than those in the control group, while the VI and FE_3 levels were lower than those in the control group, and the differences

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08163)

作者单位:1. 内蒙古自治区人民医院病理科,内蒙古自治区,呼和浩特 010017

2. 内蒙古自治区人民医院临床医学研究中心,内蒙古自治区,呼和浩特 010017

3. 内蒙古自治区人民医院妇产科,内蒙古自治区,呼和浩特 010017

*通信作者:钗丽干, E-mail: nmglg3114@126.com

were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of *DIABLO* mRNA was positively correlated with UtA-S/D and hPL, and negatively correlated with VI and FE3, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** There is a correlation between *DIABLO* and placental insufficiency, making *DIABLO* highly valuable in evaluating placental function in pregnant women with gestational diabetes mellitus.

[KEY WORDS] Gestational diabetes mellitus; Direct inhibitor of apoptosis protein-binding protein with low pI; Apoptosis of cells; Placental function

妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 传统上是指仅在妊娠期间发作或首次出现任何程度葡萄糖耐量异常的糖代谢紊乱病症,多数患者在分娩后血糖可恢复正常^[1]。胎盘是将母体营养转运至胎儿的重要器官,孕妇宫内高血糖环境不仅会扰乱胎儿的葡萄糖代谢稳态,还会导致胎盘出现纤维蛋白样坏死、绒毛栓塞等病理性改变,严重影响胎盘的正常发育和功能^[2]。低等电点细胞凋亡抑制蛋白直接结合蛋白 (Direct Inhibitor of Apoptosis Protein-Binding Protein With Low pI, *DIABLO*) 也被称为第二线粒体来源的半胱氨酸蛋白酶激活蛋白 (Second Mitochondria-derived Activator of caspase, Smac), 在正常生理条件下存在于线粒体膜间隙中,在细胞程序性死亡中起关键作用^[3]。陈爽直等^[4] 研究报道,在糖尿病状态下,机体出现糖脂代谢紊乱时,炎症反应和氧化应激增强,活性氧过度积累,线粒体稳态会进一步出现遭到破坏,这会影响能量供应,还会促进多种细胞凋亡。本研究通过分析 GDM 孕妇胎盘组织中高血糖诱导的 *DIABLO* 表达与胎盘功能的相关性,阐述其对 GDM 孕妇胎盘功能不全的调控作用,为临床干预 GDM 孕妇胎盘功能不全提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日于内蒙古自治区人民医院住院分娩的 GDM 孕妇为妊糖组 ($n=51$),另选取同期糖耐量正常孕妇为对照组 ($n=51$)。妊糖组年龄范围为 26~35 岁,平均 (29.58 ± 3.62) 岁,初产妇:经产妇=35:16,妊娠结局出现胎儿早产 3 例,胎儿死亡 1 例,胎儿生长受限 2 例,孕前身体质量指数 (Body Mass Index, BMI) 18~24 kg/m^2 ,平均 (20.79 ± 1.21) kg/m^2 ,胎盘分级 II 级:III 级=9:42,羊水量范围 401~552 mL,平均 (483.46 ± 34.72) mL。对照组年龄范围为 26~34 岁,平均 (30.12 ± 3.97) 岁,初产妇:经产妇=37:14,妊娠

结局出现胎儿早产 1 例,胎儿死亡 0 例,胎儿生长受限 0 例,孕前 BMI 18~23 kg/m^2 ,平均 (20.53 ± 1.04) kg/m^2 ,胎盘分级 II 级:III 级=12:39,羊水量范围 407~556 mL,平均 (479.42 ± 32.56) mL。两组孕妇一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

纳入标准:①符合 2020 年美国糖尿病学会所制定的 GDM 相关诊断标准^[5];②单胎妊娠。排除标准:①合并慢性乙型肝炎等慢性疾病;②肥胖、2 型糖尿病;③伴有其他妊娠期合并症;④伴有明显的精神异常;⑤合并胎盘肿瘤、胎盘植入。本研究已获得内蒙古自治区人民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 胎盘组织凋亡相关因子表达量

在两组孕妇产后,避开坏死、钙化等异常区域,收集 0.5 $\text{cm}\times 0.5 \text{cm}\times 0.5 \text{cm}$ 的胎盘组织,使用生理盐水轻轻冲洗后,立即投入液氮罐中速冻,随后存入 -80°C 冰箱,1 周内进行检测,检测前加入少量液氮将组织研磨成粉末,使用 Trizol RNA 纯化试剂盒 (货号:12183555,赛默飞世尔科技公司) 提取分离出总 RNA,选取完整度较高的 RNA 反转录为 cDNA (试剂盒货号:RR037Q,北京宝日医生物技术有限公司),通过实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应来定量扩增的 cDNA 浓度,并用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 公式计算 *DIABLO*、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (caspase) 1、caspase3 的相对表达量。以 β -actin 为内参, β -actin 引物正向序列:5'-GACCGTAG-GATCGAACTGATTCTCGTG-3',反向序列:5'-TGACCGTGACATAACTACC GACCTC-3';*DIABLO* 引物正向序列为 5'-CTGCGATTTCGACCTA-ATAGGATTG-3',反向引物序列:5'-GTGAGT-CAGTTACGTCGGACTTAT-3';*caspase1* 引物正向序列为 5'-GAGCA TTCGTTTCAGCCGTGGG-3',反向序列:5'-GCCCGAGATTGCAGGTGC-3';*caspase3* 引物正向序列为 5'-CATACTGGCTAGC-GTAGACT-3',反向序列:5'-GTGGCAGATAGC-

GATCG TGA-3'。DIABLO、caspase1、caspase3、β-actin引物均由南京金斯瑞生物科技公司合成。

1.2.2 DIABLO免疫组化表达

在两组孕妇产后,避开异常区域,采集1 cm×1 cm×0.2 cm的胎盘组织,用磷酸盐缓冲液冲洗干净,用10%多聚甲醛固定,乙醇脱水处理,石蜡包埋切片,脱蜡水化,经抗原修复,使用二胺基联苯胺染色,封片,在光镜下观察,如视野中出现棕黄色颗粒沉淀即为DIABLO阳性表达。

1.2.3 胎盘功能相关指标检测

于两组孕妇分娩前,使用LOGIQ He Standard彩色多普勒超声诊断仪(通用电气医疗系统有限公司)对胎盘进行整体超声评估,并获取子宫动脉收缩/舒张比(Uterine Artery Systolic/Diastolic ratio, UtA-S/D)、胎盘血管指数(Vascularization Index, VI)。于两组孕妇分娩前,采集外周静脉血5 mL,凝血处理后,立即放入提前预冷至4℃的离心机中离心,离心条件为:离心半径100 mm、转速3 000 r/min、离心5 min,第一次离心结束后加入5%的碘基水杨酸混合均匀,静置15 min后,设置同样离心参数再次离心取上清液,应用放射免疫法测定游离雌三醇(Free Estriol, FE₃)、人胎盘泌乳素(Human Placental Lactogen, hPL)水平。

1.3 统计学方法

本次研究所得数据运用SPSS 21.00软件进行分析,满足正态性和方差齐性的计量资料采用t检验,以($\bar{x} \pm s$)描述;计数资料采用 χ^2 检验,以n(%)描述;DIABLO与GDM孕妇UtA-S/D、VI、FE₃、hPL的相关性采用皮尔逊(Pearson)相关性分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇胎盘组织凋亡相关因子表达量比较

妊娠组孕妇胎盘组织中DIABLO、caspase1、

caspase3 mRNA表达量均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组孕妇胎盘组织凋亡相关因子表达量比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | DIABLO | caspase1 | caspase3 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|
| 妊娠组 | 51 | 3.97±0.81 | 3.84±0.69 | 0.76±0.09 |
| 对照组 | 51 | 1.66±0.42 | 1.03±0.27 | 0.32±0.04 |
| t值 | | 18.080 | 27.084 | 31.905 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 两组胎盘组织DIABLO免疫组化染色结果比较

妊娠组胎盘组织中DIABLO的阳性表达率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2、图1。

表2 两组胎盘组织DIABLO免疫组化染色结果比较 [n(%)]

| 组别 | n | DIABLO | |
|------------|----|-----------|-----------|
| | | 阳性 | 阴性 |
| 妊娠组 | 51 | 42(82.35) | 9(17.65) |
| 对照组 | 51 | 10(19.61) | 41(80.39) |
| χ^2 值 | | 40.17 | |
| P值 | | <0.001 | |

2.3 两组孕妇胎盘功能相关指标比较

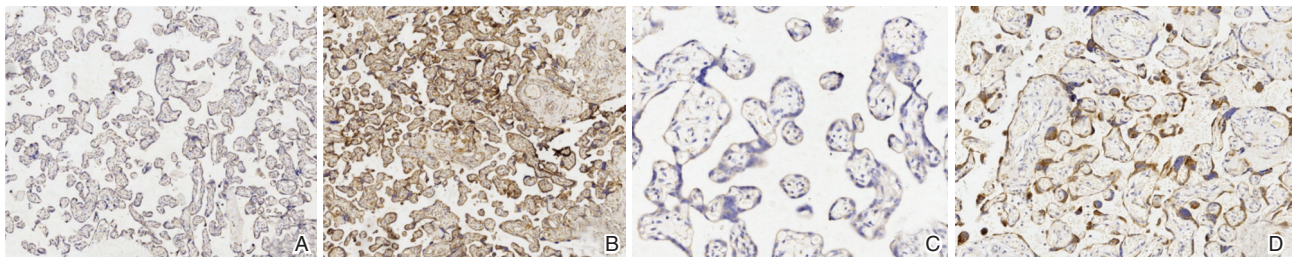
妊娠组孕妇胎盘功能相关指标中,UtA-S/D、hPL均高于对照组,VI、FE₃均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组孕妇胎盘功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | UtA-S/D | VI | FE ₃ (μg/L) | hPL(ng/L) |
|-----|----|-----------|------------|------------------------|------------|
| 妊娠组 | 51 | 1.96±0.41 | 14.23±2.75 | 89.43±10.17 | 15.26±3.91 |
| 对照组 | 51 | 1.74±0.39 | 18.67±2.09 | 112.72±15.56 | 11.48±3.67 |
| t值 | | 2.777 | 9.180 | 8.948 | 5.034 |
| P值 | | 0.007 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.4 DIABLO表达量与孕妇血清UtA、VI、FE₃、hPL的相关性

Pearson相关性分析结果显示,DIABLO mRNA表达量与孕妇血清UtA、hPL呈正相关($r=0.317$ 、 0.361 , $P<0.001$),与VI、FE₃呈负相关($r=-0.559$ 、 -0.598 , $P<0.001$)。



注:A:对照组孕妇滋养层细胞中DIABLO低表达(×50);B:妊娠组孕妇滋养层细胞中DIABLO高表达(×50);C:对照组孕妇滋养层细胞中DIABLO低表达(×200);D:妊娠组孕妇滋养层细胞中DIABLO高表达(×200)。

图1 两组胎盘组织DIABLO免疫组化染色结果比较

3 讨论

调查显示^[6], GDM 在全球范围内的发生率存在比较明显的差异, 各国发病率为 1%~14% 不等, 其中中国的发病率约为 1%~5%。值得注意的是, GDM 发病率的差异可能与胎盘的结构及代谢功能密切相关。正常的胎盘结构和功能可为胎儿从母体有效摄取葡萄糖提供保障, 这是子代结局良好的重要原因之一^[7]。然而, 高血糖状态可导致胎盘血管内皮功能障碍和滋养层细胞凋亡增加, 从而降低其对葡萄糖的转运效率。

本研究结果显示, 与对照组相比, GDM 组胎盘组织中 DIABLO 阳性表达率更高。当机体受到凋亡刺激时, DIABLO 从线粒体内释放出来, 通过与 IAP 结构域结合, 竞争性阻断 IAPs 与 caspases 的结合^[8], 从而解除对 caspase-9 的抑制。活化的 caspase-9 与被释放到胎盘细胞质中的细胞色素 c (Cytochrome c, Cyt c) 结合, 形成凋亡小体。作为上游启动因子, 它特异性识别并切割 procaspase-3 的天冬氨酸 175 (Aspartic acid 175, Asp175) 结合位点, 生成凋亡主要执行者 caspase-3。随后, caspase-3 介导胎盘细胞 DNA 片段化和多聚 ADP 核糖聚合酶 (Poly-ADP-Ribose Polymerase, PARP) 切割, 进而触发 caspases 依赖性凋亡信号级联反应, 导致胎盘细胞过度凋亡, 最终破坏胎盘结构^[9]。

本研究结果发现, 胎盘组织中的 *DIABLO* mRNA 表达量升高伴随着 UtA-S/D 和 hPL 的升高, 以及 VI 和 FE₃ 的降低。UtA-S/D 是评估胎盘功能的重要间接指标, 正常情况下, 胎盘血管会随着妊娠进展而逐渐增生, 子宫动脉阻力逐渐降低, 血流量相应增加。若 UtA-S/D 异常升高, 则提示胎盘存在血流灌注不足^[10]。VI 是胎盘功能的直接评估指标, 能直观反映胎盘内血管的分布和密度。在正常妊娠中, 胎盘血管会不断生成, 以适应胎儿生长需求^[11]。雌三醇是由胎儿-胎盘系统合成的一种类固醇激素, 在胎盘中转化为 FE₃, 并进入血液循环, 可用于评估胎盘功能及状态^[12]。hPL 是由胎盘合体滋养层细胞合成和分泌的一种肽类激素, 可通过加剧胰岛素抵抗、破坏血管生成等多重机制损伤胎盘功能^[13]。

高血糖环境可能导致线粒体电子传递链超负荷运转, 电子泄露增加, 与氧分子反应生成大量内源性活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS)^[14]。由于胎盘细胞中抗氧化酶缺失, 过量 ROS 可通过

脂质过氧化和蛋白质氧化反应, 破坏胎盘细胞线粒体内膜结构, 降低其膜电位, 并增加线粒体外膜通透性, 使线粒体间隙中的 DIABLO 被释放到胎盘细胞质中^[15]。DIABLO 的释放激活 caspase-3, 并与 ROS 协同放大凋亡信号。此外, caspase-3 能持续切割线粒体电子传递链复合物, 进一步增加 ROS 生成, 形成“ROS-线粒体损伤-DIABLO 释放-胎盘细胞凋亡-ROS”正反馈循环。这一过程不仅抑制胎盘血管内皮生长因子的表达, 减少胎盘血管新生, 增加阻力, 引发胎儿-胎盘-母体血液循环失衡, 还可导致合体滋养层细胞脱落, 破坏胎盘屏障完整性, 最终导致胎盘功能不全, 加剧母胎物质交换异常^[16]。

综上所述, DIABLO 与胎盘功能不全有一定的相关性, 在评估 GDM 孕妇胎盘功能具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(5): 763-793.
- [2] 胡殿鹏, 张举, 侯奕忻, 等. 木犀草素对妊娠糖尿病大鼠胎盘功能障碍的改善作用及机制 [J]. *中国药房*, 2024, 35(22): 2763-2768.
- [3] 赵俊杰, 赵晓琴. X 连锁凋亡抑制蛋白的功能及其在肿瘤中的作用 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(3): 321-327.
- [4] 陈爽直, 王希, 张骋, 等. 茶多酚通过线粒体质量控制改善衰老 2 型糖尿病模型大鼠肌肉衰减 [J]. *卫生研究*, 2024, 53(4): 540-546.
- [5] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [S]. *Diabetes Care*, 2020, 3(Suppl 1): S14-S31.
- [6] 李新雨, 刘倩楠, 赵岗, 等. 血清 PPAR γ 、miR-21 及 25(OH)D 在妊娠糖尿病患者中的表达及不良妊娠结局中的预测价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(1): 13-16.
- [7] 吴晓婧, 罗琼. 妊娠期糖尿病子代近远期健康影响及机制研究进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2024, 40(1): 9-14.
- [8] Morrish E, Brumatti G, Silke J. Future Therapeutic Directions for Smac-Mimetics [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 406.
- [9] Wang H, Zhu J, Jiang L, et al. Mechanism of Heshouwuyin inhibiting the Cyt c/Apaf-1/Caspase-9/Caspase-3 pathway in spermatogenic cell apoptosis [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 180.
- [10] 李欢, 胡兵, 车鹏飞, 等. 基于多模态超声对中孕期胎盘功能不全预测模型的建立 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2024, 32(8): 828-833.
- [11] 董迎辉, 武晓娜, 耿科蕾. 四维彩色多普勒超声联合孕晚期脐血流 S/D 值对胎儿生长受限的诊断价值 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2024, 35(2): 125-128+136.

化痰通络汤联合 rTMS 对 AIS 后吞咽障碍、炎症、神经功能的影响

崔艳超¹ 王艳² 孙文军^{3*}

[摘要] 目的 探讨化痰通络汤联合重复经颅磁刺激(rTMS)对缺血性脑卒中(AIS)后吞咽障碍、炎症及神经功能的影响。方法 纳入2022年1月至2024年1月北京中医药大学第三附属医院脑病科收治的114例AIS后吞咽障碍患者进行分析,依据治疗差异分为对照组($n=36$)、rTMS组($n=37$)以及联合组($n=41$)。对照组行常规吞咽康复训练,rTMS组基于对照组联用rTMS,联合组基于rTMS组联用化痰通络汤。比较三组疗效、不良反应,治疗前、治疗2w后标准吞咽功能评价表(SSA)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、吞咽障碍特异性生活质量量表(SWAL-QOL)评分,血清神经功能指标[血清神经元PAS结构域蛋白4(NPAS4)、脑源性神经生长因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)]以及炎症指标[白细胞介素(IL)-18、IL-13、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]。结果 总有效率比较,联合组>rTMS组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);较治疗前,三组治疗2w后的SWAL-QOL评分均升高,而SSA、NIHSS评分均降低,且联合组改善更优,差异有统计学意义($P<0.05$);较治疗前,三组治疗2w后的血清BDNF、IGF-1水平均升高,而NPAS4、IL-18、IL-13、hs-CRP水平均降低,且联合组改善更优,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗期间的不良反应情况比较,三组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 针对AIS后吞咽障碍患者应用化痰通络汤联合rTMS的治疗效果显著,可减轻机体炎症,促进神经功能改善。

[关键词] 化痰通络汤;重复经颅磁刺激;卒中;吞咽障碍;脑源性神经生长因子;神经元PAS结构域蛋白4

Effects of Huatan Tongluo Decoction combined with rTMS on dysphagia, inflammation and nerve function after AIS

CUI Yanchao¹, WANG Yan², SUN Wenjun^{3*}

(1. Emergency Department, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China, 100026; 2. Department of Acupuncture and moxibustion, Dali Bai Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dali, Yunnan, China, 671000; 3. Department of Encephalopathy, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China, 100026)

[ABSTRACT] **Objective** To study the impact of Huatan Tongluo Decoction with rTMS on dysphagia, inflammation, and nerve function post-AIS. **Methods** 114 AIS patients with swallowing disorders were enrolled from January 2022 to January 2024. They were divided into three groups: control ($n=36$), rTMS ($n=37$), and combined ($n=41$). The control group received standard swallowing rehabilitation, the rTMS group received rTMS in addition to the standard treatment, and the combined group received Huatan Tongluo Decoction along with rTMS. The efficacy, adverse reactions, SSA, NIHSS, SWAL-QOL, serum neurological function indicators [NPAS4, brain BDNF, IGF-1], and inflammatory indicators [IL-18, IL-13, hs-CRP] were compared before and after two weeks of treatment. **Results** The combined group had the highest total effective rate,

基金项目:北京自然科学基金(7222274);首发科研专项(首发2022-2-7035);中华中医药学会求实项目(2022-QNQSDEP-14);教育部工程研究中心培育项目(BZYYSY-2022-GCYJZXQX-09)

作者单位:1.北京中医药大学第三附属医院急诊科,北京100026

2.云南省大理白族自治州中医院针灸科,云南,大理671000

3.北京中医药大学第三附属医院脑病科,北京100026

*通信作者:孙文军, E-mail: cyc026@126.com

followed by the rTMS group and then the control group ($P<0.05$). After two weeks, all groups showed increased SWAL-QOL and decreased SSA and NIHSS scores, with the combined group showing greater improvement ($P<0.05$). Serum BDNF and IGF-1 levels increased, while NPAS4, IL-18, IL-13, and hs-CRP levels decreased in all groups, with the combined group showing the most significant improvement. No significant difference in adverse reactions was observed among the groups ($P>0.05$). **Conclusion** Huatan Tongluo Decoction combined with rTMS significantly improves dysphagia, inflammation, and nerve function in patients' post-ischemic stroke.

[KEY WORDS] Huatan Tongluo Decoction; Repeated transcranial magnetic stimulation; Stroke; Dysphagia; BDNF; NPAS4

吞咽障碍是卒中的常见并发症,可能导致误吸、肺炎和营养不良,增加卒中患者的死亡和残疾风险。常规吞咽训练的干预效果通常有限^[1]。而重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)为卒中后吞咽障碍治疗提供了新选择,且被证实安全、有效^[2]。此外,中医将卒中后吞咽功能障碍归类为“喉痹”,认为其与肾气不足,髓海失养等有关,治之当注重行气活血、化痰通络等原则。而化痰通络汤有开窍醒神以及化痰活血等功效,可从多方面改善卒中基础病变^[3]。脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)可促进血管生成,并调节神经再生及局部炎症过程;而神经元 PAS 结构域蛋(Neuronal PAS domain protein 4, NPAS)在维持大脑中兴奋/抑制性神经元活动平衡方面发挥重要作用^[4]。二者均在神经再生和炎症过程中起关键作用。此外,炎症是卒中病理过程的关键环节,过度的炎症反应可能加剧神经元损伤,影响吞咽功能恢复^[5]。本文综合探讨化痰通络汤联合 rTMS 对 AIS 后吞咽障碍、炎症、神经功能的影响,以期为临床提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入 2022 年 1 月至 2024 年 1 月北京中医药大学第三附属医院收治 114 例 AIS 后吞咽障碍患者,依治疗差异分对照组($n=36$)、rTMS 组($n=37$)以及联合组($n=41$)。对照组年龄平均(56.72 ± 4.26)岁;男 19 例,女 17 例;卒中病程平均(58.72 ± 6.02)d。rTMS 组年龄平均(55.37 ± 4.32)岁;男 20 例,女 17 例;卒中病程 1~3 月,平均(61.07 ± 5.89)d。联合组年龄平均(55.82 ± 4.29)岁;男 19 例,女 22 例;卒中病程平均(59.72 ± 5.83)d。三组基线情况对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合脑梗死相关诊断标准^[6];②首次发病,病灶位于单侧大脑半球;③吞咽障

碍诊断参考相关诊断标准^[7]。排除标准:①脑出血;②依从性差;③合并认知障碍或既往有精神类疾病史;④合并咽喉部、口腔占位性病变。本研究已通过北京中医药大学第三附属医院伦理委员会审核批准。患者及其家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法

参试患者均给予神经内科常规对症治疗和基础护理。基于此,对照组行吞咽康复训练,主要包括口腔器官运动和感觉刺激,呼吸训练以及摄食训练。训练时长 30~45 min/此,5 次/w。

rTMS 组基于对照组联用 rTMS 治疗。rTMS:指导患者取仰卧位,根据国际脑电图 10-20 系统定位法进行双侧口舌区定位,并将 rTMS 治疗仪线圈中心点贴合刺激部位;先行健侧刺激(刺激强度:100% 运动阈值;频率:1 Hz;刺激时间:1 s;休息时间:1 s;刺激 300 个脉冲;治疗时间为 10 min),后行患侧刺激(刺激强度、时间不变,休息时间调整为 3 s,频率调整为 10 Hz,刺激脉冲提升至 1 500 个,治疗时间仍为 10 min),健侧与患侧共治疗 20 min。1 次/d,5 次/w。

联合组基于 rTMS 组联用化痰通络汤治疗。中药组方:党参、茯神、丹参各 15 g,枳壳、橘红、红花、远志、川芎、石菖蒲各 10 g,法半夏 9 g,炙甘草 6 g。将上述药材混匀后,以温水煎煮熬制并分装。每日 1 剂(300 mL),分早晚 2 次温服。三组均连续治疗 2 w。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

显效:治疗后吞咽困难等症状基本消失,洼田饮水试验评估为 1 级;有效:治疗后临床症状改善,洼田饮水试验评估为 2 级;无效:治疗后吞咽功能无改善甚至恶化。

1.3.2 相关量表评分

1.3.2.1 吞咽功能 采用标准吞咽功能评价表

(Standardized Swallowing Assessment, SSA) 评估。SSA 总分 46 分, 吞咽功能与量表总分负相关^[8]。

1.3.2.2 生活质量 采用吞咽障碍特异性生活质量量表(Swallowing Quality of life, SWAL-QOL) 评估。SWAL-QOL 总分 220 分, 生活质量与量表总分正相关^[9]。

1.3.2.3 神经功能 采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评估^[10]。NIHSS 总分 0~42 分, 神经功能缺损与量表总分正相关

1.3.3 实验室指标

1.3.3.1 标本采集 采集患者治疗前后空腹外周静脉血 5 mL, 离心处理(3 000 r/min, 10 min, 10 cm)后, 收集上清并转移至-80℃ 冰箱储存备检。

1.3.3.2 指标检测 NPAS4、BDNF、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factors, IGF-1) 以及白细胞介素(Interleukin, IL)-18、IL-13 均采用酶联免疫吸附法检测; 超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 采用乳胶增强免疫比浊法检测。检测仪器采用日立 7600 全自动生化分析仪。

1.3.4 不良反应

观察记录治疗期间不良反应情况, 主要包括头晕、头皮不适、恶心等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 行 *t* 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 描述, 行

χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组疗效比较

总有效率比较, 联合组 > rTMS 组 > 对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组疗效比较 [$n(\%)$]

| 组别 | <i>n</i> | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|
| 联合组 | 41 | 26(63.41) | 12(29.27) | 3(7.32) | 38(92.68) ^{ab} |
| rTMS 组 | 37 | 11(29.73) | 13(35.14) | 13(35.14) | 24(64.86) ^a |
| 对照组 | 36 | 4(11.11) | 8(22.22) | 24(66.67) | 12(33.33) |
| χ^2 值 | | | | | 29.645 |
| <i>P</i> 值 | | | | | 0.000 |

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 rTMS 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 三组相关量表评分比较

较治疗前, 三组治疗 2 w 后的 SWAL-QOL 评分均升高, 且联合组 > rTMS 组 > 对照组; 而 SSA、NIHSS 评分均降低, 且联合组 < rTMS 组 < 对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 三组神经功能指标比较

较治疗前, 三组治疗 2 w 后的血清 BDNF、IGF-1 水平均升高, 且联合组 > rTMS 组 > 对照组; 而 NPAS4 水平均降低, 且联合组 < rTMS 组 < 对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 三组炎症指标比较

较治疗前, 三组治疗 2 w 后的血清 IL-18、IL-13、hs-CRP 水平均降低, 且联合组 < rTMS 组 < 对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 三组相关量表评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

| 组别 | <i>n</i> | SWAL-QOL | | SSA | | NIHSS | |
|------------|----------|--------------|-----------------------------|------------|---------------------------|------------|--------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 2 w | 治疗前 | 治疗 2 w | 治疗前 | 治疗 2 w |
| 联合组 | 41 | 103.35±17.45 | 184.52±14.37 ^{abc} | 34.32±3.51 | 19.42±2.39 ^{abc} | 18.42±3.26 | 9.92±1.31 ^{abc} |
| rTMS 组 | 37 | 105.20±16.92 | 165.32±11.96 ^{ab} | 33.72±3.64 | 23.72±3.00 ^{ab} | 18.55±3.17 | 13.30±2.58 ^a |
| 对照组 | 36 | 104.77±15.89 | 140.19±15.30 ^a | 34.09±3.60 | 29.72±2.88 ^a | 18.49±3.20 | 16.77±2.39 ^a |
| <i>F</i> 值 | | 0.131 | 96.928 | 0.276 | 134.357 | 0.016 | 98.314 |
| <i>P</i> 值 | | 0.878 | 0.000 | 0.759 | 0.000 | 0.984 | 0.000 |

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与 rTMS 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

表 3 三组神经功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | BDNF (ng/mL) | | IGF-1 (ng/mL) | | NPAS4 (mg/L) | |
|------------|----------|--------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|--------------|--------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗 2 w | 治疗前 | 治疗 2 w | 治疗前 | 治疗 2 w |
| 联合组 | 41 | 3.90±0.57 | 7.42±0.60 ^{abc} | 87.46±9.35 | 138.47±10.32 ^{abc} | 8.71±0.92 | 3.08±0.35 ^{abc} |
| rTMS 组 | 37 | 3.87±0.55 | 6.67±0.45 ^{ab} | 89.52±8.83 | 119.51±11.07 ^{ab} | 8.68±0.90 | 4.99±0.68 ^{ab} |
| 对照组 | 36 | 3.91±0.58 | 5.72±0.40 ^a | 88.40±9.01 | 101.72±13.35 ^a | 8.70±0.88 | 5.82±0.69 ^a |
| <i>F</i> 值 | | 0.050 | 112.765 | 0.501 | 96.664 | 0.011 | 223.392 |
| <i>P</i> 值 | | 0.952 | 0.000 | 0.607 | 0.000 | 0.989 | 0.000 |

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与 rTMS 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

表4 三组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | IL-18(pg/mL) | | IL-13(pg/mL) | | hs-CRP(mg/L) | |
|-------|----|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗2w | 治疗前 | 治疗2w | 治疗前 | 治疗2w |
| 联合组 | 41 | 37.46±4.37 | 29.74±1.98 ^{abc} | 20.22±1.85 | 14.73±0.98 ^{abc} | 13.36±1.08 | 7.18±0.76 ^{abc} |
| rTMS组 | 37 | 37.02±3.92 | 32.02±1.88 ^{ab} | 20.19±1.87 | 16.77±1.17 ^b | 13.42±1.05 | 8.89±0.92 ^{ab} |
| 对照组 | 36 | 37.99±4.21 | 35.72±1.94 | 20.24±1.90 | 18.25±1.32 ^a | 13.37±1.09 | 10.42±0.77 ^a |
| F值 | | 0.483 | 92.389 | 0.007 | 90.109 | 0.034 | 150.969 |
| P值 | | 0.619 | 0.000 | 0.993 | 0.000 | 0.967 | 0.000 |

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$;与rTMS组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.5 三组不良反应比较

对照组治疗期间出现呕吐2例,总发生率为5.56%(2/36);rTMS组出现头疼2例,呕吐、头晕各1例,总发生率为10.81%(4/37);联合组出现呕吐4例,头晕1例,总发生率为12.20%(5/41);三组不良反应情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.054$, $P=0.590$)。

3 结论

尽管大多数吞咽障碍患者可在2w内自发改善,但鉴于卒中后呼吸并发症的严重性,适当和有效的早期干预和治疗显得至关重要。

本研究中,联合治疗显著提了AIS后吞咽障碍疗效,表现为联合组神经功能、吞咽功能以及生活质量方面明显改善。AIS后吞咽障碍在中医学可归属“喉痹”等范畴。其病机多为肾气不足,髓海失养,治之当以行气活血、化痰通络等原则。本研究所用化痰通络汤,方中法半夏、橘红、枳壳、党参为君,可燥湿化痰,健脾益气;川芎、红花、丹参为臣,可活血通络,化瘀生新;佐以远志、石菖蒲、茯神定惊熄风,和胃通络;炙甘草调和诸药。诸药配伍,共奏化痰活血、化痰通络之功。现代药理学显示^[11],丹参中丹参酮等活性成分有抗氧化、抗血栓以及抗血小板聚集等功效,可改善血液微循环并促进受损神经组织的修复与再生。此外,本研究rTMS治疗特选取双侧口舌对应的皮质大脑区进行靶向刺激,并通过对患者健/患侧分别进行低频抑制、高频兴奋刺激,以促进大脑半球间交互性抑制平衡状态重建,从而实现吞咽网络功能的恢复和增强。且本研究中联合组总有效率更高,进一步证实联合治疗有效性。

BDNF为神经营养因子家族成员,可促进轴突的生长及功能再生,在神经损伤修复中发挥重要作用。IGF-1则是分布于中枢神经系统的胰岛素生长因子,能促进神经系统发育和成熟。研究显示^[12],IGF-1能够在脑损伤后促进大脑功能的修复,并进一

步推动大脑功能的重建与神经可塑性。NPAS4是一种活性依赖性转录因子。既往研究显示^[13],NPAS4可保护神经元免受神经退行性损伤。血清中NPAS4异常升高通常提示血脑屏障破坏或脑损伤病情较为严重。本研究中,联合组治疗后血清BDNF、IGF-1水平均高于其他组,而血清NPAS4水平变化则相反,提示联合治疗可能通过调节机体相关神经保护因子水平,促进患者神经元再生及神经损伤修复过程,提高临床疗效。另外,炎症也被认为是卒中病理关键环节。IL-18为促炎细胞因子,可诱导单核巨噬细胞聚集,损伤血管内皮,并介导炎症反应级联,加剧卒中后神经炎症损伤^[14]。而IL-13作为抗炎因子,可抑制脑部炎症,并有助于神经元存活。但AIS中,IL-13短期代偿性升高可能与抗炎因子协同作用,并导致过度保护性炎症损伤。hs-CRP为急性时相反应蛋白,可促进黏附因子释放,引起内皮细胞的损伤,加剧AIS病情。本研究中,联合组治疗后炎症指标较其他组更低,提示联合治疗还可抑制炎症激活,减轻内皮细胞及神经功能损伤。

综上,针对AIS后吞咽障碍应用化痰通络汤联合rTMS疗效显著,可减轻机体炎症,改善神经功能。

参考文献

- [1] 李晓燕,唐红,胡发云.恢复期脑卒中患者康复原力状况及影响因素分析[J].华南预防医学,2021,47(8):976-980.
- [2] Li L, Yu Y, Liu Z, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Noninvasive Brain Stimulation on Dysphagia after Stroke[J]. Neural Plast, 2021,2021:3831472.
- [3] 唐三,杨筱倩,朱秋燕,等.化痰通络汤对大鼠脑缺血再灌注后“肠-脑”轴损伤的保护作用[J].中成药,2023,45(7):2343-2349.
- [4] 梁国聪,陈军,潘剑罡,等.VEGF、BDNF、IL-12与急性脑梗死神经功能康复的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):1986-1989.
- [5] 李晋娜,许丽娜,李敏,等.急性脑梗死患者血清BDNF、IL-18、hs-CRP水平与血管性认知障碍的相关性[J].北京大学学报(医学版),2024,56(4):708-714.

(下转第843页)

VE-cadherin、CD31在糖尿病视网膜病变患者中的表达水平及临床意义

杜鹃* 刘媛 杨倩 常瑚 高鸽

【摘要】目的 探究血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)、血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)在糖尿病视网膜病变(DR)患者中的表达水平及临床意义。**方法** 选择2023年1月至2024年3月保定市第一中心医院收治的DR患者86例,依据其病变严重程度分为非增生型组42例和增生型组44例,并选取同期体检的健康人员40名为对照组。比较非增生型组、增生型组和对照组基线资料、非增生型组与增生型组血清VE-cadherin与CD31表达水平差异,分析VE-cadherin与CD31表达水平与DR患者临床相关指标的相关性,采用二元logistic分析法分析影响糖尿病患者发生DR的影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析VE-cadherin与CD31表达水平对于增生型DR的诊断价值。**结果** 非增生型组、增生型组和对照组在MAP、FPG、HbA1c、TC、TAG及LDL-C水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),非增生型组和增生型组在糖尿病病程、MAP、TC、TAG及LDL-C水平差异有统计学意义($P<0.05$);非增生型组患者VE-cadherin表达水平高于增生型组,CD31表达水平低于增生型组($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,DR患者VE-cadherin表达水平与糖尿病病程、MAP、TC、TAG呈负相关($P<0.05$),与LDL-C正相关($P<0.05$),CD31表达水平与糖尿病病程、MAP、TC、TAG呈正相关($P<0.05$),与LDL-C负相关($P<0.05$);多因素logistics回归分析方程显示,糖尿病病程、MAP、TC、TAG、LDL-C、VE-cadherin及CD31水平是DR疾病发生发展的影响因素($P<0.05$);ROC分析结果显示,VE-cadherin与CD31值评估增生型DR的AUC分别为0.812和0.828,联合评估AUC为0.874,敏感度为0.932,特异度为0.714。**结论** DR患者血清VE-cadherin表达水平随疾病发展而降低,CD31表达水平随疾病发展而提升,二指标对DR发展进程有一定诊断价值。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;血管内皮钙黏蛋白;血小板-内皮细胞黏附分子;血清指标物

Expression levels and clinical significance of VE-cadherin and CD31 in patients with diabetic retinopathy

DU Juan*, LIU Yuan, YANG Qian, CHANG Hu, GAO Ge

(Department of Ophthalmology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the expressions and clinical significance of vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) and platelet endothelial cell adhesion molecule (CD31) in the patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods** 86 patients with DR were admitted to Baoding First Central Hospital from January 2023 to March 2024. They were divided into two groups: based on lesion severity: non-proliferative group (42 cases) and proliferative group (44 cases). In addition, 40 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were included in the control group. The differences in baseline data of the non-proliferative group, proliferative group and control group, the differences in serum VE-cadherin and CD31 between the non-proliferative group and the proliferative group were compared, and the correlation between the expression levels of VE-cadherin and CD31 and clinical related indicators of patients with DR was analyzed. The influencing factors of the occurrence of DR in diabetic patients were analyzed using binary logistic analysis. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to assess the diagnostic value of VE-cadherin and CD31 expression levels in predicting proliferative DR. **Results** There were statistical differences in MAP,

基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20250880)

作者单位:保定市第一中心医院眼科,河北,保定 071000

*通信作者:杜鹃, E-mail: eyedj201324@163.com

FPG, HbA1c, TC, TAG, and LDL-C levels among the non-proliferative group, proliferative group and control group ($P<0.05$). Additionally, the duration of diabetes mellitus, MAP, TC, TAG, and LDL-C also showed statistically significant differences between the non-proliferative group and proliferative group ($P<0.05$). The expression level of VE-cadherin in the non-proliferative group was higher than that in the proliferative group ($P<0.05$), while the expression level of CD31 was lower than that in the proliferative group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that VE-cadherin expression level in DR patients was negatively correlated with the duration of diabetes mellitus, MAP, TC, and TAG ($P<0.05$), and positively correlated with LDL-C ($P<0.05$). On the other hand, CD31 expression level was positively correlated with the duration of diabetes mellitus, MAP, TC, and TAG ($P<0.05$), and negatively correlated with LDL-C ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that the duration of diabetes mellitus, MAP, TC, TAG, LDL-C, VE-cadherin, and CD31 were independent influencing factors for the occurrence and development of DR ($P<0.05$). Results from ROC analysis showed that the AUCs for VE-cadherin and CD31 in evaluating proliferative DR were 0.812 and 0.828, respectively. When compared to the AUC, sensitivity and specificity for evaluation were 0.874, 0.932 and 0.714, respectively. **Conclusion** The expression level of serum VE-cadherin in DR patients decreases as the disease progresses. Conversely, the expression of CD31 increases. Both indicators have a certain diagnostic value for the development of DR.

[KEY WORDS] Diabetic retinopathy; Vascular endothelial cadherin; Platelet endothelial cell adhesion molecule; Serum markers

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是以视网膜微血管病变,包括血管增生、渗漏等为特征的糖尿病微血管并发症之一。我国糖尿病患者中DR发病率约22.4%,其导致的眼盲和低视力已成为我国现阶段面临的重大公共卫生问题之一^[1]。视网膜微血管内皮细胞间质转化是DR病理过程的核心环节,血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)主要介导血管内皮细胞间的黏附,其表达水平降低可增加血管通透性,引发视网膜水肿和出血,促进DR的发展^[2]。血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31)是一种膜糖蛋白,参与调节细胞活化反应与血管内皮细胞通透性,并参与炎症细胞浸润和血管新生^[3]。本研究旨在分析DR患者VE-cadherin和CD31的表达水平及其与病变严重程度的关系,探讨其在DR中的具体作用和临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2023年1月至2024年3月保定市第一中心医院收治的DR患者86例作为研究对象。纳入标准:①参照我国DR临床诊疗指南^[4],经糖尿病病史及眼底辅助检查,确诊为DR;②DR国际临床分级为非增生型和增生型;③知情同意。排除标准:①合并有影响视功能的其他眼部疾病;②有眼部手术治疗史;③并有严重高血压、心脑血管、神经系统疾病;④近期服用过抗新生血管药物;⑤有

感染性疾病、肝肾疾病、心功能异常及肿瘤等疾病;⑥妊娠期与哺乳期女性。依据其病变严重程度^[1]分为非增生型组42例和增生型组44例,并纳入同期体检、知晓并自愿加入研究的健康人员40名为对照组,均无视功能疾病,健康状况良好。本院医学伦理委员会已审核批准本研究。

1.2 方法

资料收集:收集各组人员的基线资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、糖尿病病程和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。

采集DR患者与对照组人员空腹静脉血5 mL,以离心半径17 cm、2 500 rpm分离10 min获得血清,以全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TAG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。

VE-cadherin与CD31表达水平测定:于清晨采集DR患者2管上肢静脉血各3 mL,以离心半径17 cm、2 500 rpm离心10 min后分离血清,以人血小板内皮细胞粘附分子-1(PECAM-1/CD31)酶联免疫吸附测定试剂盒(武汉科斯坦生物科技有限公司)检测CD31表达水平,人血管内皮钙黏蛋白(CDH)酶联免疫吸附测定试剂盒(武汉科斯坦生物科技有限公司)检测VE-cadherin表达水平。

1.3 观察指标

①比较DR患者与对照组的基线资料、非增生型组和增生型组VE-cadherin与CD31表达水平差异;②分析血清VE-cadherin与CD31表达水平与DR患者临床相关指标的相关性;③采用二元logistic回归模型分析影响糖尿病患者发生DR的因素;④应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析VE-cadherin与CD31表达水平对增生型DR的诊断价值。

1.4 统计学分析

使用IBM软件SPSS 25.0分析数据,计量资料检验正态分布后以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用Pearson法进行相关性分析;采用二元logistic回归模型(逐步法)分析DR的影响因素;采用ROC曲线分析VE-cadherin与CD31表达水平对增生型DR的诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

非增生型组、增生型组和对照组在MAP、FPG、HbA1c、TC、TAG及LDL-C水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),非增生型组和增生型组糖尿病病程、MAP、TC、TAG及LDL-C水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同类型DR患者血清VE-cadherin与CD31表达水平比较

非增生型组患者血清VE-cadherin表达水平高于增生型组,CD31表达水平低于增生型组($P < 0.05$)。见表2。

表2 DR患者血清VE-cadherin与CD31表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | VE-cadherin($\mu\text{g/mL}$) | CD31($\mu\text{g/L}$) |
|--------------|-----|---------------------------------|-------------------------|
| 非增生型组 | 42 | 8.11 \pm 1.26 | 5.89 \pm 1.16 |
| 增生型组 | 44 | 6.78 \pm 1.13 | 7.44 \pm 1.38 |
| χ^2/t 值 | | 5.158 | 5.625 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3 VE-cadherin与CD31表达水平与DR患者基线资料相关性

Pearson相关性分析显示,DR患者VE-cadherin表达水平与糖尿病病程、MAP、TC、TAG呈负相关($P < 0.05$),与LDL-C正相关($P < 0.05$),CD31表达水平与糖尿病病程、MAP、TC、TAG呈正相关($P < 0.05$),与LDL-C负相关($P < 0.05$)。见表3。

表3 VE-cadherin与CD31表达水平与DR患者基线资料相关性

| | VE-cadherin | | CD31 | |
|-------|-------------|-------|--------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| 糖尿病病程 | -0.618 | <0.05 | 0.567 | <0.05 |
| MAP | -0.431 | <0.05 | 0.410 | <0.05 |
| TC | -0.491 | <0.05 | 0.455 | <0.05 |
| TAG | -0.482 | <0.05 | 0.459 | <0.05 |
| LDL-C | 0.318 | <0.05 | -0.301 | <0.05 |

2.4 DR的多因素logistic回归分析

以DR疾病情况(非增生型=0,增生型=1)为因变量,多因素logistic回归分析方程显示,糖尿病病程、MAP、TC、TAG、LDL-C、VE-cadherin及CD31水平是DR疾病发生发展的影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 DR疾病发展的多因素logistic回归分析

| 变量 | β 值 | $S.E$ 值 | Wald χ^2 值 | OR值 | 95% CI | P 值 |
|-------------|-----------|---------|-----------------|-------|-------------|-------|
| 糖尿病病程 | 0.984 | 0.339 | 8.425 | 9.645 | 1.377~5.199 | 0.004 |
| MAP | 0.582 | 0.226 | 6.632 | 3.818 | 1.149~2.787 | 0.010 |
| TC | 0.730 | 0.305 | 5.729 | 5.375 | 1.141~3.773 | 0.017 |
| TAG | 0.502 | 0.218 | 5.303 | 3.176 | 1.078~2.533 | 0.022 |
| LDL-C | -0.256 | 0.123 | 4.331 | 0.554 | 0.608~0.985 | 0.038 |
| VE-cadherin | -0.460 | 0.165 | 7.772 | 0.347 | 0.457~0.872 | 0.006 |
| CD31 | 0.564 | 0.201 | 7.873 | 3.667 | 1.185~2.606 | 0.005 |

表1 各组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 基线资料 | 非增生型组($n=42$) | 增生型组($n=44$) | 对照组($n=40$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------|--------------|--------|
| 性别(男/女) | 19/23 | 26/18 | 23/17 | 1.954 | 0.376 |
| 年龄(岁) | 57.44 \pm 5.83 | 55.61 \pm 5.70 | 55.90 \pm 6.11 | 1.186 | 0.309 |
| BMI(kg/m^2) | 24.36 \pm 1.21 | 24.68 \pm 1.26 | 24.15 \pm 1.17 | 2.036 | 0.135 |
| 糖尿病病程(年) | 9.13 \pm 1.14 | 10.29 \pm 1.35 | | 4.295 | <0.001 |
| MAP(mmHg) | 97.49 \pm 4.15 ^a | 103.31 \pm 4.63 ^{ab} | 91.45 \pm 3.66 | 84.313 | <0.001 |
| FPG(mmol/L) | 7.82 \pm 0.84 ^a | 8.04 \pm 0.86 ^a | 5.11 \pm 0.46 | 194.835 | <0.001 |
| HbA1c(%) | 8.76 \pm 1.48 ^a | 9.05 \pm 1.68 ^a | 5.43 \pm 0.31 | 95.041 | <0.001 |
| TC(mmol/L) | 3.95 \pm 0.34 ^a | 5.22 \pm 0.53 ^{ab} | 4.45 \pm 0.46 | 86.522 | <0.001 |
| TAG(mmol/L) | 1.72 \pm 0.34 ^a | 1.89 \pm 0.37 ^{ab} | 1.55 \pm 0.32 | 10.196 | <0.001 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.53 \pm 0.42 | 2.29 \pm 0.41 ^{ab} | 2.72 \pm 0.45 | 10.752 | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.14 \pm 0.21 | 1.09 \pm 0.20 | 1.18 \pm 0.24 | 1.823 | 0.166 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与非增生型组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 ROC 曲线分析 VE-cadherin 与 CD31 表达水平对于增生型 DR 的诊断价值

以 DR 疾病严重度为状态变量(非增生型为 0, 增生型为 1), 将 VE-cadherin 与 CD31 值为检验变量, ROC 分析结果显示, VE-cadherin 与 CD31 值评估增生型 DR 的 AUC 分别为 0.812 和 0.828, 联合评估 AUC 为 0.874, 敏感度为 0.932, 特异度为 0.714。见表 5、图 1。

表 5 VE-cadherin 与 CD31 表达水平对于增生型 DR 的诊断价值

| 指标 | AUC | 标准误 | 95% CI | | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 | P 值 |
|-------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | | 下限 | 上限 | | | | |
| VE-cadherin | 0.812 | 0.045 | 0.723 | 0.902 | 0.796 | 0.738 | 0.534 | <0.001 |
| CD31 | 0.828 | 0.012 | 0.739 | 0.917 | 0.841 | 0.786 | 0.627 | <0.001 |
| 联合诊断 | 0.874 | 0.038 | 0.800 | 0.949 | 0.932 | 0.714 | 0.646 | <0.001 |

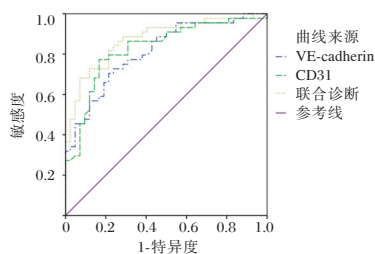


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

研究发现^[5-6], 糖尿病病程越长的患者 DR 风险显著增加。血糖是 DR 发生与进展的关键因素之一, 也是较易干预的因素之一, 糖尿病患者血糖水平, 尤其是 HbA1c 水平与 DR 有直接相关性。研究显示^[7], HbA1c $\geq 9\%$ 的患者发生 DR 的风险最高, HbA1c 诊断 DR 总体准确率较好, 比血糖水平更稳定。高血压、高血脂环境也可对血管结构与内皮细胞造成损伤。赵玉杰等^[8]研究发现, 合并患有高血压、高血脂是糖尿病患者发生 DR 的影响因素。另有研究显示, 高血清胆固醇水平^[9]与甘油三酯血糖指数^[10]是糖尿病患者发生 DR 的独立危险因素, 均提示了血压和血脂水平与糖尿病进展为 DR 的相关性。本研究中, DR 患者与对照组 MAP、FPG、HbA1c、TC、TAG 及 LDL-C 水平比较差异有统计学意义, DR 患者中非增生型组和增生型组糖尿病病程、MAP、TC、TAG 及 LDL-C 水平比较差异有统计学意义, 上述指标是 DR 疾病发生发展的相关影响因素, 与 Perais 等^[11]研究结果相近。

VE-cadherin 通过细胞分裂周期 42-闭合小带蛋白-1/VE-cadherin 通路与细胞内的 β -catenin 和

α -catenin 等蛋白相互作用, 连接到细胞骨架, 从而维持细胞间的紧密连接。Xu 等^[12]研究显示, 使用血管内皮生长因子-B 可上调非增生性 DR 患者细胞分裂周期 42-闭合小带蛋白-1/VE-cadherin 通路基因的表达, 并预防高血糖引起的视网膜血管渗漏, 从而减缓 DR 进程。Li 等^[13]研究发现, 肿瘤坏死因子配体相关分子 1A 可通过阻断蛋白酪氨酸磷酸酶-酪氨酸蛋白激酶调节的 VE-cadherin 水平来稳定细胞内连接并保护血管完整性, 保护视网膜内皮细胞完整性, 进而延缓 DR 发展, 提示了 VE-cadherin 水平与血管完整性的密切关系。本研究结果显示, 非增生型组患者 VE-cadherin 表达水平高于增生型组, VE-cadherin 的表达水平与 DR 的严重程度呈负相关, 其是 DR 疾病发生发展的影响因素, 进一步支持了其在 DR 进展中的重要性。

CD31 在内皮细胞间的黏附和信号传导中起着重要作用。研究显示^[14], 高血糖条件下, 视网膜微血管内皮细胞中的 CD31 泛素化水平显著升高, 进而促进糖尿病发展为不同严重程度的 DR。Wu 等^[15]研究也显示, 糖尿病患者的 CD31 表达提升可促进间质转化, 从而引发糖尿病相关的并发症。本研究中, 非增生型 DR 患者 CD31 表达水平低于增生型 DR 患者, 提示 CD31 表达升高与 DR 病情加重的关系。相关性分析显示, VE-cadherin 表达水平与糖尿病病程、MAP、TC、TAG 呈负相关, 与 LDL-C 呈正相关, 而 CD31 表达水平与之相反, 符合 VE-cadherin 和 CD31 作用机制。多因素 logistic 回归分析显示, 二指标是 DR 疾病发生发展的影响因素, 分别评估 DR 疾病严重度的 AUC 分别为 0.812 和 0.828, 联合评估 AUC 为 0.874, 表明 VE-cadherin 和 CD31 联合评估 DR 疾病严重度具有较高准确性, 可作为 DR 发展阶段诊断和预后评估的潜在生物标志物。

综上所述, DR 患者血清 VE-cadherin 表达水平随疾病发展而降低, CD31 表达水平随疾病发展而提升, 二指标对 DR 发展进程有一定诊断价值。

参考文献

- [1] 卢海滨, 白静, 孟欢欢, 等. 糖尿病视网膜病变患者健康素养、应对方式与生活质量的相关性研究[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(10): 25-32.
- [2] Ninchoji T, Love DT, Smith RO, et al. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin[J]. Elife, 2021, 10: e64944.

- [3] 王贵,黎尊成,刘景新,等.胰岛素样生长因子1基因转染骨髓间充质干细胞对骨折愈合及血管形成的作用研究[J].医学分子生物学杂志, 2024,21(3):217-223.
- [4] 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)[J].中华眼底病杂志, 2023,39(2):99-124.
- [5] Zhong JB, Yao YF, Zeng GQ, et al. A closer association between blood urea nitrogen and the probability of diabetic retinopathy in patients with shorter type 2 diabetes duration [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9881.
- [6] Yuan J, Zhang L, Jia P, et al. Early Onset Age Increased the Risk of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients with Duration of 10-20 Years and HbA1C $\geq 7\%$: A Hospital-Based Case - Control Study [J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 5539654.
- [7] Zhang B, Zhang B, Zhou Z, et al. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta - analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 82.
- [8] 赵玉杰,王敏,刘钰凤,等.糖尿病视网膜病变患者 SDF-1、HO-1 及 MDA 水平变化及与 IL-6、TNF- α 、CRP 的相关性[J].分子诊断与治疗杂志, 2024,16(3):539-542+552.
- [9] Shan Y, Wang Q, Zhang Y, et al. High remnant cholesterol level is relevant to diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 12.
- [10] Yao L, Wang X, Zhong Y, et al. The Triglyceride-Glucose Index is Associated with Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Hospital-Based, Nested, Case-Control Study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1547-1555.
- [11] Perais J, Agarwal R, Evans JR, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2(2):CD013775.
- [12] Xu Y, Peng Y, Wu X, et al. VEGF - B prevents chronic hyperglycemia-induced retinal vascular leakage by regulating the CDC42-ZO1/VE-cadherin pathway [J]. *FASEB J*, 2024, 38(17): e70019.
- [13] Li J, Xie R, Jiang F, et al. Tumor necrosis factor ligand-related molecule 1a maintains blood-retinal barrier via modulating SHP-1-Src-VE-cadherin signaling in diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2021, 35(11): e22008.
- [14] Eshaq RS, Harris NR. The role of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in the hyperglycemia-induced ubiquitination and loss of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in rat retinal endothelial cells [J]. *Microcirculation*, 2021, 28 (7) : e12717.
- [15] Wu Q, Du X, Cheng J, et al. PECAM-1 drives β -catenin-mediated EndMT via internalization in colon cancer with diabetes mellitus [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 203.

(上接第 834 页)

- [12] Guibourdenche J, Leguy MC, Pidoux G, et al. Biochemical Screening for Fetal Trisomy 21: Pathophysiology of Maternal Serum Markers and Involvement of the Placenta [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7669.
- [13] Cattini PA, Jin Y, Jarmasz JS, et al. Obesity and regulation of human placental lactogen production in pregnancy [J]. *J Neuroendocrinol*, 2020,32(11):e12859.
- [14] 吴婷婷,魏永杰,李志刚. PM2.5/O3 暴露损伤细胞及线粒体的分子调控机制差异 [J]. *生态毒理学报*, 2025,20(1):77-94.
- [15] Nakayama H, Nakahara M, Matsugi E, et al. Protective Effect of Ferulic Acid against Hydrogen Peroxide Induced Apoptosis in PC12 Cells [J]. *Molecules*, 2020,26(1):90.
- [16] Zheng ZY, Yang PL, Li RY, et al. STAT3 β disrupted mitochondrial electron transport chain enhances chemosensitivity by inducing pyroptosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2021,522:171-183.

(上接第 838 页)

- [6] 全国第四次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1997,29(6):379.
- [7] 孙培养,王国平,李佩芳,等. 脑卒中后吞咽障碍(假性延髓麻痹)中西医诊疗方案 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2023,42(6): 16-22.
- [8] Likar R, Aroyo I, Bangert K, et al. Management of swallowing disorders in ICU patients - A multinational expert opinion [J]. *J Crit Care*, 2024,79:154447.
- [9] Chandrashekaraiyah B, NS, K PT. Impact of Effortful Swallow with Progressive Resistance on Swallow Safety, Efficiency and Quality of Life in Individuals with Post - Stroke Dysphagia: Analysis Using DIGEST- FEES and SWAL-QOL [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023,75(4):2836-2841.
- [10] Kazi SA, Siddiqui M Majid S. Stroke Outcome Prediction Using Admission Nihss In Anterior And Posterior Circulation Stroke [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2021, 33 (2) : 274-278. PMID: 34137544.
- [11] 方美凤,谭峰,王学文. 针药合用对急性脑梗死患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2019,41(3):702-705.
- [12] Qin S, Liu J, Qiu J, et al. The impact of acupuncture on neuroplasticity after ischemic stroke: a literature review and perspectives [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022,16:817732.
- [13] Choy FC, Koblar SA, Lewis MD, et al. Reduction of the neuroprotective transcription factor Npas4 results in increased neuronal necrosis, inflammation and brain lesion size following ischaemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016,36(8):1449-63.
- [14] Ran Y, SuW, Gao F, et al. Curcumin Ameliorates White Matter Injury after Ischemic Stroke by Inhibiting Microglia/Macrophage Pyroptosis through NF- κ B Suppression and NLRP3 Inflammation Inhibition [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1552127.

鼻咽癌中 *miR-299-3p* 与 PI3K/Akt 通路的变化及临床意义

曾梦婷¹ 王志军¹ 袁发洋¹ 喻国冻^{2*}

[摘要] 目的 研究鼻咽癌中微小RNA(miR)-299-3p与磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)通路的相关性及临床意义。方法 选择2022年1月至2023年12月收治的62例鼻咽癌患者作为研究的观察组,同期获取的70例鼻黏膜慢性炎症组织作为对照组。检测组织中*miR-299-3p*的相对表达水平以及PI3K、Akt的磷酸化水平,分析*miR-299-3p*、PI3K、Akt与鼻咽癌临床病理特征及预后的关系。结果 观察组*miR-299-3p*的相对表达水平低于对照组,PI3K、Akt的磷酸化水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);鼻咽癌组织中*miR-299-3p*的相对表达水平与PI3K、Akt的磷酸化水平呈负相关($P<0.05$);与TNM分期I~II期、高分化、无远处转移、无淋巴结转移的鼻咽癌组织比较,TNM分期III~IV期、中低分化、有远处转移、有淋巴结转移的鼻咽癌组织中*miR-299-3p*的相对表达水平降低,PI3K、Akt的磷酸化水平增加,差异有统计学意义($P<0.05$);经logistic回归分析,*miR-299-3p*表达是预后不良的保护因素,TNM分期III~IV期、有远处转移、有淋巴结转移、PI3K、Akt磷酸化是预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 鼻咽癌中*miR-299-3p*表达降低、PI3K和Akt磷酸化水平增加,*miR-299-3p*、PI3K、Akt三者与鼻咽癌病理进展及预后不良相关。

[关键词] 鼻咽癌;微小RNA-299-3p;磷脂酰肌醇3激酶;蛋白激酶B

The change and clinical significance of *miR-299-3p* and PI3K/Akt pathway in nasopharyngeal carcinoma

ZENG Mengting¹, WANG Zhijun¹, YUAN Fayang¹, YU Guodong^{2*}

(1. Graduate School of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China, 550004; 2. Otolaryngology Head and Neck surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China, 550004)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between microrNA (miR) -299-3p and phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) pathway in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance. **Methods** 62 patients with nasopharyngeal carcinoma treated from January 2022 to December 2023 were selected as the observation group, while 70 patients with chronic inflammation of nasal mucosa were chosen as the control group during the same period. The relative expression level of *miR-299-3p* and the phosphorylation level of PI3K and Akt in tissues were detected, and the relationship between *miR-299-3p*, PI3K and Akt and clinicopathological characteristics, and the prognosis of nasopharyngeal carcinoma was analyzed. **Results** The relative expression level of *miR-299-3p* in the observation group was lower than that in the control group, while the phosphorylation levels of PI3K and Akt were higher than those in the control group, showing statistical significance ($P<0.05$). The relative expression level of *miR-299-3p* in nasopharyngeal carcinoma was negatively correlated with the phosphorylation levels of PI3K and Akt, with correlation coefficients of -0.412 and -0.348 , respectively ($P<0.05$). Compared to nasopharyngeal carcinoma tissues with TNM stages I ~ II, high differentiation, no distant metastasis, and no lymph node metastasis, the relative expression level of *miR-299-3p* decreased, and the phosphorylation levels of PI3K and Akt increased in nasopharyngeal carcinoma tissues with TNM stages

基金项目:遵义市科技计划项目(HZ2021272)

作者单位:1. 贵州医科大学研究生院, 贵州, 贵阳 550004

2. 贵州医科大学附属医院, 耳鼻咽喉头颈外科, 贵州贵阳 550004

*通信作者:喻国冻, E-mail: ygd.1224@163.com

III to IV, moderate to poorly differentiated, distant metastasis, and lymph node metastasis, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that *miR-299-3p* expression was a protective factor for poor prognosis, and TNM stage III to IV, distant metastasis, lymph node metastasis, phosphorylation of PI3K and Akt were risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of *miR-299-3p* decreases, while the phosphorylation levels of PI3K and Akt increase in nasopharyngeal carcinoma, and *miR-299-3p*, PI3K and Akt are related to the pathological progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma.

[KEY WORDS] Nasopharyngeal carcinoma; Micrnas-299-3p; Phosphatidylinositol 3-kinase; Protein kinase B

我国是鼻咽癌发病的大国,因鼻咽的解剖位置特殊、起病早期无典型临床症状,多数患者确诊时已发展至中晚期,远处转移和治疗后复发的风险均较高^[1-2]。目前,鼻咽癌的发病机制尚不完全明确,有研究表明微小RNA(microRNA, miRNA)通过在转录后水平调控癌基因表达的方式参与鼻咽癌恶性特征的进展。MiR-299-3p是一种具有抑癌活性的miRNA,临床研究资料显示*miR-299-3p*低表达与多种实体恶性肿瘤的病理进展及生存预后不良相关^[3-4]。穆热迪力·穆塔里甫的细胞实验结果表明*miR-299-3p*在鼻咽癌细胞中发挥抑癌作用,与之相关的分子机制是*miR-299-3p*抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)通路介导的细胞增殖、迁移和侵袭^[5]。本研究对鼻咽癌中*miR-299-3p*与PI3K/Akt通路的相关性及临床意义展开探索,报道如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择2022年1月至2023年12月收治的62例鼻咽癌患者作为研究的观察组,纳入标准:①符合指南中鼻咽癌的诊断标准^[6];②临床资料和组织样本完整;③未接受过抗肿瘤治疗;④均参照^[6]指南进行统一治疗。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并感染性疾病、血液系统疾病;③随访资料缺失。选择同期获取的70例鼻黏膜慢性炎症组织作为对照组。观察组中男性42例、女性20例,年龄(50.98 ± 4.86)岁,体质指数(22.59 ± 4.12) kg/m^2 ;对照组中男性41例、女性29例,年龄(51.55 ± 5.24)岁,体质指数(23.04 ± 4.45) kg/m^2 。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经贵州医科大学医学伦理委员会的批准,入组对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 *miR-299-3p*表达水平的检测

取两组患者的组织样本,采用Trizol法提取组织总RNA并反转录为互补的cDNA第一链,采用

SYBR Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒(产品货号:AG11701,湖南艾科瑞生物工程有限公司)进行*miR-299-3p*表达水平的检测。按照试剂盒说明书配置反应体系,*miR-155-5p*的正向引物:5'-CGTTACGTAGCGATGCTA-3'、反向引物:5'-CCTTGATCGATTTAGCTA-3';内参 β -actin的正向引物:5'-CGATTTATGCATCGTAGCT-3'、反向引物:5'-CTAATGCGCTAGCTAGCTA-3'。按照说明书进行PCR反应后根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*miR-299-3p*的相对表达水平。

1.2.2 PI3K、Akt磷酸化水平的检测

取两组患者的组织样本,在冰浴中使用蛋白裂解液对组织进行裂解,提取蛋白并进行免疫印迹实验,先将蛋白样本加入聚丙烯酰胺凝胶中进行80 V的恒压电泳,而后在水平电泳槽内进行300 mA的恒流转膜,孵育PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt以及 β -actin的特异性一抗过夜,次日孵育辣根过氧化物酶偶联的二抗1h,最后在凝胶成像系统中进行化学显影,以 β -actin为内参,根据蛋白条带的灰度值计算PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt的表达水平,以p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt计算PI3K、Akt的磷酸化水平。

1.2.3 临床病理资料收集

收集鼻咽癌患者的以下临床病理资料:性别、年龄、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期^[6]、分化程度^[6]、远处转移情况、淋巴结转移情况。

1.2.4 预后随访方法

鼻咽癌患者入组后进行为期1年的随访,随访方式包括电话回访、门诊或住院复查,随访截止时间为2024年12月或患者死亡。

1.3 观察指标

①比较两组*miR-299-3p*表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平的差异;②分析*miR-299-3p*表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平与鼻咽癌临床病理特征的关系;③根据预后将鼻咽癌患者分为预后

良好组(无转移、复发)和预后不良组(病情进展、死亡),比较不同预后患者临床病理特征、miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平的差异。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行独立t检验;计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验;鼻咽癌预后的影响因素采用多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平的比较

观察组miR-299-3p的相对表达水平低于对照组,PI3K、Akt的磷酸化水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | miR-299-3p | PI3K磷酸化 | Akt磷酸化 |
|-----|----|------------|-----------|-----------|
| 观察组 | 62 | 0.64±0.08 | 1.14±0.17 | 1.08±0.16 |
| 对照组 | 70 | 1.00±0.13 | 0.67±0.09 | 0.72±0.10 |
| t值 | | 18.865 | 20.166 | 15.685 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 鼻咽癌组织中miR-299-3p表达水平与PI3K、Akt磷酸化水平的相关性

鼻咽癌组织中miR-299-3p的相对表达水平与PI3K、Akt的磷酸化水平呈负相关,相关系数分别为-0.412、-0.348($P < 0.05$)。

2.3 鼻咽癌组织中miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平与病理特征的关系

TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、中低分化、有远处转移、有淋巴结转移的鼻咽癌组织中miR-299-3p的相对表达水平低于TNM分期Ⅰ~Ⅱ期、高分化、无远处转

移、无淋巴结转移的鼻咽癌组织PI3K、Akt的磷酸化水平高于TNM分期Ⅰ~Ⅱ期、高分化、无远处转移、无淋巴结转移的鼻咽癌组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.4 鼻咽癌组织中miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平与预后的关系

预后随访显示,预后良好组51例、预后不良组11例。预后不良组的TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、中低分化、有远处转移、有淋巴结转移比例以及PI3K、Akt的磷酸化水平高于预后良好组,miR-299-3p的相对表达水平低于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 鼻咽癌组织中miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平与预后的关系($\bar{x} \pm s$)

| 因素 | 分类 | 预后良好组 (n=51) | 预后不良组 (n=11) | χ^2 值 | P值 |
|------------|------|-----------------|-----------------|------------|--------|
| 性别 | 男 | 35 | 7 | 0.103 | 0.748 |
| | 女 | 16 | 4 | | |
| 年龄 | ≤50岁 | 24 | 4 | 0.418 | 0.518 |
| | >50岁 | 27 | 7 | | |
| TNM分期 | Ⅰ~Ⅱ | 34 | 2 | 8.736 | 0.003 |
| | Ⅲ~Ⅳ | 17 | 9 | | |
| 分化 | 中低分化 | 21 | 4 | 0.087 | 0.768 |
| | 高分化 | 30 | 7 | | |
| 远处转移 | 否 | 23 | 1 | 4.945 | 0.026 |
| | 是 | 28 | 10 | | |
| 淋巴结转移 | 否 | 31 | 1 | 9.682 | 0.002 |
| | 是 | 20 | 10 | | |
| miR-299-3p | | 0.68±0.10 | 0.45±0.08 | 7.136 | <0.001 |
| PI3K磷酸化 | | 1.06±0.15 | 1.51±0.20 | 8.491 | <0.001 |
| Akt磷酸化 | | 0.99±0.17 | 1.48±0.21 | 8.314 | <0.001 |

2.5 鼻咽癌患者预后的影响因素

以鼻咽癌患者的预后作为logistic回归分析的因变量(预后不良=1、预后良好=0),将2.4中有统计学差异的指标作为自变量,分析结果显示:miR-299-3p表达是预后不良的保护因素,TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、

表2 鼻咽癌组织中miR-299-3p表达水平以及PI3K、Akt磷酸化水平与病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

| 特征 | 分类 | n | miR-299-3p | t值 | P值 | PI3K | t值 | P值 | Akt | t值 | P值 |
|-------|------|----|------------|-------|--------|-----------|-------|--------|-----------|-------|--------|
| 性别 | 男 | 42 | 0.62±0.12 | 1.840 | 0.071 | 1.17±0.19 | 1.801 | 0.077 | 1.06±0.18 | 1.184 | 0.241 |
| | 女 | 20 | 0.68±0.12 | | | 1.08±0.17 | | | 1.12±0.20 | | |
| 年龄 | ≤50岁 | 28 | 0.61±0.12 | 1.710 | 0.093 | 1.11±0.21 | 1.010 | 0.317 | 1.10±0.17 | 0.787 | 0.434 |
| | >50岁 | 34 | 0.66±0.11 | | | 1.16±0.18 | | | 1.06±0.22 | | |
| TNM分期 | Ⅰ~Ⅱ | 36 | 0.73±0.12 | 7.756 | <0.001 | 0.94±0.17 | 9.692 | <0.001 | 0.91±0.17 | 8.077 | <0.001 |
| | Ⅲ~Ⅳ | 26 | 0.52±0.08 | | | 1.42±0.22 | | | 1.32±0.23 | | |
| 分化 | 中低分化 | 25 | 0.50±0.07 | 9.252 | <0.001 | 1.35±0.23 | 6.890 | <0.001 | 1.29±0.24 | 6.559 | <0.001 |
| | 高分化 | 37 | 0.73±0.11 | | | 1.00±0.17 | | | 0.94±0.18 | | |
| 远处转移 | 否 | 24 | 0.78±0.12 | 9.066 | <0.001 | 0.95±0.19 | 5.869 | <0.001 | 0.87±0.17 | 6.238 | <0.001 |
| | 是 | 38 | 0.55±0.08 | | | 1.26±0.21 | | | 1.21±0.23 | | |
| 淋巴结转移 | 否 | 32 | 0.76±0.12 | 9.933 | <0.001 | 0.92±0.18 | 8.609 | <0.001 | 0.88±0.17 | 8.241 | <0.001 |
| | 是 | 30 | 0.51±0.07 | | | 1.37±0.23 | | | 1.29±0.22 | | |

有远处转移、有淋巴结转移、PI3K、Akt磷酸化是预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 鼻咽癌患者预后的影响因素

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|-------------------|--------|-------|-----------------|--------------------|-------|
| TNM分期(Ⅲ+Ⅳ vs Ⅰ+Ⅱ) | 0.375 | 0.095 | 6.182 | 1.455(1.141~2.081) | 0.010 |
| 淋巴结转移(有 vs 无) | 0.401 | 0.132 | 6.865 | 1.493(1.204~1.788) | 0.006 |
| 远处转移(有 vs 无) | 0.298 | 0.085 | 7.235 | 1.347(1.093~3.385) | 0.004 |
| miR-299-3p | -0.251 | 0.077 | 7.868 | 0.778(0.676~0.912) | 0.003 |
| PI3K磷酸化 | 0.338 | 0.121 | 6.576 | 1.402(1.221~1.681) | 0.008 |
| Akt磷酸化 | 0.309 | 0.109 | 7.039 | 1.362(1.145~1.775) | 0.006 |

3 讨论

随着近些年分子生物学研究的进展,关于鼻咽癌的增殖、迁移、侵袭调控机制的认识也不断深入,有研究认为miRNA在鼻咽癌的病理进展中发挥重要作用,鼻咽癌组织以及鼻咽癌细胞中存在多种miRNAs异常表达,miRNAs也有望成为鼻咽癌诊断、评估以及治疗的新分子靶点^[7-8]。

miR-299-3p是一种具有抑癌功能的miRNA,相关的细胞实验显示:miR-299-3p对鼻咽癌、胃癌、上尿路上皮癌等多种癌细胞的增殖、迁移、侵袭及血管新生具有抑制作用^[9-11]。相关的临床研究显示^[12-14]:胰腺癌、宫颈癌、骨肉瘤等恶性肿瘤组织中miR-299-3p的表达水平显著降低。以上结果均提示miR-299-3p在多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用。本研究对鼻咽癌患者进行分析,结果显示:以鼻黏膜慢性炎症组织作为对照,鼻咽癌组织中miR-299-3p的表达水平显著降低,与既往研究报道的其他恶性肿瘤中miR-299-3p表达降低的结果相似^[12-13]。进一步分析miR-299-3p表达与鼻咽癌病理特征的关系,结果显示:随着鼻咽癌TNM分期增加、分化程度降低以及发生远处转移和淋巴结转移,miR-299-3p的表达水平呈进一步下降趋势。这一结果表明miR-299-3p低表达与鼻咽癌的病理进展有关,与miR-299-3p的抑癌生物学活性吻合。

穆热迪力·穆塔里甫等^[5]的细胞实验结果显示:miR-299-3p抑制鼻咽癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用与抑制PI3K/Akt信号通路有关。该通路是经典的促癌信号通路,PI3K和Akt依次发生磷酸化活化,活化的PI3K和Akt能够调控多种癌基因表达,进而促进癌细胞生长和转移。研究资料显示^[14]:多种恶性肿瘤组织中PI3K和Akt的磷酸化水平平均

增加。本研究对鼻咽癌组织的检测结果显示:以鼻黏膜慢性炎症组织作为对照,鼻咽癌组织中PI3K和Akt的磷酸化水平增加,且随着鼻咽癌病理进展、PI3K和Akt的磷酸化水平进一步增加。以上结果与PI3K/Akt通路的促癌生物学活性吻合。进一步进行相关性分析的结果显示:鼻咽癌中miR-299-3p的表达与PI3K和Akt的磷酸化水平呈负相关,提示在鼻咽癌组织中miR-299-3p可能靶向调控PI3K/Akt通路。

鼻咽癌的复发和转移是导致生存预后不良的临床因素,癌细胞增殖、迁移和侵袭又是与肿瘤病灶复发和转移密切相关的生物学因素。本研究对miR-299-3p以及受其调控的PI3K/Akt通路及鼻咽癌患者预后的关系进行分析。结果显示:在1年随访中,预后不良的患者11例;与预后良好患者比较,预后不良患者的miR-299-3p表达水平更低,而PI3K和Akt的磷酸化水平更高。进一步进行logistic回归分析的结果显示:miR-299-3p表达是预后不良的保护因素,TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、有远处转移、有淋巴结转移、PI3K、Akt磷酸化是预后不良的危险因素。上述结果中TNM分期、远处转移、淋巴结转移与预后的关系与既往其他研究的结果相似^[15];miR-299-3p表达以及PI3K、Akt磷酸化是预后影响因素的结果进一步表明miR-299-3p以及受其调控的PI3K/Akt通路参与鼻咽癌的发生发展。

综上所述,鼻咽癌中miR-299-3p低表达与PI3K/Akt通路磷酸化相关,miR-299-3p、PI3K、Akt三者与鼻咽癌病理进展及预后不良相关。

参考文献

- [1] Liang YJ, Liu LT, Li Y, et al. Association of Treatment Advances With Survival Rates in Pediatric Patients With Nasopharyngeal Carcinoma in China, 1989-2020[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e220173.
- [2] Majidova N, Sari M, Kahvecioglu FA, et al. Clinicopathologic Features and Efficacy of Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: Real-World Experience[J]. Oncol Res Treat, 2024, 47(7-8):360-367.
- [3] Huang T, Cao L, Feng N, et al. N(6)-methyladenosine (m(6)A)-mediated lncRNA DLGAP1-AS1 enhances breast cancer doxorubicin resistance through miR-299-3p/WTAP feedback loop[J]. Bioengineered, 2021, 12(2):10935-10944.
- [4] Wang B, Wang H, Zhao Q, et al. Matrine induces hepatocellular carcinoma apoptosis and represses EMT and stemness through microRNA-299-3p/PGAM1 axis[J]. Growth Factors, 2022, 40(5-6): 200-211.

Rab35、TRIM8在子宫内膜癌组织中的表达及其与肿瘤进展的关系

赵海波 左学骞* 李丹 孙洪芳

[摘要] **目的** 探究 Rab35、三结构域蛋白 8 (TRIM8) 在子宫内膜癌组织中的表达情况及其与肿瘤进展的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月在沧州市人民医院进行切除手术的子宫内膜癌患者 90 例作为观察组并进行回顾性分析。另选取同期 60 例子宫内膜非典型增生患者作为对照组。比较两组 Rab35 和 TRIM8 蛋白的表达差异,分析其与子宫内膜癌临床特征的关系。应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Rab35 和 TRIM8 蛋白对患者预后的影响。采用 COX 比例风险模型对子宫内膜癌患者预后的影响因素进行单变量和多变量分析。**结果** 观察组的 Rab35 阳性表达高于对照组,TRIM8 阳性表达则低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。组织低分化、淋巴结出现转移、子宫肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 以及 FIGO 分期 III~IV 期的 Rab35 蛋白阳性率均更高,TRIM8 蛋白阳性率均更低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。生存曲线结果显示,Rab35 蛋白表达阳性患者的累积生存率较阴性患者低;TRIM8 蛋白表达阴性患者的累积生存率较阳性患者低,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。COX 模型分析显示,Rab35 和 TRIM8 蛋白表达异常、分化程度、子宫肌层浸润深度以及 FIGO 分期均为子宫内膜癌患者死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 子宫内膜癌组织中,Rab35 表达阳性,TRIM8 表达阴性均与子宫内膜癌患者病情发展和预后死亡密切相关。

[关键词] 子宫内膜癌; Rab 35; 三结构域蛋白 8; 预后; 免疫组化

Expression of Rab35 and TRIM8 in endometrial cancer tissues and their relationship with tumor progression

ZHAO Haibo, ZUO Xueqian*, LI Dan, SUN Hongfang

(Department of Gynecology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of Rab35 and tripartite motif-containing 8 (TRIM8) in endometrial cancer tissues and their relationship with tumor progression. **Methods** A total of 90 endometrial cancer patients who underwent resection surgery at Cangzhou People's Hospital between January 2020 and December 2023 were selected as the observation group for a retrospective analysis. Another 60 patients with atypical endometrial hyperplasia in the same period were chosen as the control group. The expression differences of Rab35 and TRIM8 proteins between the two groups were compared, and their relationship with the clinical features of endometrial cancer was analyzed. Kaplan-Meier survival curves were used to evaluate the impact of Rab35 and TRIM8 protein expression on patients' prognosis. Univariate and multivariate analyses of the factors influencing the prognosis of endometrial cancer patients were performed using the COX proportional risk model. **Results** The positive expression of Rab35 in the observation group was higher than that in the control group, while the positive expression of TRIM8 was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of Rab35 protein was higher, while the positive rate of TRIM8 protein was lower in patients with poorly differentiated tissues, lymph node metastasis, myometrial infiltration depth $\geq 1/2$, and FIGO stage III~IV, which were shown statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of survival curves showed that the cumulative survival rate of patients with positive Rab35 protein ex-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20232087)

作者单位:沧州市人民医院妇科,河北,沧州 061000

*通信作者:左学骞, E-mail: zuoxq521@163.com

pression was lower than that of negative patients; the cumulative survival rate of patients with negative TRIM8 protein expression was lower than that of positive patients, with statistically significant differences ($P<0.05$). The analysis of COX modeling showed that the abnormalities of Rab35 and TRIM8 protein expression, degree of differentiation, depth of infiltration in the myometrium, and the FIGO stage were all risk factors for death in endometrial cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** High levels of Rab35 expression and low levels of TRIM8 expression in endometrial cancer tissues were both strongly linked to disease progression and a poor prognosis for endometrial cancer patients.

[KEY WORDS] Endometrial cancer; Rab 35; Tripartite motif-containing 8; Prognosis; Immunohistochemistry

子宫内膜癌是一种上皮性恶性肿瘤,在我国的致死率仅次于宫颈癌,严重威胁女性的健康^[1]。据统计^[2],2015年我国子宫内膜癌患者的平均发病年龄为55岁,且近年来正逐渐呈现年轻化趋势。子宫内膜癌的发病涉及多种因素,包括年龄增加、基因突变、合并肥胖或糖尿病等基础疾病、以及雌激素或孕激素水平异常等,但其具体的发病机制仍尚不明确^[3]。通常情况下,大多数子宫内膜癌患者的预后较为良好,但有少部分早期和低危患者的病情进展迅速^[4]。因此,寻找合适的分子标志物以优化诊断和治疗策略具有重要意义。Rab35是一种定位于质膜和内体的 Rab 三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)酶,能通过招募特定的效应子来参与细胞的分裂、迁移、吞噬杯的形成和神经元突起的生长等多个关键细胞功能,调控快速内吞货物循环和肌动蛋白动力学^[5]。有研究显示^[6],Rab35参与了胶质母细胞瘤、肝细胞癌等肿瘤的增殖和迁移过程。三结构域蛋白8(Tripartite motif-containing 8, TRIM8)是一种 E3 泛素连接酶,能通过泛素化修饰介导目标蛋白降解,被证实与卵巢癌、尤文肉瘤等肿瘤的进展密切相关^[7]。本研究旨在检测子宫内膜癌组织中 Rab35 和 TRIM8 蛋白的表达情况,并通过分析其与子宫内膜癌患者临床特征和预后的关系,以探讨二者在预测子宫内膜癌患者预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2020年1月至2023年12月在沧州市人民医院进行切除手术的90例子宫内膜癌患者作为观察组,年龄33~71岁,平均(50.32±7.14)岁。纳入标准:①经《子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)》^[8]中的相关标准确诊为子宫内膜癌;②子宫内膜癌病理标本保存完好;③临床资料真

实、完整、可追溯。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②非子宫内膜癌原因致死亡。剔除标准:①未完成相关的临床病理检查。另选取同期于医院进行切除手术的子宫内膜非典型增生患者60例作为对照组,年龄36~69岁,平均(49.61±6.83)岁。两组的基线资料相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过沧州市人民医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过医院电子病历系统和病理学检查报告等途径收集患者的年龄、肿瘤直径、淋巴结转移以及子宫内膜癌组织分型、分化程度、子宫肌层浸润深度以及FIGO^[9]分期等临床信息。

1.2.2 试剂与仪器

兔抗人 Rab35 单克隆抗体、兔抗人 TRIM8 单克隆抗体:南京金斯瑞生物科技有限公司;链霉菌和素-生物素-过氧化物酶复合物(Strept-avidin-biotin-peroxidase complex, SABC)试剂盒:上海康朗生物科技有限公司;3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(3,3'-Diaminobenzidine tetrahydrochloride, DAB)染色剂:慈达(广州)生物技术有限公司;CNT300全自动免疫组化染色仪:河南赛诺特生物技术有限公司。

1.2.3 染色方法

采用免疫组化法对保留的子宫内膜癌组织以及子宫内膜非典型增生组织中的 Rab35 和 TRIM8 蛋白进行检测。取组织石蜡切片,微波加热进行预处理。应用3%过氧化氢水溶液浸泡15 min以消除内源性酶活性和氧化还原剂的干扰,同时利用高温条件修复抗原结构。加入稀释比例为1:100的 Rab35 抗体和 TRIM8 抗体,将切片在4℃下孵育过夜,以便抗体与组织中的特定抗原结合。翌日,加入第二抗体后在37℃下孵育20 min。洗涤后加入 SABC 试剂,在37℃下继续孵育20 min以增强第二抗体的检测信号。滴加显色剂 DAB,

并应用苏木素对细胞核进行复染。对切片标本进行脱水干燥,并用中性树胶封片。以PBS代替第一抗体进行染色,作为阴性对照,将标本置于显微镜下观察染色强度并计算阳性细胞百分比。

1.2.4 结果判定

由病理科的两名专业医师在不清楚分组的情况下进行读片。Rab35和TRIM8蛋白阳性表达下可见细胞内存在淡黄色或棕褐色颗粒。染色强度按颜色深浅从无到棕褐色分别记为0、1、2、3分。阳性细胞百分比 $\leq 5\%$ 记为0分, $5\% <$ 百分比 $\leq 25\%$ 为1分, $25\% <$ 百分比 $\leq 50\%$ 为2分, $50\% <$ 百分比 $\leq 75\%$ 为3分,达75%以上为4分。阳性细胞百分比得分和染色强度得分乘积 ≤ 3 分为阴性,3分以上为阳性^[9]。

1.2.5 随访结局

通过门诊复查或者电话联系对患者术后进行为期1年的随访,统计患者术后出现肿瘤复发、转移或者死亡的时间,计算患者的无瘤生存率。

1.3 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。计数资料均以 $n(\%)$ 描述,应用 χ^2 检验对比组间Rab35和TRIM8蛋白的表达差异。绘制Kaplan-Meier生存曲线并行Log-rank检验。利用COX比例风险模型进行影响子宫内膜癌患者预后的

单因素和多因素分析。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组Rab35、TRIM8蛋白表达情况对比

免疫组化结果显示,Rab35蛋白在观察组中的阳性表达显著高于对照组,TRIM8蛋白在观察组中的阳性表达则显著低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

| 组别 | n | Rab35 | | TRIM8 | |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 |
| 观察组 | 90 | 58(64.44) | 32(35.56) | 28(31.11) | 62(68.89) |
| 对照组 | 60 | 19(31.67) | 41(68.33) | 37(61.67) | 23(38.33) |
| χ^2 值 | | 15.482 | | 13.688 | |
| P值 | | < 0.001 | | < 0.001 | |

2.2 Rab35和TRIM8蛋白与子宫内膜癌临床特征的关系

在不同的年龄、肿瘤直径以及组织学分型中,Rab35和TRIM8蛋白的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。然而,在组织低分化、淋巴结转移、子宫肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 以及FIGO分期III~IV期的情况下,Rab35蛋白的阳性率显著升高,而TRIM8蛋白的阳性率显著降低,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 Rab35和TRIM8蛋白与子宫内膜癌临床特征的关系 [$n(\%)$]

| 临床指标 | n | Rab35 | | χ^2 值 | P值 | TRIM8 | | χ^2 值 | P值 |
|----------|----|-----------|-----------|------------|-------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | | 阳性(n=58) | 阴性(n=32) | | | 阳性(n=28) | 阴性(n=62) | | |
| 年龄 | | | | 0.024 | 0.876 | | | 0.104 | 0.747 |
| ≥55岁 | 60 | 39(65.00) | 21(35.00) | | | 18(30.00) | 42(70.00) | | |
| <55岁 | 30 | 19(63.00) | 11(18.33) | | | 10(33.33) | 20(66.67) | | |
| 肿瘤直径 | | | | 1.231 | 0.267 | | | 2.146 | 0.143 |
| ≥4 cm | 52 | 36(69.23) | 16(30.77) | | | 13(25.00) | 39(75.00) | | |
| <4 cm | 38 | 22(57.89) | 16(42.11) | | | 15(39.47) | 23(60.53) | | |
| 组织学分型 | | | | 1.560 | 0.212 | | | 0.671 | 0.413 |
| I型 | 33 | 24(72.73) | 9(27.27) | | | 12(36.36) | 21(63.64) | | |
| II型 | 57 | 34(59.65) | 23(40.35) | | | 16(28.57) | 41(71.93) | | |
| 分化程度 | | | | 4.085 | 0.043 | | | 21.978 | < 0.001 |
| 低分化 | 65 | 46(70.77) | 19(29.23) | | | 11(16.92) | 54(83.08) | | |
| 中高分化 | 25 | 12(48.00) | 13(52.00) | | | 17(68.00) | 8(32.00) | | |
| 淋巴结转移 | | | | 7.788 | 0.005 | | | 10.136 | 0.002 |
| 有 | 31 | 26(83.87) | 5(16.13) | | | 3(9.68) | 28(90.32) | | |
| 无 | 59 | 32(54.24) | 27(45.76) | | | 25(42.37) | 34(57.63) | | |
| 子宫肌层浸润深度 | | | | 5.002 | 0.025 | | | 20.553 | < 0.001 |
| ≥1/2 | 48 | 36(75.00) | 12(25.00) | | | 5(10.42) | 43(89.58) | | |
| <1/2 | 42 | 22(52.38) | 20(47.62) | | | 23(54.76) | 19(45.24) | | |
| FIGO分期 | | | | 5.556 | 0.018 | | | 5.369 | 0.021 |
| I~II期 | 62 | 35(56.45) | 27(43.55) | | | 24(38.71) | 38(61.29) | | |
| III~IV期 | 28 | 23(82.14) | 5(17.86) | | | 4(14.29) | 24(85.71) | | |

2.3 Rab35 和 TRIM8 蛋白表达水平不同的患者预后生存情况

术后对所有子宫内膜癌患者进行术后1年随访,其中死亡9例,死亡率为10.00%,复发17例,复发率为18.89%。生存曲线分析结果显示,Rab35蛋白表达阳性患者的累积无瘤生存率低于Rab35蛋白阴性患者;而TRIM8蛋白表达阴性患者的累积无瘤生存率低于TRIM8蛋白阳性患者,且差异均具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.353, 8.550; P=0.012, 0.003 < 0.05$)。见图1。

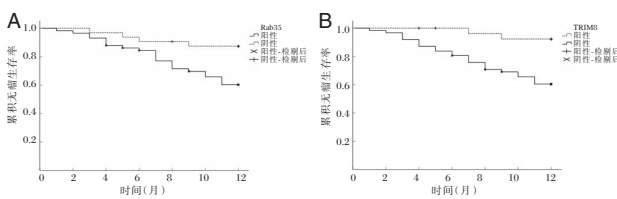


图1 不同Rab35 (A)和TRIM8 (B)蛋白表达水平子宫内膜癌患者的Kaplan-Meier生存曲线

2.4 影响子宫内膜癌患者预后的危险因素分析

COX模型分析结果显示,Rab35和TRIM8蛋白表达异常、分化程度、子宫肌层浸润深度以及FIGO分期均为子宫内膜癌患者死亡的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

子宫内膜癌作为妇科常见的恶性肿瘤之一,其预后受多种因素影响,包括肿瘤分期、组织学类型、分子特征以及治疗反应等。Rab35作为参与细胞膜运输的GTP酶,既往在Wen等^[10]的研究中,已被证实其在非小细胞肺癌组织中的高表达能够促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。TRIM8作为泛素-蛋白酶体系统的关键成员之一,能够响应基因毒性应激、病毒或细菌攻击等刺激,并协调细胞存活、免疫反应、癌症发展、自噬、凋亡、分化和炎症等生物过程^[11]。

本研究显示,相较于非典型增生组织,子宫内膜癌组织中Rab35的阳性表达率显著升高,在病情更严重的子宫内膜癌组织中,其表达水平更高。另外,Rab35阳性表达患者具更低的生存率,并且是影响子宫内膜癌患者预后的危险因素,提示Rab35在机体内可发挥致癌作用,其表达的上调能促进子宫内膜癌的发生和发展。Rab35在细胞质分裂过程中,能够通过招募效应子来氧化和解聚肌动蛋白丝,从而促进细胞质分裂桥的收缩和断裂。因此,其异常激活或功能失调可能影响细胞质分裂的正常进行,导致细胞分裂失败,形成多核细胞,增加细胞的基因组不稳定性,从而促进癌症的发生和发展^[12]。此外,子宫内膜癌小鼠模型的相关研究指出^[13],TP53、PTEN、Kras G12D等多种基因的突变可能通过调控磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等关键信号通路,影响细胞骨架重塑和细胞运动过程等,从而加速子宫内膜癌的进展。基于以上既往研究结果,推测Rab35导致子宫内膜癌不良预后可能与其在子宫内膜癌中能够刺激基因突变的发生有关。

本研究结果显示,在子宫内膜癌组织中,TRIM8主要呈阴性表达,且其阴性表达与更严重的子宫内膜癌组织发展、患者的死亡风险以及生存时间均在显著的相关性,提示TRIM8的水平下降可促进子宫内膜癌的进展。既往研究表明^[14],TRIM8具有双重调控特性,能同时发挥致癌和抑癌作用,这主要归因于其对三个关键细胞信号通路的选择性调控,包括肿瘤蛋白p53(Tumor protein p53, p53)介导的肿瘤抑制通路、核因子-κB(Nuclear factor-κB, NF-κB)通路以及Janus激酶-信号转导和转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)通路。其中,p53作为重要的抑癌基因,能够影响细胞凋亡、细胞周期停滞和DNA修复等多个关键生物过程,从而在子宫内膜癌中抑制肿瘤细胞的

表3 影响子宫内膜癌患者预后的COX比例风险回归模型分析

| 变量 | 赋值 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|----------|-----------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | | HR(95% CI)值 | P值 | HR(95% CI)值 | P值 |
| Rab35 | 阳性=1, 阴性=0 | 6.303(1.709~23.251) | 0.006 | 3.766(1.552~9.133) | 0.003 |
| TRIM8 | 阳性=1, 阴性=0 | 0.231(0.085~0.630) | 0.004 | 0.124(0.041~0.373) | <0.001 |
| 分化程度 | 中高分化=1, 低分化=0 | 1.733(1.062~2.829) | 0.028 | 1.896(1.045~3.441) | 0.035 |
| 淋巴结转移 | 有=1, =0 | 3.743(0.812~17.267) | 0.091 | 3.611(0.857~15.221) | 0.080 |
| 子宫肌层浸润深度 | ≥1/2=1, <1/2=0 | 2.537(1.648~3.905) | <0.001 | 2.270(1.830~2.817) | <0.001 |
| FIGO分期 | Ⅲ~Ⅳ期=1, I~II期=0 | 5.529(3.592~8.510) | <0.001 | 4.007(1.469~10.930) | 0.007 |

增殖、侵袭和上皮-间质转化^[15]。在化疗耐药的透明细胞肾细胞癌中,TRIM8受微小RNA的调控而表达下调,进而影响p53的稳定性和激活,导致肿瘤细胞周期正常进行并促进肿瘤增殖^[11]。由此,推测TRIM8在子宫内膜癌患者体内可能受某些应激因素的影响而表达下降,从而削弱其对p53通路的正向调控作用,导致肿瘤抑制机制受损,进而促进子宫内膜癌的进展与不良预后。

综上所述,Rab35蛋白的表达上调和TRIM8蛋白的表达下调均能够促进子宫内膜癌组织的病理学发展,Rab35和TRIM8有望成为预测子宫内膜癌患者预后的新型分子标志物。

参考文献

- [1] 韩雪松,丁雪,赵鹏,等. LA16c-313D11.11与miR-205-5p在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(5):579-582+591.
- [2] 沈晓瑜,贾岳,杨志芹,等. 子宫内膜癌流行病学趋势及危险因素的研究进展[J]. 华南预防医学, 2022,48(9):1079-1081+1086.
- [3] Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021,7(1):88.
- [4] Mao X, Tang X, Ye J, et al. Multi-omics profiling reveal cells with novel oncogenic cluster, TRAP1low/CAMSAP3low, emerge more aggressive behavior and poor-prognosis in early-stage endometrial cancer[J]. Mol Cancer, 2024,23(1):127.
- [5] Mellouk N, Lensen A, Lopez-Montero N, et al. Post-translational targeting of Rab35 by the effector IcsB of Shigella determines intracellular bacterial niche formation [J]. Cell Rep, 2024,43(4):114034.
- [6] Pan D, Chen X, Zong Y, et al. Prognostic Implications of RAB35 and its relationship with immune microenvironment in pan-cancer[J]. Altern Ther Health Med, 2023,29(8):452-460.
- [7] Wu F, Xu J, Jin X, et al. TRIM8 promotes ovarian cancer proliferation and migration by targeting VDAC2 for ubiquitination and degradation[J]. Cancer Med, 2024,13(11):e7396.
- [8] 周琦,吴小华,刘继红,等. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018,34(8):880-886.
- [9] 李丹,左学骞,赵海波,等. Rab35、TRIM8在子宫内膜癌中的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2024,21(6):820-824.
- [10] Wen H, Liu Z, Tang J, et al. MiR-185-5p targets RAB35 gene to regulate tumor cell-derived exosomes-mediated proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer cells[J]. Aging (Albany NY), 2021,13(17):21435-21450.
- [11] Marzano F, Guerrini L, Pesole G, et al. Emerging roles of TRIM8 in health and disease[J]. Cells, 2021,10(3):561.
- [12] Kumar R, Francis V, Ioannou MS, et al. DENND2B activates Rab35 at the intercellular bridge, regulating cytokinetic abscission and tetraploidy[J]. Cell Rep, 2023,42(7):112795.
- [13] Chen J, Dai S, Zhao L, et al. A new type of endometrial cancer models in mice revealing the functional roles of genetic drivers and exploring their susceptibilities [J]. Adv Sci (Weinh), 2023,10(24):e2300333.
- [14] Hosseinalizadeh H, Mohamadzadeh O, Kahrizi MS, et al. TRIM8: a double-edged sword in glioblastoma with the power to heal or hurt[J]. Cell Mol Biol Lett, 2023,28(1):6.
- [15] Liu Y, Zhao R, Chi S, et al. UBE2C is upregulated by estrogen and promotes epithelial-mesenchymal transition via p53 in endometrial cancer[J]. Mol Cancer Res, 2020,18(2):204-215.

(上接第847页)

- [5] 穆热迪力·穆塔里甫,阿卜拉·艾则孜,皮力东·库亚西,等. 微小RNA-299-3p通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路调控鼻咽癌增殖、侵袭及迁移的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2025,29(3):6-10+16.
- [6] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期2017版(2008鼻咽癌分期修订专家共识)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017,26(10):1119-1125.
- [7] Li M, Mo T, Yang Z, et al. A fishnet between nasopharyngeal carcinoma and resistance: the competing endogenous RNA network[J]. Curr Treat Options Oncol, 2025,26(1):45-54.
- [8] Guan GF, Fu ZM, Zhang J, et al. Interferon Gamma Receptor 2 Collaborates With Circular RNA/MicroRNA to Modulate Programmed Cell Death-Ligand 1 Levels in Nasopharyngeal Carcinoma[J]. World J Oncol, 2024,15(6):929-941.
- [9] Wang CS, Lee YC, Jhan JH, et al. MicroRNA-299-3p inhibits cell proliferation, motility, invasion and angiogenesis via VEGFA in upper tract urothelial carcinoma[J]. J Gene Med, 2024,26(1):e3616.
- [10] Wang Z, Liu Q, Huang P, et al. miR-299-3p suppresses cell progression and induces apoptosis by downregulating PAX3 in gastric cancer[J]. Open Life Sci, 2021,16(1):266-276.
- [11] Tang L, Xu M, Zhu H, et al. MiR-299-3p Inhibits Nasopharyngeal Carcinoma Cell Proliferation and Migration by Targeting MMP-2[J]. J Oncol, 2022,25(2022):2322565.
- [12] Wang HQ, Qian CH, Guo ZY, et al. Long noncoding RNA negative regulator of antiviral response contributes to pancreatic ductal adenocarcinoma progression via targeting miR-299-3p [J]. World J Gastroenterol, 2022,28(35):5141-5153.
- [13] Chen M, Chi Y, Chen H, et al. Long non-coding RNA USP30-AS1 aggravates the malignant progression of cervical cancer by sequestering microRNA-299-3p and thereby overexpressing PTP4A1[J]. Oncol Lett, 2021,22(1):505.
- [14] Wang S, Xie D, Yue H, et al. Phospholipase C Beta 2 as a Key Regulator of Tumor Progression and Epithelial-Mesenchymal Transition via PI3K/AKT Signaling in Renal Cell Carcinoma[J]. Biomedicines, 2025,13(2):304.
- [15] 王赞,王芹,徐亮,等. YAP、p-STAT3、LMP2A在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(8):1435-1439.

NPAR对急性冠脉综合征PCI术患者在院预后的预测价值

兰婷 刘兴军 刘国斌 刘峰 赵增* 肖波 蒋川 陈丹丹

[摘要] 目的 探讨中性粒细胞百分比与白蛋白比值(NPAR)对急性冠脉综合征(ACS)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术患者在院预后的预测价值。方法 选取2023年1月至2024年6月于金堂县第一人民医院进行PCI术治疗的180例ACS患者作为研究对象。采用血液分析仪检测中性粒细胞百分比,采用全自动生化检测仪检测白蛋白水平,并计算NPAR。根据院内有无发生主要不良心血管事件(MACE)将患者分入预后良好组(未发生MACE, $n=152$)和预后不良组(发生MACE, $n=28$)。采用受试者工作特性曲线(ROC)分析NPAR对ACS行PCI术患者在院预后的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨预后影响因素。结果 预后良好组NPAR高于预后不良组($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,NPAR预测ACS行PCI术患者在院预后情况的AUC为0.927(95%CI:0.882~0.972),截断值为1.76,灵敏度和特异度分别为0.893、0.855。预后不良组年龄、合并高血压占比、支架植入个数0~1个占比、全球急性冠脉事件登记(GRACE)评分高于预后良好组($P<0.05$)。多因素分析显示,有合并高血压、支架植入个数2~3个、GRACE评分 ≥ 23.81 分、NPAR ≥ 1.76 是ACS行PCI术患者在院预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 高水平NPAR是ACS行PCI术患者在院预后不良的独立危险因素,其对评估ACS行PCI术患者在院预后情况有一定临床价值。

[关键词] 中性粒细胞百分比与白蛋白比值;急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;主要不良心血管事件

Prognostic value of NPAR in cases with acute coronary syndrome undergoing PCI

LAN Ting, LIU Xingjun, LIU Guobin, LIU Feng, ZHAO Zeng*, XIAO Bo, JIANG Chuan, CHEN Dandan
(Department of Cardiovascular Medicine, Jintang First People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610400)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the prognostic value of neutrophil percentage to albumin ratio (NPAR) in cases with ACS after PCI. **Methods** 180 ACS patients who underwent PCI treatment at the First People's Hospital of Jintang County from January 2023 to June 2024 were selected as the study subjects. The neutrophil percentage was measured using a blood analyzer, albumin levels were measured with an automatic biochemical detector, and the NPAR was calculated. Based on the occurrence of MACE, the cases were divided into a good prognosis group (no MACE, $n=152$) and a poor prognosis group (MACE, $n=28$). The prognostic value of NPAR in patients with ACS undergoing PCI was analyzed using ROC analysis. Additionally, the prognostic factors of patients with ACS undergoing PCI in the hospital were investigated using multivariate logistic stepwise regression. **Results** The NPAR in the good prognosis group was higher than in the poor prognosis group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of NPAR in predicting in-hospital prognosis of ACS cases undergoing PCI was 0.927 (95%CI: 0.882~0.972), with a cutoff value of 1.76 and sensitivity and specificity of 0.893 and 0.855, respectively. In comparison, the age, proportion of hypertension, number of stent implantations (0-1), and GRACE score of the poor prognosis group were higher than those of the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate analysis results indicated that hypertension, two to three stents implanted, a GRACE score ≥ 23.81 , and NPAR ≥ 1.76 were risk factors for poor prognosis in patients with ACS

基金项目:四川省医学会科研项目(S2024058)

作者单位:金堂县第一人民医院心血管内科,四川,成都 610400

*通信作者:赵增, E-mail: zhaozeng8213@163.com

after PCI ($P<0.05$). **Conclusion** A high level of NPAR is an independent risk factor for a poor prognosis in cases of ACS after PCI. It holds clinical value in evaluating the prognosis of cases with ACS after PCI.

[KEY WORDS] Neutrophil percentage to albumin ratio; Acute coronary syndrome; PCI; MACE

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组由冠状动脉不稳定斑块破裂或侵蚀而导致心肌缺血的临床综合征,其发病率和死亡率较高,是全球心血管疾病防治的重点之一^[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗ACS的有效手段,其通过导管技术在冠状动脉内植入支架,恢复血流^[2]。但术后仍有部分患者在院内即会出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),严重影响预后^[3]。因此,寻找可早期预测ACS行PCI术患者在院预后的生物学标志物具有重要意义。既往研究发现^[4],炎症在心血管疾病的发生发展中起重要作用。中性粒细胞(neutrophils, NEUT)是人体中最主要的白细胞类型之一,参与了急性炎症反应。白蛋白(albumin, ALB)是血液中含有最多的蛋白质,具有多种生理功能。中性粒细胞百分比与白蛋白比值(neutrophil percentage to albumin Ratio, NPAR)是一种新型的炎症指标,结合了NEUT和ALB,可更全面地反映患者炎症状态^[5]。本研究旨在探讨NPAR对ACS患者PCI术在院预后的预测价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2024年6月期间于金堂县第一人民医院进行PCI术治疗的180例ACS患者作为研究对象,其中男108例,女72例;年龄45~79岁,平均(61.21±7.43)岁;体重指数21.00~28.00 kg/m²,平均(23.06±3.57)kg/m²;吸烟史46例,合并糖尿病34例,合并高血压53例。纳入标准:①符合ACS诊断标准^[6];②临床资料完整;③发病时间<12 h;④无直接PCI禁忌,均行PCI术治疗,且由同一医护团队进行治疗与护理;⑤患者或家属知情同意本研究,并签署同意书。排除标准:①既往有冠脉搭桥术、PCI术史;②合并有肝、肾等重要器官功能障碍者;③合并有自身免疫疾病、恶性肿瘤或血液疾病者;④合并先天性心脏病、心病或心脏瓣膜病者;⑤既往有脑血管事件史、心肌梗死史者;⑥近3个月内有输血或外伤手术史;

⑦患有精神疾病或依从性差者。本研究经院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

对研究对象的临床资料进行收集,包括年龄、性别、体重指数、吸烟史、合并糖尿病史、合并高血压史、急性冠脉综合征类型、支架植入个数、术后用药情况、全球急性冠脉事件登记(global registry of acute coronary events, GRACE)评分,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.2.2 血液指标检测及NPAR计算

所有研究对象于入院后采集外周静脉血6 mL,将血液样本分为两份,一份3 mL。一份直接用于测定全血细胞计数,通过血液分析仪测定NEUT%;另一份进行离心处理,离心参数:3 000 r/min 离心10 min,离心半径为8 cm,采用全自动生化检测仪检测ALB,计算NPAR。NPAR计算公式为NEUT%/ALB。

1.3 在院预后判断与分组

住院期间密切观察ACS行PCI术患者的MACE发生情况^[7],包括心源性休克、复发心绞痛、严重心力衰竭、支架内再狭窄、心脏骤停、恶性心律失常、院内再次血运重建和全因死亡,发生MACE者定义为预后不良,反之为预后良好。根据ACS行PCI术患者在院内有无发生MACE将其分为预后良好组($n=152$)和预后不良组($n=28$)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,符合正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性曲线(ROC)分析NPAR对ACS行PCI术患者在院预后的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨预后影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NPAR 比较

预后良好组 NPAR 高于预后不良组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 NPAR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NPAR |
|-------|-----|-----------|
| 预后良好组 | 152 | 1.60±0.15 |
| 预后不良组 | 28 | 1.94±0.23 |
| t 值 | | 10.041 |
| P 值 | | <0.001 |

2.2 NPAR 对 ACS 行 PCI 术患者在院预后的预测价值

ROC 曲线分析显示, NPAR 预测 ACS 行 PCI 术患者在院预后情况的 AUC 为 0.927 (95%CI: 0.882~0.972), 截断值为 1.76, 灵敏度和特异度分别为 0.893、0.855。见表 2、图 1。

表 2 NPAR 对 ACS 行 PCI 术患者在院预后的预测价值

| 检测指标 | AUC | 95% CI | 截点值 | 灵敏度 | 特异度 |
|------|-------|-------------|------|-------|-------|
| NPAR | 0.927 | 0.882~0.972 | 1.76 | 0.893 | 0.855 |

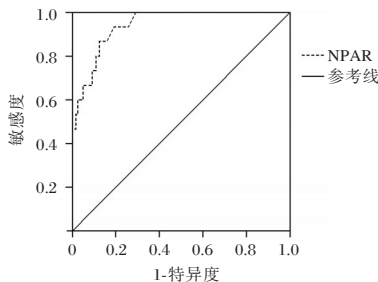


图 1 ROC 曲线图

2.3 ACS 行 PCI 术患者在院预后的单因素分析

两组性别、体重指数、吸烟史、合并糖尿病史、急性冠脉综合征类型、术后用药情况、LVEF、TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 预后不良组年龄、合并高血压占比、支架植入个数 0~1 个占比、GRACE 评分高于预后良好组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ACS 行 PCI 术患者在院预后的多因素分析

将 ACS 行 PCI 术患者在院预后作为因变量

表 3 ACS 行 PCI 术患者在院预后的单因素分析

| 组别 | [($\bar{x} \pm s$), n(%)] | | t/ χ^2 值 | P 值 |
|--------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|--------|
| | 预后良好组 (n=152) | 预后不良组 (n=28) | | |
| 年龄(岁) | 60.37±6.57 | 65.74±8.24 | 3.812 | <0.001 |
| 性别男 | 93(61.18) | 15(53.57) | 0.571 | 0.450 |
| 女 | 59(38.82) | 13(46.43) | | |
| 体重指数(kg/m ²) | 23.03±3.45 | 23.25±3.61 | 0.308 | 0.759 |
| 吸烟史 | 37(34.34) | 9(32.14) | 0.756 | 0.384 |
| 合并糖尿病 | 28(18.42) | 6(21.43) | 0.140 | 0.709 |
| 合并高血压 | 39(25.66) | 14(50.00) | 6.744 | 0.009 |
| 急性冠脉综合征类型 | | | | |
| 不稳定心绞痛 | 97(63.82) | 16(57.14) | | |
| 急性 ST 段抬高型心肌梗死 | 34(22.36) | 8(28.57) | 0.561 | 0.755 |
| 急性非 ST 段抬高型心肌梗死 | 21(13.82) | 4(14.29) | | |
| 支架植入个数(个) | | | | |
| 0~1 | 73(48.03) | 21(75.00) | 6.895 | 0.009 |
| 2~3 | 79(51.97) | 7(25.00) | | |
| 术后用药情况 | | | | |
| 阿司匹林 | 147(96.71) | 26(92.86) | 0.939 | 0.332 |
| 氯吡格雷 | 132(86.84) | 24(85.71) | 0.026 | 0.872 |
| 他汀类药物 | 128(84.21) | 22(78.57) | 0.541 | 0.462 |
| β -受体阻滞剂 | 135(88.82) | 23(82.14) | 0.981 | 0.322 |
| ACEI/ARB 药物 | 124(81.58) | 20(71.43) | 1.523 | 0.217 |
| GRACE 评分(分) | 21.09±3.71 | 26.53±3.04 | 7.315 | <0.001 |
| LVEF(%) | 55.26±6.34 | 54.37±5.81 | 0.691 | 0.490 |
| TC(mmol/L) | 4.17±1.05 | 4.21±0.72 | 0.193 | 0.847 |
| TG(mmol/L) | 1.86±0.54 | 1.67±0.31 | 1.805 | 0.073 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.92±0.89 | 3.01±0.75 | 0.503 | 0.616 |
| HDL-C(mmol/L) | 0.96±0.22 | 0.94±0.19 | 0.451 | 0.653 |

(预后良好=0、预后不良=1), 用单因素分析中有意义的指标及 NPAR 作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析, 结果显示: 合并高血压 ($OR=2.063$, 95%CI: 1.242~3.427)、支架植入个数 2~3 个 ($OR=2.230$, 95%CI: 1.306~3.808)、GRACE 评分 ≥ 23.81 分 ($OR=2.578$, 95%CI: 1.639~4.054)、NPAR ≥ 1.76 ($OR=3.219$, 95%CI: 1.991~5.203) 是 ACS 行 PCI 术患者在院预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

ACS 是临床常见的心血管疾病, 病理机制涉及血栓形成、炎症反应和血管痉挛等多种因素^[8]。临床通过行 PCI 术来恢复 ACS 患者心肌供血, 改

表 4 ACS 行 PCI 术患者在院预后的多因素分析

| 因素 | 赋值 | β 值 | SE 值 | Wald χ^2 值 | HR(95% CI) 值 | P 值 |
|----------|------------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 合并高血压 | 无=0; 有=1 | 0.724 | 0.259 | 7.814 | 2.063(1.242~3.427) | 0.005 |
| 支架植入个数 | 0~1 个=0; 2~3 个=1 | 0.802 | 0.273 | 8.630 | 2.230(1.306~3.808) | 0.003 |
| GRACE 评分 | <23.81 分=0; ≥ 23.81 分=1 | 0.947 | 0.231 | 16.806 | 2.578(1.639~4.054) | <0.001 |
| NPAR | <1.76=0; ≥ 1.76 =1 | 1.169 | 0.245 | 22.767 | 3.219(1.991~5.203) | <0.001 |

善其临床症状和预后^[9]。但有研究发现^[10],部分患者PCI术后仍会出现MACE,甚至死亡。因此,寻找可预测ACS行PCI术患者在院预后的生物标志物极为重要。

NEUT%是炎症反应的重要标志物,较高水平的NEUT%通常与炎症反应和心血管事件风险相关^[11]。ALB是由肝脏合成的血浆蛋白,ALB水平下降可反映机体的营养不良和炎症状态^[12]。NPAR结合了NEUT%与ALB两项指标,既能综合反映非特异性炎症的进展,又能反映营养状况,适用于心血管领域的预后研究中。一项研究发现^[13],NPAR与慢性心力衰竭患者的全因死亡率独立相关,其预测患者全因死亡率的能力优于单一NEUT%或ALB。Cui等^[14]研究表明,高NPAR的ST段抬高型心肌梗死患者的院内病死率、MACE发生率高于低NPAR患者。在本研究中,预后良好组NPAR值高于预后不良组,表明高NPAR与患者在院预后不良密切相关。分析其原因为,在ACS行PCI术患者中,高NEUT%可导致体内炎症细胞的活化增多,而低ALB水平反映了抗炎作用的减弱,这种双重效应加剧了炎症反应,引起不良预后。同时,ALB下降表明患者营养状态差,进而影响机体的免疫力和修复能力,增加心血管事件的风险。此外,低水平ALB会导致氧化应激的增加,进一步损害心肌细胞和血管内皮细胞,影响患者预后。高NPAR提示患者受炎症反应和营养不良的双重影响,是ACS行PCI术患者院内不良预后的独立危险因素。

ROC曲线分析显示,NPAR预测ACS行PCI术患者在院预后的AUC为0.927,灵敏度和特异度分别为0.893、0.855,表明NPAR在预测ACS患者PCI术后预后方面临床价值较好。进一步多因素分析结果显示,合并高血压、支架植入个数2~3个、GRACE评分 ≥ 23.81 分也是ACS行PCI术患者在院预后不良的危险因素。分析原因,高血压导致血管壁压力增高,加速动脉粥样硬化和斑块破裂;多支架植入增加了手术复杂性和并发症风险;而GRACE评分高表示患者的基础风险较高,预后不良的可能性更大。

综上所述,高水平NPAR是ACS行PCI术患者在院预后不良的独立危险因素,对预测ACS行PCI术患者在院预后情况有一定临床价值。

参考文献

- [1] 肖建东,路玉李,王雅,等.心外膜脂肪厚度与急性冠状动脉综合征再发心血管事件的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(5):828-831.
- [2] Noaman S, Vogrin S, Dinh D, et al. Percutaneous Coronary Intervention Volume and Cardiac Surgery Availability Effect on Acute Coronary Syndrome-Related Cardiogenic Shock[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(8): 876-886.
- [3] 乔燕燕,汪昭君.慢性完全闭塞病变对接受急诊介入治疗AMI患者疗效及远期预后的影响[J].保健医学研究与实践,2023,20(1):18-21.
- [4] Han K, Shi D, Yang L, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1667-1677.
- [5] Xu M, Huan J, Zhu L, et al. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is an independent risk factor for poor prognosis in peritoneal dialysis patients [J]. Ren Fail, 2024, 46 (1) : 2294149.
- [6] 张新超,于学忠,陈凤英,等.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].中国急救医学,2019,39(4):301-308.
- [7] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2020,323(23):2407-2416.
- [8] 杨小溪.急性冠状动脉综合征老年患者医院感染病原菌分布及其危险因素分析[J].感染、炎症、修复,2021,22(1):40-42.
- [9] Noaman S, Vogrin S, Dinh D, et al. Percutaneous Coronary Intervention Volume and Cardiac Surgery Availability Effect on Acute Coronary Syndrome-Related Cardiogenic Shock[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(8): 876-886.
- [10] Wang M, Su W, Cao N, et al. Prognostic implication of stress hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 63.
- [11] 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.
- [12] Makkar K, Sharma YP, Batta A, et al. Role of fibrinogen, albumin and fibrinogen to albumin ratio in determining angiographic severity and outcomes in acute coronary syndrome[J]. World J Cardiol, 2023, 15(1): 13-22.
- [13] Wang X, Zhang Y, Wang Y, et al. The neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with chronic heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 568.
- [14] Cui H, Ding X, Li W, et al. The Neutrophil Percentage to Albumin Ratio as a New Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1): 7845-7852.

·论 著·

出血性脑卒中患者血清PDGF-D、S1P、NSE、ALB水平与病情进展的关系

周琴 施林燕 吴超琦*

【摘要】 目的 分析出血性脑卒中患者血清血小板源性生长因子(PDGF-D)、1-磷酸鞘氨醇(S1P)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白蛋白(ALB)水平与病情进展的关系。方法 选取2023年1月至2024年6月于江苏盛泽医院治疗的出血性脑卒中患者80例,入院时根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻度、中度、重度3组,比较3组血清PDGF-D、S1P、NSE、ALB水平,以Pearson相关性分析其与NIHSS评分的相关性;入院48h后评估病情进展分为进展组与未进展组,采用多因素Logistic回归分析出血性脑卒中患者病情进展与4项指标的关系,通过受试者工作曲线(ROC)分析血清4项指标对病情进展的预测价值。结果 入院时,轻度、中度、重度患者各24例、34例、22例。PDGF-D、NSE水平:轻度组<中度组<重度组,S1P、ALB水平:轻度组>中度组>重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性显示,出血性脑卒中患者入院时NIHSS评分与PDGF-D、NSE水平呈正相关($P<0.05$),与S1P、ALB水平呈负相关($P<0.05$)。评估发现,进展组与未进展组各33、47例,两组舒张压、收缩压、NIHSS评分、血清PDGF-D、NSE、S1P、ALB水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。logistic多因素回归分析显示,高NIHSS评分、高PDGF-D、NSE水平以及低S1P、ALB水平是病情进展的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,PDGF-D、S1P、NSE、ALB联合检测预测出血性脑卒中患者病情进展的曲线下面积最高,为0.834。结论 血清PDGF-D、S1P、NSE、ALB水平与出血性脑卒中患者病情进展密切相关,四项联合检测对病情进展预测价值更高。

【关键词】 出血性脑卒中;血小板源性生长因子;1-磷酸鞘氨醇;神经元特异性烯醇化酶;白蛋白;病情进展

The relationship between serum PDGF-D, S1P, NSE, ALB levels and disease progression in patients with hemorrhagic stroke

ZHOU Qin, SHI Linyan, WU Chaoqi*

(EICU, Jiangsu Shengze Hospital, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the relationship between serum levels of platelet-derived growth factor D (PDGF-D), sphingosine 1-phosphate (S1P), neuron specific enolase (NSE), albumin (ALB) and disease progression in patients with hemorrhagic stroke. **Methods** 80 patients with hemorrhagic stroke treated at Shengze Hospital in Jiangsu Province from January 2023 to June 2024 were selected. Upon admission, they were divided into three groups based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores: mild, moderate, and severe. The serum levels of PDGF-D, S1P, NSE, and ALB were compared among the three groups, and the correlation between these levels and NIHSS scores was analyzed using Pearson correlation analysis. 48 hours after admission, patients were evaluated for disease progression and divided into a progressive group and a non-progressive group. Multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between disease progression and the four indicators in hemorrhagic stroke patients. Receiver operating curve (ROC) was used to analyze the predictive value of the serum four indicators for disease progression. **Results** Upon admission, there were 24 cases of mild, 34 cases of moderate, and 22 cases of severe patients, with PDGF-D and NSE levels in the mild group <moderate group <severe group, and S1P and

基金项目:苏州市吴江区“科教兴卫”项目(WWK202219)

作者单位:江苏盛泽医院EICU,江苏,苏州215000

*通信作者:吴超琦, E-mail: 13776152539@163.com

ALB levels in the mild group > moderate group > severe group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the NIHSS score of hemorrhagic stroke patients upon admission was positively correlated with PDGF-D and NSE levels ($P < 0.05$) and negatively correlated with S1P and ALB levels ($-0.769, P < 0.05$). The evaluation revealed 33 cases in the progressing group and 47 cases in the non-progressing group. There were statistically significant differences in diastolic blood pressure, systolic blood pressure, NIHSS score, serum PDGF-D, NSE, S1P, and ALB levels between the two groups ($P < 0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that high NIHSS score, high PDGF-D and NSE levels, as well as low S1P and ALB levels, were independent risk factors for disease progression ($P < 0.05$). The ROC curve analysis demonstrated that the combined detection of PDGF-D, S1P, NSE, and ALB had the highest area under the curve for predicting the progression of hemorrhagic stroke patients, which was 0.834. **Conclusion** The levels of serum PDGF-D, S1P, NSE, and ALB are closely related to the progression of hemorrhagic stroke patients. The combined detection of these four parameters has a higher predictive value for disease progression.

[KEY WORDS] Hemorrhagic stroke; Platelet derived growth factor; 1-phosphate sphingosine; Neuronal specific enolase; Albumin; Disease progression

出血性脑卒中是一种常见的神经系统疾病,患者发病后其脑中血肿扩大风险较高,易导致病情进展。有报道称^[1],约有 1/3 的出血性脑卒中患者最早在发病 6 h 后就会出现脑血肿扩大,患者致残、致死风险增加。因此,在出血性脑卒中患者发病初期发现其有病情进展的趋势并及时干预有利于降低患者病情进展风险。血小板源性生长因子-D (platelet-derived growth factor-D, PDGF-D)、1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 均是能反映炎症反应与血管内皮功能的敏感指标^[2]。有研究表明^[3],白蛋白 (Albumin, ALB) 与卒中风险的增加以及预后不良关系密切。因此,本研究选择 PDGF-D、S1P、NSE、ALB 四种指标,分析其血清水平与出血性脑卒中患者初期病情严重程度以及病情进展的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2023 年 1 月至 2024 年 6 月期间于江苏盛泽医院进行治疗的出血性脑卒中患者 80 例作为研究对象。所有患者中男 48 例,女 32 例;年龄 43~78 岁,平均为 (60.95 ± 8.24) 岁;体质量指数平均为 (22.57 ± 2.08) kg/m^2 ;收缩压平均为 (170.76 ± 15.34) mmHg ,舒张压平均为 (97.81 ± 8.83) mmHg ;美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分^[4]平均为 (5.85 ± 2.14) 分;出血部位:左侧 38 例,右侧 42 例。患者或家属均知情同意本研究,且本研究已通过院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合出血性脑卒中诊断标准^[5];②所有患者均为首次发病且于本院初诊并接受治疗;③病历资料完整;④年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①既往有脑出血病史、脑部手术史者;②合并脑部外伤或脑部疾病者;③合并恶性肿瘤、血液疾病、肝肾功能异常者。

1.3 病情严重程度与病情进展评估

入院时以 NIHSS 评分^[6]评估病情严重程度, < 4 分、 $4 \sim 15$ 分、 > 15 分各代表轻度、中度、重度神经损伤。

入院 48 h 后评估患者 NIHSS 评分并做脑部 CT 检查脑中血肿扩大程度评估患者病情是否进展。NIHSS 评分由轻度变为中重度神经损伤或由中度变为重度神经损伤,且符合脑血肿扩大标准则为病情进展,若入院时即为重度神经损伤,符合脑血肿扩大即判定为病情进展。脑血肿扩大标准^[7]:入院 48 h 发现脑血肿体积较入院时至少扩大三分之一。

1.4 血清指标检测

于患者入院时即刻采集其外周静脉血 4 mL,离心 15 min (转速 2 500 r/min ,离心半径 10 cm),留存血清放置于 -70°C 冰箱待检,通过酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 PDGF-D、S1P、NSE 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;采用美国雅培全自动生化分析仪以及配套试剂检测血清 ALB 水平。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较行

F 检验,组内比较行配对样本 *t* 检验;采用 *Pearson* 相关性分析各指标与 NIHSS 评分的相关性;采用多因素 *logistic* 回归分析病情进展的因素。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线,评估各指标对病情进展的预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 PDGF-D、S1P、NSE、ALB 与病情程度的关系

入院时,轻度、中度、重度患者各 24 例、34 例、22 例。PDGF-D、NSE 水平:轻度组 < 中度组 < 重度组, S1P、ALB 水平:轻度组 > 中度组 > 重度组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。*Pearson* 相关性显示,出血性脑卒中患者入院时 PDGF-D、NSE 水平与 NIHSS 评分呈正相关 ($r = 0.825, 0.706, P < 0.05$), S1P、ALB 水平与 NIHSS 评分呈负相关 ($r = -0.723, -0.769, P < 0.05$)。

表 1 不同病情程度患者 PDGF-D、S1P、NSE、ALB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | PDGF-D (pg/mL) | S1P (ng/mL) | NSE (pg/L) | ALB (g/L) |
|------------|----------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 轻度组 | 24 | 499.16±38.37 | 349.07±43.26 | 8.54±1.77 | 36.41±1.73 |
| 中度组 | 34 | 528.07±39.13 ^a | 321.08±42.13 ^a | 11.82±2.15 ^a | 31.15±1.17 ^a |
| 重度组 | 22 | 560.18±40.91 ^{ab} | 292.91±44.98 ^{ab} | 15.41±2.80 ^{ab} | 25.32±1.01 ^{ab} |
| <i>F</i> 值 | | 13.766 | 9.679 | 53.584 | 401.318 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

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

2.2 出血性脑卒中患者病情进展的单因素分析

入院 48 h 后 33 例 (41.25%) 病情进展, 47 例 (58.75%) 病情未进展, 两组性别、年龄、基础疾病、体质指数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组舒张压、收缩压、NIHSS 评分、PDGF-D、NSE、S1P、ALB 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 出血性脑卒中患者病情进展的多因素 logistic 回归分析

以病情是否进展为因变量 (赋值: 未进展=0, 进展=1), 收缩压、舒张压、NIHSS 评分、PDGF-D、

表 2 出血性脑卒中患者病情进展的单因素分析

| 项目 | | [<i>n</i> (%), ($\bar{x} \pm s$)] | | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|-----|--------------------------------------|----------------------|------------|------------|
| | | 进展组 (<i>n</i> =33) | 未进展组 (<i>n</i> =47) | | |
| 性别 | 男 | 19(57.58) | 29(61.70) | 0.138 | 0.711 |
| | 女 | 14(42.42) | 18(38.30) | | |
| 年龄(岁) | | 62.42±8.03 | 59.84±7.58 | 1.462 | 0.148 |
| 合并基础疾病 | 高血压 | 14(42.42) | 17(51.51) | 0.320 | 0.572 |
| | 糖尿病 | 6(18.18) | 7(21.21) | 0.154 | 0.695 |
| | 冠心病 | 5(15.15) | 7(21.21) | 0.001 | 0.975 |
| 体质指数(kg/m ²) | | 22.61±1.72 | 22.49±1.43 | 0.339 | 0.735 |
| 收缩压(mmHg) | | 179.96±17.48 | 171.39±15.62 | 2.300 | 0.024 |
| 舒张压(mmHg) | | 102.57±9.01 | 98.36±8.75 | 2.093 | 0.040 |
| NIHSS 评分 | | 8.61±2.57 | 4.47±1.03 | 8.760 | <0.001 |
| PDGF-D(pg/ml) | | 547.98±45.32 | 514.36±40.28 | 3.490 | 0.001 |
| S1P(ng/ml) | | 302.17±42.59 | 335.46±46.82 | 3.248 | 0.002 |
| NSE(pg/L) | | 13.45±3.26 | 10.67±3.08 | 3.880 | <0.001 |
| ALB(g/L) | | 28.54±3.67 | 32.93±4.02 | 4.982 | <0.001 |

S1P、NSE、ALB 水平为自变量代入实际数值分析, 结果显示, 高 NIHSS 评分、高 PDGF-D、NSE 水平以及低 S1P、ALB 水平是病情进展的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 出血性脑卒中患者病情进展的多因素 logistic 回归分析

| 指标 | β 值 | SE 值 | Wald χ^2 值 | OR 值 | 95% CI | <i>P</i> 值 |
|-----------|-----------|-------|-----------------|-------|-------------|------------|
| 收缩压(mmHg) | 0.796 | 0.543 | 2.149 | 2.217 | 0.765~6.426 | 0.143 |
| 舒张压(mmHg) | 0.581 | 0.412 | 1.999 | 1.788 | 0.797~4.009 | 0.159 |
| NIHSS 评分 | 0.362 | 0.139 | 6.782 | 1.436 | 1.094~1.886 | 0.010 |
| PDGF-D | 0.231 | 0.079 | 8.550 | 1.260 | 1.079~1.471 | 0.004 |
| S1P | -0.206 | 0.062 | 11.040 | 0.814 | 0.721~0.919 | 0.001 |
| NSE | 0.459 | 0.162 | 9.750 | 1.582 | 1.186~2.111 | 0.002 |
| ALB | -0.549 | 0.142 | 14.947 | 0.578 | 0.437~0.763 | <0.001 |

2.4 PDGF-D、S1P、NSE、ALB 水平预测病情进展的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, PDGF-D、S1P、NSE、ALB 水平预测出血性脑卒中患者病情进展的曲线下面积分别为 0.745、0.688、0.709、0.739 ($P < 0.05$)。建立联合预测模型, 即 $\text{Logit}P = -22.471 + 0.231 \times \text{PDGF-D} + (-0.206) \times \text{S1P} + 0.459 \times \text{NSE} + (-0.549) \times \text{ALB}$, 联合检测曲线下面积为 0.834, 敏感度、特异度分别为 72.73%、87.23%。见表 4、图 1。

表 4 PDGF-D、S1P、NSE、ALB 水平预测病情进展的 ROC 曲线分析

| 指标 | 曲线下面积 | SE 值 | 阈值 | 95% CI | 敏感度(%) | 特异度(%) | <i>P</i> 值 |
|--------|-------|-------|--------------|-------------|--------|--------|------------|
| PDGF-D | 0.745 | 0.055 | 510.90 pg/mL | 0.636~0.836 | 84.85 | 59.57 | <0.001 |
| S1P | 0.688 | 0.059 | 349.56 ng/mL | 0.575~0.787 | 84.85 | 46.81 | 0.002 |
| NSE | 0.709 | 0.058 | 14.60 pg/L | 0.597~0.805 | 42.42 | 89.36 | <0.001 |
| ALB | 0.739 | 0.056 | 29.750 g/L | 0.629~0.831 | 60.61 | 82.98 | <0.001 |
| 联合 | 0.834 | 0.046 | 23.91 | 0.734~0.908 | 72.73 | 87.23 | <0.001 |

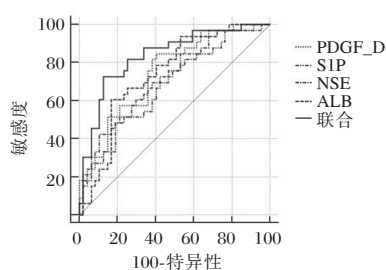


图1 ROC曲线图

3 讨论

PDGF-D是血小板衍生因子家族的一员,可通过调节多信号转导对机体神经系统发挥作用,并通过促进多种细胞增殖分裂参与细胞分化,调节血管生长、重塑^[8],推测其水平升高可能会促进脑内血肿扩大。动脉粥样硬化是脑卒中发生的重要因素,而动脉粥样硬化的主要表现特征是血管内皮功能损伤,S1P主要来源于细胞内皮,S1P水平越低说明血管内皮损伤越严重,可加重动脉粥样硬化程度,导致病情进展^[9]。NSE可反映神经元活性,量化神经元损伤程度,临床上常作为生物标志物用于诊断患者病情,如急性脑卒中等^[10]。杨丽珍等^[11]在研究中也发现,NSE是影响急性出血性脑卒中患者脑血肿扩大的影响因素。血管内皮炎症反应加剧会表现为S1P水平下降,对PDGF-D水平产生影响。脑内血肿扩大后,患者神经功能也会有所下降,NSE水平则会显著升高。本研究结果显示,不同病情严重程度患者的8PDGF-D、NSE、S1P、ALB水平差异显著,且与NIHSS评分具有相关性,说明急性出血性脑卒中患者的病情严重程度与PDGF-D、NSE、S1P、ALB四项指标的水平密切相关。经单因素与多因素分析后发现,高NIHSS评分、高PDGF-D、NSE水平以及低S1P、ALB水平是病情进展的独立危险因素。

ALB是机体血浆中最主要的蛋白质,可反映机体的营养状态,ALB水平越低说明患者营养不良状态越严重。出血性脑卒中患者多数为老年人,身体基础较差,发病后多数伴有意识障碍,影响进食,且增加能量消耗。患者发病后营养不良情况加重,不利于患者神经功能恢复,可能促进病情进展^[12]。因此应在患者入院后尽早开始肠内营养,改善患者营养不良情况,从而对预后结局产生有利影响。在进行肠内营养时,可通过监测胃残余量与腹内压保证肠内营养的安全性,提高ALB水平,进一步有效延缓或防止出血性脑卒中患者

病情进展。

进一步进行ROC曲线分析发现,单独检测结果显示PDGF-D、S1P预测病情进展的敏感度较高,特异度较低,而NSE、ALB则相反。血清PDGF-D、S1P、NSE、ALB水平联合检测对出血性脑卒中患者病情进展的预测价值最高,曲线下面积为0.834,敏感度和特异度分别为72.73%与87.23%。

综上所述,出血性脑卒中患者血清PDGF-D、NSE、S1P、ALB均为影响患者病情进展的独立因素,且联合检测预测效能更高,建议临床中密切关注患者PDGF-D、S1P、NSE、ALB水平。

参考文献

- [1] 韩非,王颖竹,杨鹏,等.血清PDGF-D表达水平与老年出血性脑卒中患者颅内血肿扩大的相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(24):5179-5182.
- [2] 王虹,王柳清,王贞,等.血清神经元特异性烯醇化酶与卒中急性期认知功能障碍的相关性[J].温州医科大学学报,2024,54(6):452-457.
- [3] 邹荣成,王静,张力.急性缺血性脑卒中病人静脉溶栓后血清白蛋白水平与出血性转化的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3108-3111.
- [4] 路雅宁,吴跃华,林黎明.NIHSS评分对急性脑梗死的评估效力研究[J].国际老年医学杂志,2017,38(3):131-132.
- [5] 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.中国脑出血诊治指南(2014)[J].中华神经科杂志,2015,48(6):435-444.
- [6] 刘乃彦,尚庆毅.急性缺血性脑卒中血清神经元特异性烯醇化酶、超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸、 β 淀粉样蛋白42水平与病情进展的关系[J].心脑血管病防治,2021,21(4):396-398+封3.
- [7] 王婷,苗重昌,张永刚.CT检查对自发性脑出血患者早期血肿扩大的评估作用分析[J].医学影像学杂志,2022,32(9):1466-1470.
- [8] 田晶,刘海波,蔡利颖,等.多模态磁共振成像微出血对老年轻型脑卒中患者病情评估及预后[J].中国老年学杂志,2023,43(16):3855-3857.
- [9] 张青松,檀国祥.双重抗血小板治疗急性缺血性脑卒中合并脑微出血的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(20):3479-3482.
- [10] 黎继华,孙嘉惠,杜东,等.小脑重复经颅磁刺激联合吞咽康复训练对卒中后吞咽障碍患者吞咽功能、脑干听觉诱发电位和血清神经损伤指标的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(6):1052-1055,1023.
- [11] 杨丽珍,刘娟,侯凯文.急性出血性脑卒中患者血清S100B、PDGF-D、h-FABP及NSE水平与颅内血肿扩大的关系[J].国际检验医学杂志,2022,43(15):1885-1889.
- [12] 梁晶晶.早期肠内营养联合肠外营养对急性重症脑卒中患者短期预后的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(17):6-8.

LINC01096/miR-3130-3p 在三阴性乳腺癌中的表达及其与微血管密度的关系

吴冶琴¹ 王璐¹ 王刚平^{1,2*}

[摘要] 目的 探讨长链非编码 RNA *LINC01096* 和微小 RNA *miR-3130-3p* 在三阴性乳腺癌 (TNBC) 中的表达水平及其与患者临床病理特征、微血管密度 (MVD) 的关系。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月间浙江大学医学院附属第四医院收治的 29 例有完整临床病理资料、经手术病理学证实的 TNBC 作观察组, 对应的癌旁组织作对照组 ($n=29$), 应用 qPCR 方法检测 *LINC01096*、*miR-3130-3p* RNA 水平, 免疫组织化学 EnVision 法检测 CD31 标记的微血管密度 (MVD) 和 Ki-67 增殖指数, 比较 *LINC01096* 和 *miR-3130-3p* 的表达水平与 TNBC 临床病理特征的关系, 以及 *LINC01096*、*miR-3130-3p* 二者相关性。结果 在 TNBC 癌组织中 *LINC01096* 高表达, *miR-3130-3p* 低表达, 与癌旁组织比较差异有统计学意义 (P 均 <0.001)。TNBC 癌组织中 *LINC01096* 和 *miR-3130-3p* 表达水平负相关 ($r=-0.828, P<0.001$)。与癌旁组织比较, MVD 值在癌组织前沿区域和中央区域的表达差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。 *LINC01096* 高表达组、*miR-3130-3p* 低表达组 MVD 水平增高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 *LINC01096* 高表达、*miR-3130-3p* 低表达与 TNBC 微血管密度增高、淋巴结转移和高级别组织学分级等不良生物学因素密切相关, 为 TNBC 的治疗提供了新的潜在靶点。

[关键词] 乳腺癌; 三阴性乳腺癌; *LINC01096*; *miR-3130-3p*; 微血管密度

Expression of *LINC01096/miR-3130-3p* in triple-negative breast cancer and its relationship with microvessel density

WU Yeqin¹, WANG Lu¹, WANG Gangping^{1,2*}

(1. Department of Pathology, the Fourth Affiliated Hospital of School of Medicine, International School of Medicine, International Institute of health medicine, Zhejiang University, Yiwu, Zhejiang, China, 322000; 2. Central Laboratory of Rizhao people's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276826)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression levels of long non-coding RNA *LINC01096* and microRNA *miR-3130-3p* in triple-negative breast cancer (TNBC) tissues and their relationship with the clinical pathological characteristics and microvascular density (MVD) of patients. **Methods** 29 cases of TNBC with complete clinical pathological data and confirmed by surgical pathology were selected from the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine from January 2022 to December 2023 as the observation group, and the corresponding cancer-adjacent tissues were used as the control group ($n=29$). The qPCR method was used to detect the levels of *LINC01096* and *miR-3130-3p* RNA, and the EnVision immunohistochemical method was used to detect the microvascular density (MVD) and Ki-67 proliferation index marked by CD31. The relationship between the expression levels of *LINC01096* and *miR-3130-3p* and the clinical pathological characteristics of TNBC was compared, as well as the correlation between *LINC01096* and *miR-3130-3p*. **Results** In TNBC cancer tissues, *LINC01096* RNA exhibited high expression, whereas *miR-3130-3p* demonstrated low expression, displaying statistically significant differences compared to adjacent non-cancerous tissues (both $P<0.001$). In TNBC cancer tissues, a negative correlation was observed between

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2020MH319)

作者单位: 1. 浙江大学医学院附属第四医院, 浙江大学国际医学院, 浙江大学国际健康医学研究院, 病理科, 浙江, 义乌 322000

2. 日照市人民医院中心实验室, 山东, 日照 276826

*通信作者: 王刚平, E-mail: 8020016@zju.edu.cn

LINC01096 and *miR-3130-3p* mRNA expression levels ($r=-0.828$, $P<0.001$). Compared to adjacent non-cancerous tissues, the expression of MVD values showed statistically significant differences in the frontier and central regions of cancer tissues (both $P<0.05$). In the group with high expression of *LINC01096* and low expression of *miR-3130-3p*, the MVD levels were increased, with statistically significant differences ($P<0.05$).

Conclusion The high expression of *LINC01096* and the low expression of *miR-3130-3p* are closely correlated with adverse biological factors, including increased MVD, lymph node metastasis, and high-grade histological grading in TNBC. This suggests potential new targets for the treatment of TNBC.

[KEY WORDS] breast cancer; triple negative breast cancer; *LINC01096*; *miR-3130-3p*; microvessel density

乳腺癌是女性中最常见的癌症^[1],高度异质性^[2]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一种高侵袭性乳腺癌亚型,其恶性程度、复发转移性率和死亡率都很高^[3],尽管近年来TNBC诊断和治疗取得了一定的进展,但生存率仍然很低,研究人员和临床医生一直在研究TNBC发病机制,寻找诊断、预后评估的生物学标志物 and 新的治疗策略。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)特别是长链非编码RNA(long chain non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA(miRNA, miRNA)被发现对癌症的发生和进展具有重要的调控作用^[4]。本课题组既往研究显示*LINC01096*和*miR-3130-3p*具有分子海绵作用^[5],本研究对*LINC01096*和*miR-3130-3p*在TNBC中的RNA水平及其与临床病理因素特别是微血管密度(microvessel density, MVD)的关系进行了研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年12月浙江大学医学院附属第四医院收治的具有完整临床资料和随访资料的29例TNBC患者癌组织作为观察组,选取其对应的癌旁组织作为对照组,均为女性患者,年龄32~80岁,平均年龄(54.41±11.50)岁,中位年龄54岁。肿瘤大小0.5~11 cm,平均(2.44±2.09)cm,中位数1.8 cm。BMI范围17.14~30.84,平均(19.93±9.06),中位数21.88。Ki-67增殖指数(%)平均(45.54±25.94),中位数45.00。组织学分级低级别(I+II)10例,高级别(III)19例。TNM分期:I期、II期共19例,III期和IV期共10例。纳入标准:①均经过手术病理确诊TNBC;②原发性TNBC,术前皆未接受放、化疗等新辅助治疗;③临床资料及随访资料完整;④患者及家属知情同意;⑤符合最新版WHO乳腺肿瘤(第5版)HER-2判读标准^[6]。排除

标准:①继发或转移性TNBC;②入院前6个月有其他肿瘤行放、化疗治疗者;③合并其他脏器肿瘤者。本研究经院伦理委员会批准。

1.2 qPCR检测

采用TRIzol超纯RNA提取试剂盒(康为世纪)从癌组织(观察组)和癌旁组织(对照组)提取总RNA。检测RNA的纯度和浓度,RNA质量控制,A260/A280比值在1.8~2.0之间。使用Takara One Step PrimeScript™RT-PCR Kit逆转录聚合酶链反应试剂盒,将提取的RNA逆转录为cDNA。Bio-rad CFX96荧光定量PCR系统定量分析*LINC01096*和*miR-3130-3p*的表达水平,每个样本设置3个重复。引物序列:*LINC01096*正向引物序列:5'-TCTCGAAAGCCTCACCGGC-3',反向:5'-CCATCGAGGGCGACTTCCTT-3';*miR-3130-3p*正向引物序列:5'-CGGCTGCACCGGAGACT-3',反向:5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'。以*GAPDH*为内参,正向引物序列:5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTG-3',反向:5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'。反应程序如下:95℃ 30 sec*2共1个循环,95℃ 5 sec*1、55℃ 30 sec*3共40个循环后,72℃ 10 min,反应体系均为25 μL。使用2^{-ΔΔCt}法计算RNA的相对表达量。

1.3 免疫组化检测

组织标本固定在甲醛中,在梯度脱水机(徕卡ASP300S)中脱水,石蜡包埋,3.5 μm切片。苏木精-伊红(H&E)染色。对观察组、对照组均进行免疫组织化学EnVision法检测ER、PR、HER-2、Ki-67、CD31。设阳性对照及阴性对照,比较在观察组、对照组中的表达差异。CD31标记MVD计数,选择热点区,单个内皮细胞或细胞簇不超过3个细胞、不与邻近血管共享管腔计为1个微血管,ImageJ软件辅助计数,每一病例以热点区取3个视野的平均值,比较MVD在TNBC癌组织与周围癌

旁组织交界处(癌组织前沿)、TNBC 中央区、癌旁组织中的表达差异。

1.4 随访

对患者及家属电话或就诊电子病历随访,随访术后患者病情进展及生存情况,截止时间至2024年12月,随访12~36个月,本组无死亡病例。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 *t* 检验或单因素方差分析。采用皮尔逊相关分析来确定相关性。采用 Kaplan-Meier 曲线分析生存率分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 LINC01096 和 miR-3130-3p 水平比较

TNBC 观察组 LINC01096 RNA 水平明显高于对照组,miR-3130-3p 水平明显低于对照组,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 TNBC 中 LINC01096 和 miR-3130-3p 的相关性

TNBC 癌组织中 LINC01096 和 miR-3130-3p 表达水平呈负相关($r = -0.828, P < 0.001$)。

2.3 LINC01096 和 miR-3130-3p 与临床病理因素的关系

LINC01096 高表达与 TNBC 组织学分级、肿瘤大小、淋巴结转移不良生物学因素相关,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05);而在发病年龄、肿瘤部位、

表 1 两组 LINC01096 和 miR-3130-3p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | LINC01096 | miR-3130-3p |
|------------|----------|------------|-------------|
| 观察组 | 29 | 1.04±0.22 | 1.14±0.32 |
| 对照组 | 29 | 0.11±0.049 | 7.58±2.15 |
| <i>t</i> 值 | | 21.69 | 15.92 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

BMI、围经期状态、TNM 分期、P53、Ki-67 增殖指数不同组别间,LINC01096 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。miR-3130-3p 低表达与 TNBC 组织学高分级、淋巴结转移、P53 突变型、Ki-67 高增殖指数不良因素相关(*P* 均 < 0.05)。而发病年龄、肿瘤部位、BMI、围经期状态、TNM 分期不同组间,miR-3130-3p 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.4 LINC01096 和 miR-3130-3p 与 TNBC 微血管密度的关系

与癌旁组织比较,MVD 值在癌组织前沿和中央区的表达差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05)。见表 3。CD31 标记的微血管染色密集区以肿瘤与周围组织交界的浸润缘为著,与癌组织中央区比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。在 LINC01096 不同表达组、miR-3130-3p 不同表达组癌组织微血管密度 MVD 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4。

2.5 随访

随访 12~36 个月,本组无死亡病例。LINC01096 和 miR-3130-3p 不同表达组随访差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。

表 2 LINC01096 和 miR-3130-3p 水平与临床病理因素的关系 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床病理因素 | <i>n</i> | LINC01096 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | miR-3130-3p | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| 发病年龄(岁) | ≥55 | 0.96±0.19 | 1.51 | >0.05 | 1.16±0.35 | 0.26 | >0.05 |
| | <55 | 1.09±0.24 | | | 1.13±0.31 | | |
| 肿瘤部位 | 左侧 | 0.97±0.20 | 1.53 | >0.05 | 1.06±0.27 | 2.10 | >0.05 |
| | 右侧 | 1.13±0.27 | | | 1.32±0.36 | | |
| BMI | 正常 | 1.05±0.23 | 0.26 | >0.05 | 1.17±0.33 | 0.18 | >0.05 |
| | 肥胖 | 0.94±0.14 | | | 0.92±0.14 | | |
| 围经期状态 | 是 | 1.08±0.25 | 0.86 | >0.05 | 1.15±0.29 | 0.22 | >0.05 |
| | 否 | 1.00±0.23 | | | 1.18±0.38 | | |
| 组织学分级 | 低级别(1+2级) | 0.99±0.14 | 0.69 | <0.05 | 1.03±0.10 | 1.19 | <0.05 |
| | 高级别(3级) | 1.03±0.26 | | | 1.19±0.38 | | |
| 肿瘤最大径 | ≥2 cm | 1.15±0.26 | 2.40 | <0.05 | 1.23±0.38 | 1.18 | >0.05 |
| | <2 cm | 0.96±0.16 | | | 1.08±0.27 | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 1.18±0.22 | 2.41 | <0.05 | 0.97±0.19 | 2.10 | <0.05 |
| | 无 | 0.98±0.20 | | | 1.01±0.26 | | |
| TNM 分期 | I~II 期 | 1.01±0.22 | 0.97 | >0.05 | 1.28±0.31 | 0.36 | >0.05 |
| | III~IV 期 | 1.10±0.25 | | | 1.17±0.35 | | |
| P53 | 突变型 | 1.08±0.22 | 1.21 | >0.05 | 1.23±0.36 | 2.24 | <0.05 |
| | 野生型 | 0.98±0.23 | | | 1.00±0.18 | | |
| Ki-67 增殖指数 | ≥50% | 1.02±0.21 | 0.50 | >0.05 | 1.01±0.16 | 2.26 | <0.05 |
| | <50% | 1.06±0.24 | | | 1.26±0.38 | | |

表3 TNBC 癌组织及癌旁组织中微血管密度 MVD 比较
($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MVD($\bar{x} \pm s$) | t 值 | P 值 |
|-------|----|------------------------|------|-------|
| 癌组织前沿 | 29 | 42.48±11.06 | 2.36 | <0.05 |
| 癌旁组织 | 29 | 30.69±6.54 | | |
| 癌组织中央 | 29 | 37.21±4.72 | 4.35 | <0.05 |
| 癌旁组织 | 29 | 30.69±6.54 | | |

表4 *LINC01096*、*miR-3130-3p* 不同表达组 MVD 比较
($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MVD($\bar{x} \pm s$) | t 值 | P 值 |
|----------------------|-----|------------------------|------|-------|
| <i>LINC01096</i> 值 | 高表达 | 12 47.67±10.47 | 2.27 | <0.05 |
| | 低表达 | 17 38.82±10.21 | | |
| <i>miR-3130-3p</i> 值 | 高表达 | 11 53.18±6.16 | 6.26 | <0.05 |
| | 低表达 | 18 35.94±7.73 | | |

3 讨论

乳腺癌居女性恶性肿瘤发病率首位,死亡率第二位^[4,5,7],TNBC 高度侵袭性,缺乏有效靶点^[8],低氧肿瘤血管新生及化疗耐药是 TNBC 治疗的瓶颈^[8]。ncRNA 对乳腺癌进展具有重要调控作用,扮演着重要角色^[9]。在 TNBC 中 *LINC01096* 高表达、*miR-3130-3p* 低表达, *LINC01096* 被认为是 TNBC 的一种致癌基因,其表达上调可能通过竞争性结合 miRNA (*miR-3130-3p*) 来影响癌细胞的增殖和侵袭能力^[5], *LINC01096* 和 *miR-3130-3p* 在 TNBC 中的表达变化及其相互作用可能是 TNBC 潜在的致癌机制,这为进一步研究乳腺癌的分子病理学提供了重要线索。

低氧微环境 TNBC 血管新生的分子调控机制、有效的靶点仍非常有限,尤其是 lncRNA 和 miRNA 的作用信号通路很少,亟需挖掘新的潜在靶点以阐明 TNBC 侵袭进展,发现新的靶标。研究表明^[10],lncRNA 通过参与调控肿瘤细胞代谢重编程,调控增殖相关基因表达,参与 TNBC 细胞迁移、侵袭、增殖和分化等多种病理生理过程。此外,miRNA 在 TNBC 中的表达失调也与多种细胞过程有关,包括淋巴结转移^[11]。本组研究结果显示,*miR-3130-3p* 低表达与 Ki-67 高增殖指数相关,*miR-3130-3p* 可能参与 TNBC 肿瘤细胞增殖调控。*LINC01096* 可能促进肿瘤细胞淋巴结转移,而 *miR-3130-3p* 可能对转移有抑制作用。*LINC01096* 高表达、*miR-3130-3p* 低表达促使肿瘤细胞恶性程度更高,组织学分级更差,二者可能共同推动肿瘤的发展进程。

lncRNA 通过参与调控肿瘤细胞代谢重编程,参与细胞信号转导等过程来促进肿瘤血管新生和恶

性转化^[4];microRNA 是血管生成、转移和耐药性等多种过程的重要调节剂^[2,12],通过参与调控多种基因影响内皮细胞功能而直接影响血管生成,或通过改变、阻止或促进血管生成蛋白质的产生而间接影响血管生成^[2,11-12],因而,microRNA 可作为抗血管生成疗法的新的潜在靶标。筛选与乳腺癌血管生成相关的 microRNA,鉴定 microRNA-靶相互作用网络,合理使用血管生成抑制剂,逆转肿瘤内部结构和功能异常的新生血管,诱导使其结构和功能正常化,可改善肿瘤微环境的组织间隙高压、低氧和酸中毒^[11-12]。ncRNA 基因组数目庞大,功能多样,筛选出参与修饰低氧微环境调控 TNBC 肿瘤血管新生的 ncRNA,将极大拓展 ncRNA 在癌症生物学中的作用,为癌症发病机制的解析以及临床药物靶点的开发提供理论依据。MVD 值能定量反映肿瘤血管的生成,肿瘤微血管不仅与肿瘤细胞的营养和供氧有关,也反映了肿瘤的浸润和转移能力。本研究结果提示 *LINC01096*、*miR-3130-3p* 可能在分子水平上通过调控肿瘤血管信号通路,促进血管生成以及肿瘤的生长、转移,增强肿瘤侵袭能力。

MVD 在 TNBC 癌组织中以肿瘤与周围组织交界的浸润缘为著,肿瘤组织前沿与周围癌旁组织因炎症或纤维化微环境重塑而 MVD 升高。本组研究还显示在 *LINC01096* 高表达组、*miR-3130-3p* 低表达组 MVD 明显增高。TNBC 缺乏激素受体和 HER2 表达,更依赖血管生成途径,导致癌组织 MVD 高于癌旁组织。*LINC01096* 作为促癌 lncRNA,在 TNBC 中高表达,可能通过 ceRNA 机制竞争性吸附 *miR-3130-3p*,推测上调促血管生成因子,*LINC01096* 高表达与 MVD 升高及不良病理因素相关。高 MVD 可能受益于抗血管治疗, *LINC01096* 或相关 *miR-3130-3p* 可能成为联合抗血管治疗的分子靶点。MVD 是评估 TNBC 血管生成活性的指标,与肿瘤恶性程度及 *LINC01096/miR-3130-3p* 调控网络相关。

综上所述, *LINC01096* 高表达和 *miR-3130-3p* 低表达与 TNBC 不良生物学行为密切相关,并促进肿瘤 MVD 增高和肿瘤进展, *LINC01096/miR-3130-3p* 分子调控网络可能成为联合抗血管治疗的分子靶点。

参考文献

- [1] Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, et al. Breast cancer statistics 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74:477-495.

·论 著·

贵阳市131例HIV-1感染者DNA与RNA在基因型耐药检测中的对比研究

郭磊¹ 彭俊² 徐磊¹ 谢小馨¹ 符燕华¹ 龙海^{1*}

[摘要] **目的** 探索 HIV-1 DNA 与 HIV-1 RNA 基因型耐药检测结果的差异,进一步评估 HIV-1 DNA 基因型耐药检测的临床意义。**方法** 将2021年11月至2023年5月共131名在贵阳市公共卫生救治中心初治和经治患者纳入研究对象,血浆用于检测 HIV-1 RNA 定量及基因型耐药检测,全血用于检测 HIV-1 DNA 定量及基因型耐药检测。分析 HIV-1 耐药突变的发生比例及突变位点情况。对比 HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 基因型耐药的共同点及两者之间的差异,进一步评价 HIV-1 DNA 基因型耐药检测的临床价值。**结果** 131例研究对象中,HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 基因型耐药检测扩增成功率分别为 76.34% (100/131) 和 97.71% (128/131)。HIV-1 RNA 及 HIV-1 DNA 耐药检测结果一致率为 96.00% (96/100)。31例 HIV-1 RNA 扩增不成功的标本中,其定量结果均小于 1 000 IU/mL,此31例标本中 HIV-1 DNA 扩增成功率为 90.32% (28/31),在28例仅 HIV-1 DNA 扩增成功的标本中有9例标本存在耐药突变,对其中两例标本依据 HIV-1 DNA 耐药检测结果进行方案调整后,随访其 HIV-1 RNA 载量下降至小于 30 IU/mL。**结论** HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 耐药检测结果具有高度的一致性(96.00%)。并且 HIV-1 DNA 比 HIV-1 RNA 耐药扩增的灵敏度更高。在 HIV-1 RNA 载量很低时,用 HIV-1 DNA 检测耐药可以更早发现可能出现的耐药突变情况,进而优化抗病毒治疗方案减少病毒学治疗失败率。

[关键词] HIV-1 RNA; HIV-1 DNA; 基因型耐药

A comparative study of DNA and RNA genotypic resistance detection in 131 HIV-1 infected patients in Guiyang City

GUO Lei¹, PENG Jun², XU Lei¹, XIE Xiaoxin¹, FU Yanhua¹, LONG Hai^{1*}

(1. Department of Infectious Diseases, Guiyang Public Health Treatment Center, Guiyang, Guizhou, China, 550002; 2. College of Life Science and Technology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510632)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the difference between HIV-1 DNA and HIV-1 RNA genotype drug resistance detection and further evaluate the clinical significance of HIV-1 DNA genotype drug resistance detection. **Methods** A total of 131 patients were enrolled in the study from November 2021 to May 2023 at the Public Health Treatment Center of Guiyang City. Plasma was used to detect HIV-1 RNA genotype resistance and HIV-1 RNA load, while blood cells were used to detect HIV-1 DNA genotype resistance and HIV-1 DNA quantification. Samples were swnt to the Dongguan Institute for micro-scale and precision medical measurement for batch testing through cold chain logistics. The proportion of HIV-1 resistance mutations and the mutation sites of HIV-1 resistance were analyzed. The study aimed to evaluate and compare the similarities and differences between HIV-1 RNA and HIV-1 DNA genotype resistance, and to further assess the clinical value of HIV-1 DNA genotype resistance detection. **Results** Among the 131 subjects, the success rate for HIV-1 RNA genotype resistance detection was 76.34% (100/131), and for HIV-1 DNA genotype resistance detection was 97.71% (128/131). The consistency rate of drug resistance test results was 96.00% (96/100). Out of the 31 samples where HIV-1 RNA amplification was unsuccessful, all had quantitative results of HIV-1 RNA less than 1 000 IU/mL. The success rate of HIV-1 DNA amplification in these 31 samples was 90.32% (28/31). Of the 28 samples with successful HIV-1 DNA amplification, drug resistance mutations were found in 9 samples.

作者单位:1.贵阳市公共卫生救治中心感染病科,贵州,贵阳 550002

2.暨南大学生命科学技术学院,广东,广州 510632

*通信作者:龙海, E-mail: longlong1225@126.com

Additionally, in 2 samples, the quantitative results of HIV-1 RNA were less than 30 IU/mL after adjusting the regimen based on the results of the HIV-1 DNA drug resistance test. **Conclusion** There is a high consistency between HIV-1 RNA and HIV-1 DNA tests (96.00%). The amplification of HIV-1 DNA is more sensitive than that of HIV-1 RNA. When the quantification of HIV-1 RNA is very low, detection of drug resistance with HIV-1 DNA can detect possible drug resistance mutations earlier. This can further optimize antiviral treatment plans to reduce virological treatment failures.

[KEY WORDS] HIV-1 RNA; HIV-1 DNA; Genotypic drug resistance

高效抗逆转录病毒治疗 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 的出现,使 HIV/AIDS 患者的发病率和死亡率显著降低,艾滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染成为可控制的慢性传染病。然而, HIV 感染目前仍然不能被治愈,随着 HAART 覆盖面的不断扩大,接受 HAART 的人群不断增加,导致耐药风险也上升, HIV 耐药性日益成为抗病毒治疗的一大阻碍。

HIV-1 耐药是导致 HAART 失败的主要原因之一,针对 ART 失败患者及时进行基因型耐药检测是发现 HIV-1 耐药突变的主要手段。由于现有的 HIV-1 RNA 基因型耐药检测要求 HIV-1 RNA 载量高于 1 000 copies/mL 才能保证扩增检测的成功率^[1],因此当 HIV-1 RNA 耐药检测发现耐药突变时,往往已经发生了病毒反弹或治疗失败,此时极易造成耐药毒株的传播,对于临床治疗, HIV 病毒的防控都是严重的挑战。在耐药性突变研究^[2]上通过 HIV-1 DNA 基因型耐药检测,在 HIV-1 RNA 载量小于 1 000 copies/mL 的标本中发现了更多的优势耐药性突变 (drug resistance mutations, DRMs),提示 HIV-1 DNA 基因型耐药检测可以为临床 ART 治疗提供参考意见。进一步评估 HIV-1 DNA 与 HIV-1 RNA 耐药检测结果的一致性为评估 HIV-1 DNA 耐药检测在临床的应用价值的关键。

本研究利用 Sanger 测序法在贵阳市公共卫生救治中心门诊纳入初治和经治患者中,同时检测 HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 基因型耐药。对比两种耐药分析结果及突变位点的异同,分析 HIV-1 感染患者标本 HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 基因型耐药突变位点是否存在一致性,为 HIV-1 DNA 基因型耐药检测的可靠性增加更有力的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究纳入 131 例 2021 年 11 月至 2023 年 5 月在贵阳市公共卫生救治中心初治和经治患者为研究

对象。纳入标准:①确诊为 HIV-1 感染;②自愿参加本研究并签署知情同意书;③剔除临床资料不完整的病例。④本研究经本中心伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集

使用 EDTA-K₂ 抗凝管采集研究对象的静脉血 5 mL×2 管,将血标本放置于离心半径为 11 cm 的离心机中以 3 000 rpm 离心 10 min,分离血浆和血细胞。将分离得到的血浆和血细胞标本放置于 -80℃ 超低温冰箱冻存待检。所有血浆和血细胞标本均送至东莞微量精准医学检验实验室进行 HIV-1 RNA 定量及基因型耐药检测、HIV-1 DNA 定量及基因型耐药检测。实验用试剂均来自于广州海力特生物科技有限公司。

1.2.2 HIV-1 RNA 定量检测

主要步骤包括:① HIV-1 RNA 提取;② 采用实时荧光定量 PCR 法对 HIV-1 RNA 进行定量检测,检测下限为 30 IU/mL。

1.2.3 HIV-1 RNA 基因型耐药及亚型检测

主要步骤包括:① HIV-1 RNA 提取;② 采用 PCR 法扩增 HIV-1 *pol* 区基因 (包含反转录酶区、蛋白酶区和整合酶区);③ 使用 Sanger 测序法对 PCR 扩增产物进行测序;④ 使用美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库 (<http://hivdb.stanford.edu>) 进行耐药数据分析和解释,确定耐药突变位点及不同药物耐药程度,将高度耐药 (H)、中度耐药 (I) 和低度耐药 (L) 判定为耐药并选取匹配度最高的亚型结果判定为该标本的 HIV-1 病毒亚型。

1.2.4 HIV-1 DNA 定量检测

主要步骤包括:① HIV-1 DNA 提取;② 采用实时荧光定量 PCR 法分别对标本进行 HIV-1 DNA 与细胞中的管家基因 (GAPDH、Actin、Tublin) 定量检测,获得 HIV-1 DNA 含量及细胞含量,报告结果以每百万细胞为单位,检测下限为:20 copies/10⁶ cell。

1.2.5 HIV-1 DNA 基因型耐药及亚型检测

主要步骤包括:① HIV-1 DNA 提取;② 采用

PCR法扩增 HIV-1 *pol* 区基因(包含反转录酶区、蛋白酶区和整合酶区);③使用 Sanger 测序法对 PCR 扩增产物进行测序;④使用美国斯坦福大学 HIV 耐药数据库(<http://hivdb.stanford.edu>)进行耐药及病毒亚型数据分析和解释,确定耐药突变位点及对不同药物耐药程度,将高度耐药(H)、中度耐药(I)和低度耐药(L)判定为耐药并选取匹配度最高的亚型结果判定为该标本的 HIV-1 病毒亚型。

1.2.6 临床数据收集

通过贵州省艾滋病治疗信息管理系统收集研究对象的性别、年龄、HIV-1 感染途径、HAART 方案。

1.2.7 数据分析

采用 Excel 表格进行数据录入,使用 python 的 matplotlib 库对数据进行汇总作图,整理后进行描述性统计分析。使用 HIV-1 RNA 与 HIV-1 DNA 的基因型耐药检测一致性的定义:将两种检测方法的结果中突变耐药位点及突变后氨基酸信息完全相同以及未发现耐药位点同时病毒亚型一致定义为耐药检测结果完全一致。

1.3 统计学方法

采用 Person 相关系数方法计算样本中 HIV-1 RNA 与 HIV-1 DNA 的相关系数,由 python 的 numpy 库计算完成。

2 结果

2.1 样本基本信息

共纳入 131 例研究对象。其基本特征见表 1。

表 1 研究对象基本特征 (n, %)

| 分类 | n | 占比 |
|------------------|----|-------|
| 性别(n=131) | | |
| 男 | 95 | 72.52 |
| 女 | 36 | 27.48 |
| 治疗情况(n=131) | | |
| 初治患者 | 54 | 41.22 |
| 经治患者 | 77 | 58.78 |
| HIV-1 基因型(n=128) | | |
| B+C | 43 | 33.59 |
| CRF01_AE | 38 | 29.69 |
| CRF07_BC | 17 | 13.28 |
| CRF08_BC | 14 | 10.94 |
| B | 7 | 5.47 |
| C | 6 | 4.69 |
| CRF55_01B | 1 | 0.78 |
| A | 1 | 0.78 |
| B+CRF01_AE | 1 | 0.78 |

注:性别与治疗情况的比率=具体例数/总例数(n=131)×100%; HIV-1 基因型比率=具体例数/有 HIV-1 基因型信息的总例数(128)×100%。

2.2 HIV-1 RNA 与 HIV-1 DNA 的 *pol* 区基因扩增成功情况分析

在 131 例样本中, HIV-1 RNA 与 HIV-1 DNA 耐药检测扩增成功率分别为 76.34% 和 97.71%。当 HIV-1 RNA 载量>1 000 IU/mL 时, HIV-1 DNA 耐药和 HIV-1 RNA 耐药均全部扩增成功, 当 HIV-1 RNA 载量在 200~1 000 IU/mL 时, HIV-1 RNA 耐药扩增成功率为 40.00%, HIV-1 DNA 耐药扩增成功率为 100.00%。当 HIV-1 RNA 载量<200 IU/mL 时, HIV-1 RNA 耐药扩增成功率为 13.80%, HIV-1 DNA 耐药扩增成功率为 89.70%。见图 1。

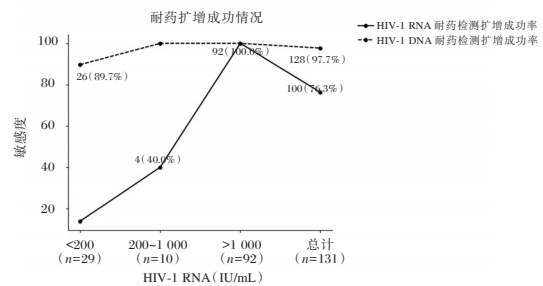


图 1 HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 耐药检测扩增成功率的比较

2.3 HIV-1 RNA 的 *pol* 区基因与 HIV-1 DNA 的 *pol* 区基因扩增结果一致性分析

在 HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 耐药检测同时扩增成功的 100 例样本中, 96 例样本的 HIV-1 DNA 和 HIV RNA 耐药检测结果完全一致(96/100, 96.00%), 有 4 例结果不完全一致。见表 2。耐药检测结果中, 经治患者中有 93.62%(44/47) 完全一致, 初治患者中有 98.11%(52/53) 完全一致, 均展现出较高的一致性。

2.4 HIV-1 RNA 耐药扩增失败的标本中, HIV-1 DNA 的扩增结果分析

31 例 HIV-1 RNA 扩增不成功的标本中 HIV-1 RNA 定量检测值均<1 000 IU/mL。此 31 例标本中, HIV-1 DNA 扩增成功 28 例, 其 HIV-1 DNA 定量均值为: 696.51 copies/10⁶cell, 中位数为: 492.99 copies/10⁶ cell。HIV-1 RNA 定量均值为: 117.91 IU/mL, 中位数为 15.00 IU/mL。Person 相关系数 *r* 值接近于 0, 表明同一样本体内的 HIV-1 RNA 浓度与 HIV-1 DNA 浓度不存在相关性。在 HIV-1 RNA 定量值较低时 HIV-1 DNA 仍处于相对较高水平, 有利于提高耐药检测扩增成功率。见图 2。

表2 HIV RNA 和 DNA 耐药检测不一致样本分析

| 序号 | 治疗情况 | DNA 定量 (copies/10 ⁶ cells) | RNA 定量 结果 (IU/mL) | 病毒亚型 | DNA 检测耐药 突变位点 | RNA 检测耐药 突变位点 | 检测差异 |
|----|------|--|-------------------------|----------|---|--|---|
| 1 | 经治患者 | 428.9 | 3.35×10 ⁵ | A | K103N, P225PH | K103N | DNA 耐药检测多发现 P225PH 突变位点 |
| 2 | 经治患者 | 2.41×10 ³ | 3.72×10 ³ | CRF01_AE | D67G, K70R, L741, M184I, K219E; L1001, K103N, P225H | I84V, D67DG, K70KRT, L741, M184MI, K219KE; L1001, K103N, P225H | RNA 耐药检测多发现 I84V 突变位点 RNA 耐药检测: K70KRT DNA 耐药检测: K70R |
| 3 | 经治患者 | 1.22×10 ³ | 2.60×10 ⁴ | CRF01_AE | K65R, Y115YF; V106M, V179D | K65KR, Y115YF; V106VIM, V179D | RNA 耐药检测: K65R DNA 耐药检测: K65KR |
| 4 | 初治患者 | 1.36×10 ³ | 7.55×10 ⁵ | CRF01_AE | Y115F, M184V; V106M, V179D, F227FL | Y115F, M184V; V106IM, V179D, F227FL | RNA 耐药检测: V106M DNA 耐药检测: V106IM |

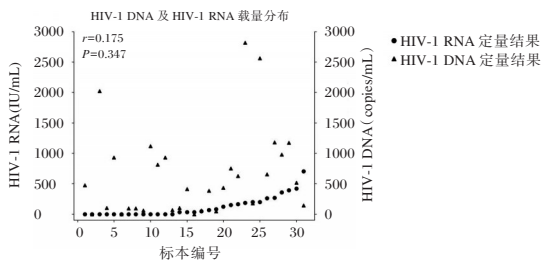


图2 HIV-1 DNA 及 HIV-1 RNA 载量分布

2.5 基于 HIV-1 DNA 耐药结果的抗病毒治疗方案调整

两例患者所采用的治疗方案与 HIV-1 DNA 耐药检测结果发现的突变一致, 对其进行抗病毒治疗方案的调整。第一例: 患者于 2018 年 8 月 29 日启动抗病毒治疗, 初始治疗方案: TDF+3TC+EFV。2023 年 5 月 23 日查 HIV-1 RNA 载量为: 136 IU/mL。HIV-1 DNA 耐药检测结果显示对 EFV, ETR, NVP, RPV 潜在耐药。根据耐药结果进行方案调整为: 比克恩丙诺片, 调整方案后 2 个月复查 HIV-1 RNA 载量 <30 IU/mL。第二例患者于 2022 年 03 月 02 日启动抗病毒治疗, 初始治疗方案: TDF+3TC+EFV。2023 年 4 月 1 日 HIV-RNA 定量检测结果为: 183 IU/mL。HIV-1 DNA 耐药检测结果显示对 DOR, EFV, ETR 均低度耐药, NVP, RPV 中度耐药。根据耐药结果进行方案调整为: TDF+3TC+DTG, 调整方案后 4 个月复查 HIV-1 RNA 载量为未检出。见表 3。

3 讨论

本研究检测出 131 例感染者中存在 9 种基因亚型, 说明本地区 HIV 感染者中多种病毒亚型共存。其中 B/C 重组亚型和 CRF01_AE 为优势毒株, 共占 63.28% (81/128), 这与贵阳地区过往的历史数据一致^[3]。目前国内外 HIV-1 耐药检测多以基因型耐药检测为主^[4], HIV-1 RNA 基因型耐药检测是临床中常用的耐药检测手段, 但其在临床使用中存在局限性: HIV-1 RNA 载量低于 1 000 copies/mL 进行基因型耐药检测成功率低。而不同的研究表明^[5-6], 治疗人群中 20%~30% 的患者处于该区间。与实现病毒学抑制的患者对比, 这部分患者发生耐药的风险更高, 容易导致病毒学失败的发生与 HIV 传播^[7]。因此, 及时准确发现低病毒血症患者的耐药突变非常重要。国内多项研究^[8-9]对低病毒血症患者展开 HIV-1 DNA 基因型耐药检测, 证实了低病毒血症患者可进行 HIV-1 DNA 基因型耐药检测。

本研究结果证明, 当 HIV-1 RNA 处于较低水平或低于检出限时, 使用 HIV-1 DNA 比使用 HIV-1 RNA 耐药扩增成功率更高。同时 HIV-1 DNA 的扩增成功的耐药结果与 HIV-1 RNA 的扩增成功的耐药结果具有高度一致性。更进一步证明使用 HIV-1 DNA 进行基因型耐药检测的可靠性及准确性。同时, 在 100 例两种方法同时扩增成功的结果中, 有 96 例的耐药结果完全一致, 证明 HIV-1 DNA 与 HIV-1 RNA 的基因扩增成功的耐药结果

表3 抗病毒治疗方案调整后的治疗效果

| 患者编号 | 原用药方案 | DNA 定量 (copies/10 ⁶ cells) | RNA 定量 结果 (IU/mL) | 换药方案 | 耐药位点 | DNA 耐药结果 | 调整后 RNA 定量结果 |
|------|-------------|--|----------------------|-------------|--------|------------------------------------|-----------------|
| 1 | TDF/3TC/EFV | 430.8 | 136 | 3TC/TDF/DTG | M230MI | EFV, ETR, NVP, RPV 潜在耐药 | <30 IU/mL |
| 2 | TDF/3TC/EFV | 2820 | 183 | BIC/FTC/TAF | V179VD | DOR, EFV, ETR 均低度耐药, NVP, RPV 中度耐药 | 低于检出限 |

具有高度一致性。但本研究所采用的 Sanger 测序策略会优先测序总序列中丰度占比最高的优势序列,相关研究表明^[2],这些优势序列的占比理论上要超过总序列数的 40%,更加倾向于检测优势 DRMs,因此可能表现出结果的不一致。

同时,在本研究中,两例低病毒血症患者在使用 HIV-1 RNA 进行基因型耐药检测扩增失败时,依据 HIV-1 DNA 基因型耐药检测结果进行了方案调整,有效地缓解低病毒血症。这与 CAO 和何坤等^[10-11]的个案报道结果相一致。但研究结果存在一定的局限性,本研究是单中心研究,测序方法采用的是 Sanger 测序法^[12],可能无法检测到低比例耐药突变的存在。另外,如果耐药突变位点发生在缺陷病毒中,是无法产生耐药毒株的。因而,在 HIV-1 DNA 水平出现的耐药突变是否会进一步发展成为 HIV-1 RNA 水平的耐药突变毒株,还需要进一步验证。

综上所述,HIV-1 DNA 和 HIV-1 RNA 耐药检测,结果具有高度一致性,且 HIV-1 DNA 耐药检测灵敏度更高,可更早的发现可能出现的耐药突变。

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心.《全国艾滋病检测技术规范(2020年修订版)》[EB/OL].(2020)[2024-03-21]. https://ncaids.chinacdc.cn/xxgx/jssl/202005/t20200518_216798.htm.
- [2] 余维维,陈钟,彭爽,等. HIV-1 低病毒载量患者外周血前病毒 DNA 优势耐药位点分析[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 323-329.
- [3] 龙海,甘霖,杨小燕,等. 贵阳市 266 例新发现 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗前 HIV-1 耐药及亚型特征[J/OL]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(12): 1350-1354.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226.
- [5] Hermans LE, Moorhouse M, Carmona S, et al. Effect of HIV-1 low-level viraemia during antiretroviral therapy on treatment outcomes in WHO-guided South African treatment programmes: a multicentre cohort study [J/OL]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(2): 188-197.
- [6] Zhang T, Ding H, An M, et al. Factors associated with high-risk low-level viremia leading to virologic failure: 16-year retrospective study of a Chinese antiretroviral therapy cohort [J/OL]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 147.
- [7] Cohen C. Low-Level Viremia in HIV-1 Infection: Consequences and Implications for Switching to a New Regimen [J/OL]. HIV Clin Trials, 2009, 10(2): 116-124.
- [8] 曹汴川,刘梅,蒋桃,等. 凉山地区低病毒血症患者 HIV-1 RNA 和 HIV-1 DNA 基因型耐药特点分析[J/OL]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(10): 1183-1186.
- [9] 蔡晓莉,范庆红,兰芸,等. 治疗前血浆和全血干血斑样品 HIV-1 Pol 区基因型耐药检测结果比较[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 893-896.
- [10] Cao B, Liu M, Zhu R, et al. HIV-1 DNA drug resistance testing to guide successful suppression of low-level viraemia: a case report [J/OL]. Sex Transm Infect, 2023, 99(8): 575-575.
- [11] 何坤,刘倩,杨红红,等. 病毒储存库优化方案治疗人类免疫缺陷病毒抑制患者 2 例[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(2): 157-159.
- [12] Hebert PDN, Braukmann TWA, Prosser SWJ, et al. A Sequel to Sanger: amplicon sequencing that scales [J/OL]. BMC Genomics, 2018, 19(1): 1-14.
- [2] Chamandi G, El-Hajjar L, El Kurdi A, et al. ER Negative Breast Cancer and miRNA: There Is More to Decipher Than What the Pathologist Can See! [J]. Biomedicines, 2023, 11:2300.
- [3] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74:229-263.
- [4] Singh DD, Lee H-J, Yadav DK. Recent Clinical Advances on Long Non-Coding RNAs in Triple-Negative Breast Cancer [J]. Cells, 2023, 12:674.
- [5] Wang G-P, Mou Z-L, Xu Y-Y, et al. LINC01096 knockdown inhibits progression of triple-negative breast cancer by increasing miR-3130-3p [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23: 7445-7456.
- [6] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>.
- [7] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022;72(1):7-33.
- [8] Yadav K, Lim J, Choo J, et al. Immunohistochemistry study of tumor vascular normalization and anti-angiogenic effects of sunitinib versus bevacizumab prior to dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy in HER2-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 192:131-142.
- [9] 刘金虹,赵杰,刘长鑫. 环状 RNA 对乳腺癌调控作用的研究进展 [J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(4): 335-340.
- [10] Zhang W, Guan X, Tang J. The long non-coding RNA landscape in triple-negative breast cancer [J]. Cell Prolif, 2021, 54:e12966.
- [11] Wu Y, Song H, Shi H, et al. Perspectives on the potential application of microRNAs in the diagnosis and treatment of triple-negative breast cancer [J]. Oncol Transl Med, 2025, 11(1): 5-9.
- [12] Soheilifar MH, Masoudi-Khoram N, Madadi S, et al. Angiogenic regulatory microRNAs in breast cancer: Molecular mechanistic basis and implications for therapeutic strategies [J]. J Adv Res, 2022, 37:235-253.

(上接第 864 页)

经阴道三维超声检查联合 CA125、FOLR1、SMRP 值检测对卵巢癌的诊断价值

范智媛^{1*} 陈秋冬¹ 王圣华¹ 刘璐¹ 王丹丹²

[摘要] **目的** 探讨经阴道三维超声检查(TVS-3D)联合 CA125、FOLR1 及 SMRP 值检测对卵巢癌的诊断价值。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2023 年 10 月唐山市中医医院收治的 96 例卵巢肿瘤患者为研究对象,其中卵巢癌患者 40 例(卵巢癌组)、卵巢良性肿瘤患者 56 例(良性组)。比较两组超声病灶影像学特征及 RI、PI、PS、SV 值,比较两组血清 CA125、FOLR1、SMRP 水平,分析影响卵巢癌发生的独立危险因素。比较加入血清检测方法(单一 TVS-3D 检查+血清 CA125、FOLR1 及 SMRP)、未加入血清检测方法(单一 TVS-3D 检查)对卵巢癌的诊断效能差异。**结果** 卵巢癌组内部回声呈囊实性/实性比例、内壁伴有乳头比例高于良性组,病灶最大径大于良性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。卵巢癌组 RI 值、SMRP 水平低于良性组,PS、SV 值、CA125、FOLR1 水平高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 Logistic 回归分析可知,内部回声为囊实性/实性占比、病灶最大径占比、内壁伴有乳头占比、PS、SV 值、CA125、FOLR 水平升高,RI 值、SMRP 水平下降是卵巢癌发生的影响因素($P<0.05$)。加入血清检测对卵巢癌的诊断准确度、灵敏度、阴性预测值高于未加入血清检测诊断,差异有统计学意义($P<0.05$)。加入血清检测、未加入血清检测特异度、阳性预测值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 相较于单一经阴道超声检查,经 TVS-3D 联合血清 CA125、FOLR1、SMRP 值检测可进一步提高卵巢癌的诊断准确度、灵敏度及阴性预测值,可为卵巢癌早期诊断提供更为可靠的依据,具有重要临床应用价值。

[关键词] CA125; FOLR1; SMRP 值; 卵巢癌

The diagnostic value of transvaginal three - dimensional ultrasonography combined with CA125, FOLR1 and SMRP in ovarian cancer

FAN Zhiyuan^{1*}, CHEN Qiudong¹, WANG Shenghua¹, LIU Lu¹, WANG Dandan²

(1. Department of Ultrasound, 2. Department of Surgery, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of transvaginal three - dimensional ultrasonography (TVS-3D) combined with CA125, FOLR1 and SMRP in ovarian cancer. **Methods** A total of 96 patients with ovarian tumors admitted to Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to October 2023 were selected as the research subjects, including 40 patients with ovarian cancer (ovarian cancer group) and 56 patients with benign ovarian tumors (benign group). The imaging features of ultrasound lesions and RI, PI, PS and SV values were compared between the two groups. The levels of serum CA125, FOLR1 and SMRP were compared between the two groups, and the independent risk factors affecting the occurrence of ovarian cancer were analyzed. The diagnostic efficacy of serum detection methods (single TVS-3D examination + serum CA125, FOLR1 and SMRP) and non - serum detection methods (single TVS - 3D examination) for ovarian cancer were compared. **Results** The proportion of cystic-solid/solid internal echo and the proportion of inner wall with nipple in the ovarian cancer group were higher than those in the benign group, and the maximum diameter of the lesion was larger than that in the benign group, and the differences were

基金项目:河北省中医药管理项目(2024432)

作者单位:1.唐山市中医医院超声科,河北,唐山 063000

2.唐山市中医医院外科,河北,唐山 063000

*通信作者:范智媛, E-mail: tschang070106@163.com

statistically significant ($P<0.05$). The RI value and SMRP level in the ovarian cancer group were lower than those in the benign group, while PS, SV value, CA125, and FOLR1 levels were higher than those in benign group, and the differences were also statistically significant ($P<0.05$). The diagnostic accuracy, sensitivity and negative predictive value of ovarian cancer with serum detection were higher than those without serum detection, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in specificity and positive predictive value between the serum test and non-serum test ($P>0.05$). **Conclusions** Compared to single transvaginal ultrasonography, TVS-3D combined with serum CA125, FOLR1, and SMRP values can further enhance the diagnostic accuracy, sensitivity, and negative predictive value of ovarian cancer. This improvement can provide a more reliable foundation for the early diagnosis of ovarian cancer and holds significant clinical application value.

[KEY WORDS] CA125; FOLR1; SMRP value; Ovarian cancer

卵巢癌是女性生殖系统中病死率极高的恶性肿瘤,其早期症状隐匿,多数患者确诊时已处于中晚期,严重影响治疗效果与预后^[1]。近年来,医学影像技术和肿瘤标志物检测在卵巢癌诊断中发挥了重要作用。经阴道三维超声(Transvaginal three-dimensional ultrasound, TVS-3D)能近距离、多切面呈现卵巢细微结构,为卵巢病变判定提供依据^[2]。糖类抗原 125(Carbohydrate antigen 125, CA125)是诊断卵巢恶性肿瘤的常用标记物,叶酸受体 1(Folic acid receptor 1, FOLR1)与肿瘤增殖和转移相关,而可溶性间皮素相关蛋白(Soluble mesothelin-related protein, SMRP)在鉴别卵巢黏液性癌中有高特异性^[3-4]。但单一检测手段存在局限,TVS-3D 易受操作者和肿物特性影响,肿瘤标志物单独检测特异性欠佳^[5]。本研究旨在观察将 TVS-3D 与 CA125、FOLR1、SMRP 值联合检测对卵巢癌的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2023 年 10 月唐山市中医医院收治的 96 例卵巢肿瘤患者为研究对象。以病理检查为“金标准”,确诊卵巢癌 40 例,为卵巢癌组;卵巢良性肿瘤 56 例,为良性组。卵巢癌组年龄范围 26~75 岁,平均年龄(55.86±8.06)岁,体质指数 18~32 kg/m²,平均体质指数(22.81±1.07)kg/m²,病理分期:I 期 12 例、II 期 15 例、III 期 10 例、IV 期 3 例,病理类型:浆液性癌 20 例、黏液性癌 15 例、子宫内膜样癌 5 例;良性组年龄范围 26~77 岁,平均年龄(56.27±8.15)岁,体质指数在 20~28 kg/m² 之间,平均体质指数(22.74±1.24)kg/m²,疾病类型:浆液性囊腺瘤 25 例、黏液性囊腺瘤 20 例、成熟畸胎瘤 11 例。两组年龄、体质指数等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①病理确诊为卵巢癌或良性肿瘤,符合《妇产科学》^[6]诊断标准;②接受阴道常规及三维超声检查;③临床资料齐全;④无心肝肾功能不全;⑤初次发病,未接受放化疗。排除标准:①有其他恶性肿瘤病史或活动期;②妊娠或哺乳期;③近 1 个月有盆腔手术或外伤;④精神疾病或认知障碍;⑤对检查耦合剂或血液检测试剂过敏。本研究经本院医学伦理委员会批准,且经患者及家属知晓及同意。

1.2 方法

1.2.1 TVS-3D 检查方法

设备:GE Voluson E10 彩超仪,用经阴道探头,套一次性避孕套后插入阴道,调整至紧贴宫颈和阴道穹窿,指导患者放松。全方位扫查并记录病灶特征,开启三维成像,调高彩色多普勒灵敏度,设脉冲重复频率 1KHz,测量并记录阻力指数(drag index, RI)、搏动指数(Pulse index, PI)、收缩期最高峰值血流速度(Peak systolic blood flow velocity, PS)及舒张期最低峰值血流流速(Diastolic minimum peak blood flow velocity, SV)。选 OmniView 模式,依病灶形态用画线工具描最大轴线获三维重建图。

1.2.2 血清 CA125、FOLR1、SMRP 值检测

所有研究对象晨起空腹静脉采血 5 mL,置肝素抗凝管静置 30 min 后,以 3 000 rpm 速度离心 10 min(离心半径 7 cm),取上清液存于-80℃,采用化学发光法测血清 CA125,采用酶联免疫吸附法测定血清 FOLR1、SMRP。CA125 试剂盒来自上海钰博生物科技有限公司,FOLR1、SMRP 试剂盒来自艾美捷科技有限公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述, t 检验比较;计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验分析。运用 Logistic 回归分析卵巢癌发生的

独立危险因素。以病理检查为“金标准”,通过准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值指标,比较加入血清检测方法和未加入血清检测方法对卵巢癌的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组超声检查病灶影像学特征比较

卵巢癌组内部回声呈囊实性/实性比例、内壁伴有乳头比例高于良性组,病灶最大径大于良性组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组形态、边界比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组超声检查病灶影像学特征比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

| 超声特征 | 卵巢癌组 ($n=40$) | 良性组 ($n=56$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-----------|--------------------|-------------------|--------------|--------|
| 形态 | | | | |
| 规则圆形、椭圆形 | 10(25.00) | 20(35.71) | 1.246 | 0.264 |
| 不规则形 | 30(75.00) | 36(64.29) | | |
| 边界 | | | | |
| 清晰 | 12(30.00) | 22(39.29) | 0.879 | 0.348 |
| 模糊 | 28(70.00) | 34(60.71) | | |
| 内部回声 | | | | |
| 囊实性/实性 | 30(75.00) | 12(21.43) | 27.210 | <0.001 |
| 囊性/囊性伴分隔 | 10(25.00) | 44(78.57) | | |
| 病灶最大径(cm) | 8.84±1.68 | 5.07±1.22 | 12.744 | <0.001 |
| 内壁伴有乳头 | | | | |
| 有 | 25(62.50) | 8(14.29) | 26.359 | <0.001 |
| 无 | 13(37.50) | 48(85.71) | | |

2.2 两组超声RI、PI、PS、SV值比较

卵巢癌组RI值低于良性组,PS、SV值高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组PI值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组超声RI、PI、PS、SV比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | RI | PI | PS(cm/s) | SV(cm/s) |
|-------|-----|-----------|-----------|------------|------------|
| 卵巢癌组 | 40 | 0.31±0.10 | 0.43±0.15 | 22.18±3.70 | 15.89±2.47 |
| 良性组 | 56 | 0.62±0.25 | 0.47±0.16 | 15.26±2.19 | 10.18±1.55 |
| t 值 | | 7.420 | 1.239 | 11.474 | 13.900 |
| P 值 | | <0.001 | 0.218 | <0.001 | <0.001 |

2.3 两组血清CA125、FOLR1、SMRP水平比较

卵巢癌组血清CA125、FOLR1水平高于良性组,SMRP水平低于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组血清CA125、FOLR1、SMRP水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | CA125(U/mL) | FOLR1(pg/mL) | SMRP(mol/L) |
|-------|-----|--------------|--------------|-------------|
| 卵巢癌组 | 40 | 208.60±52.63 | 442.63±68.22 | 1.30±0.14 |
| 良性组 | 56 | 30.17±3.78 | 180.59±37.25 | 1.69±0.27 |
| t 值 | | 25.332 | 24.169 | 8.359 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.4 影响卵巢癌发生的独立危险因素

经Logistic回归分析可知,内部回声为囊实性/实性占比、病灶最大径占比、内壁伴有乳头占比、PS、SV值、CA125、FOLR1水平升高,RI值、SMRP水平下降是卵巢癌发生的影响因素($P<0.05$)。见表4。

2.5 加入血清检测、未加入血清检测对卵巢癌的诊断效能

加入血清检测对卵巢癌的诊断准确度、灵敏度、阴性预测值高于未加入血清检测诊断,差异有统计学意义($P<0.05$)。加入血清检测、未加入血清检测特异度、阳性预测值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

超声是鉴别卵巢肿瘤常用的影像学手段,能显示病灶直径、形态等。经阴道超声可缩短探头与病灶距离,提高肿瘤定性可靠性^[7]。本研究结果显示,与良性组相比,卵巢癌组内部回声呈囊实性/实性、内壁伴乳头比例更高、病灶最大径更长,与翟哲等^[8]研究结果一致。Logistic分析结果显示,内部回声、病灶最大径、内壁伴乳头均为卵巢癌发生的独立影响因素,与翟哲等^[8]研究结果有出入,可能与卵巢癌病理类型、患者年龄及临床分期分布上存在差异有关。

表4 Logistic回归影响卵巢癌发生的独立危险因素

| 指标 | 赋值 | β 值 | SE值 | Wald值 | OR值 | 95% CI | P 值 |
|--------|--------------------|-----------|-------|--------|-------|-------------|--------|
| 内部回声 | 囊性/囊性伴分=0,囊实性/实性=1 | 0.652 | 0.213 | 9.372 | 1.920 | 1.263~2.918 | 0.002 |
| 病灶最大径 | 实测值 | 0.483 | 0.135 | 12.901 | 1.621 | 1.237~2.126 | <0.001 |
| 内壁伴有乳头 | 无=0,有=1 | 0.725 | 0.236 | 9.701 | 2.063 | 1.302~3.269 | 0.002 |
| RI | 实测值 | -1.205 | 0.321 | 14.092 | 0.300 | 0.162~1.556 | <0.001 |
| PS | 实测值 | 0.387 | 0.112 | 11.982 | 1.473 | 1.183~1.832 | 0.001 |
| SV | 实测值 | 0.298 | 0.098 | 9.281 | 1.347 | 1.112~1.633 | 0.002 |
| CA125 | 实测值 | 0.563 | 0.147 | 14.872 | 1.756 | 1.309~2.363 | <0.001 |
| FOLR1 | 实测值 | 0.498 | 0.126 | 13.637 | 1.645 | 1.287~2.103 | <0.001 |
| SMRP | 实测值 | -0.876 | 0.289 | 9.102 | 0.416 | 0.239~2.731 | 0.003 |

表5 加入血清检测、未加入血清检测对卵巢癌的诊断效能比较

| 检测方法 | 准确度(%) | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 加入血清检测 | 88.54(85/96) | 87.50(35/40) | 89.29(50/56) | 85.37(35/41) | 90.91(50/55) |
| 未加入血清检测 | 70.83(68/96) | 60.00(24/40) | 78.57(44/56) | 70.59(24/34) | 73.33(44/60) |
| χ^2 值 | 9.299 | 7.812 | 2.383 | 2.418 | 5.938 |
| P值 | 0.002 | 0.005 | 0.122 | 0.119 | 0.014 |

TVS-3D检查能精确测量病灶大小和形态,评估血流分布,有助于鉴别肿瘤的良恶性^[9]。OmniView技术可增强图像对比度,清晰显示病灶结构^[10]。国外已有研究表明^[11],卵巢恶性肿瘤血流具有低阻力特征,血流阻力情况可作为判断肿瘤良恶性的重要参考依据。本研究发现,卵巢癌组RI低于良性组,PS和SV高于良性组,与国外研究一致^[11]。笔者分析认为,在卵巢癌发生发展过程中,肿瘤细胞释放促血管生成因子,肿瘤微环境改变以及卵巢癌干扰局部调节网络,都可能导致血流低阻力特性的出现。CA125在卵巢癌等妇科肿瘤中显著升高,与肿瘤生长密切相关,是重要的诊断和监测标志物^[12]。FOLR1在卵巢癌细胞表面高表达,参与细胞生长代谢,检测血清FOLR1水平可为卵巢癌诊断提供重要参考依据^[13]。SMRP在恶性胸膜间皮瘤的胸膜癌组织中低表达,在良性胸膜组织或正常胸膜组织呈高表达,有助于鉴别诊断恶性胸膜间皮瘤与良性胸膜疾病^[14]。本研究发现,卵巢癌组血清CA125和FOLR1水平高于良性组,而SMRP水平低于良性组,说明上述血清标志物水平与卵巢癌的发生密切相关。卵巢癌细胞高增殖和代谢促使CA125水平上升,FOLR1高表达反映癌细胞对叶酸的需求,而SMRP低水平可能与癌细胞对间皮素相关信号通路的调控改变有关^[14]。

本研究表明,加入血清检测对卵巢癌的诊断准确度、灵敏度、阴性预测值高于未加入血清检测诊断,说明结合血清检测的联合方案在诊断卵巢癌方面优于单独使用血清检测,能更精确地区分卵巢癌与良性病变,降低早期误诊和漏诊风险。超声检查与血清标志物相结合,提供形态与生物学层面的多维度信息,构建了一个更全面的诊断体系。与以往单一手段的研究相比^[15],该方案综合影像学 and 血清学,提高卵巢癌早期诊断的准确性和可靠性,适合在多数医疗机构推广。

综上,相较于单一经阴道超声检查,经TVS-3D联合血清CA125、FOLR1、SMRP值检测可进一步提高卵巢癌的诊断准确度、灵敏度及阴性预测值,可为卵巢癌早期诊断提供更为可靠的依据,具有重要临床应用价值。

参考文献

- [1] 吴如夏,杜文玲.动态增强磁共振联合叶酸受体1和糖类抗原诊断上皮性卵巢癌的价值[J].中国妇幼保健,2023,38(19):3817-3820.
- [2] 王振华,李储忠,张亚卓.肠道微生物与库欣病炎症的关系研究进展[J].中华神经外科杂志,2024,40(11):1185-1188.
- [3] 张亚宾,程航.乙型肝炎病毒感染相关性肝病血清凝血因子Ⅷ及抗凝血因子水平变化及临床意义[J].感染、炎症、修复,2024,25(3):230-234.
- [4] 邢丹,郭佳,陈仪.纤维蛋白原,糖类抗原125,人附睾蛋白4联合检测对早期卵巢癌的诊断价值[J].癌症进展,2024,22(9):991-994.
- [5] 于一平,尹雯,冯婧,等.CYFRA21-1,SCCA及NSE在卵巢癌辅助诊断及预后评估中的作用[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):848-851.
- [6] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [7] 纪学锐,李璐,王浩强.多排螺旋电子计算机断层扫描检查联合血清肿瘤标志物水平检测对卵巢癌患者的诊断价值[J].中国性科学,2023,32(7):67-71.
- [8] 翟哲,刘丽,王亚芹.经阴道三维超声自由解剖成像联合彩色多普勒对卵巢肿瘤良恶性的鉴别诊断价值[J].中国计划生育学杂志,2023,31(8):1967-1971.
- [9] 张源,张利萍,茹晓南.心理护理在卵巢癌术后化疗患者中的应用[J].保健医学研究与实践,2023,20(11):前插1.
- [10] Hsu WH, Ko AT, Weng CS, et al. Explainable machine learning model for predicting skeletal muscle loss during surgery and adjuvant chemotherapy in ovarian cancer[J].J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023,14(5):2044-2053.
- [11] Causa Andrieu PI, Wahab SA, Nougaret S, et al. Ovarian cancer during pregnancy[J]. Abdom Radiol (NY), 2023,48(5):1694-1708.
- [12] Kostov S, Selçuk I, Watrowski R, et al. Surgical Anatomy of the Liver-Significance in Ovarian Cancer Surgery[J]. Diagnostics (Basel), 2023,13(14):2371.
- [13] Ferri-Borgogno S, Zhu Y, Sheng J, et al. Spatial Transcriptomics Depict Ligand-Receptor Cross-talk Heterogeneity at the Tumor-Stroma Interface in Long-Term Ovarian Cancer Survivors[J]. Cancer Res, 2023,83(9):1503-1516.
- [14] Goodman A. Ultrasound-identified ovarian cysts: a guide to interpretation, management, and follow-up[J]. Menopause, 2023,30(5):465-466.
- [15] Varaganti P, Buddolla V, Lakshmi BA, et al. Recent advances in using folate receptor 1 (FOLR1) for cancer diagnosis and treatment, with an emphasis on cancers that affect women[J]. Life Sci, 2023,326:121802.

血清 cTnI、sST2、NT-proBNP 在急性冠脉综合征患者中的表达水平及与心功能的关系

马丽亚^{1*} 张瑞荣² 张国辉³ 武志斌⁴

【摘要】目的 探讨急性冠脉综合征患者血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 的水平及与心功能的关系。方法 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月于唐山市丰南区医院治疗的急性冠脉综合征患者 97 例为病例组,同时选取健康自愿者 100 名作为对照组,检测两组、病例组不同心功能患者、病情稳定组与病情进展组血清 cTnI、sST2、NT-proBNP 表达水平,采用 Pearson 相关因素分析血清 cTnI、sST2、NT-proBNP 表达水平与心功能的关系,应用受试者特异性曲线 (ROC) 分析血清 cTnI、sST2、NT-proBNP 表达水平在预测急性冠脉综合征患者病情进展方面的预测价值。结果 病例组血清 cTnI、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$); NYHA 心功能 III 级患者血清 cTnI、sST2 和 NT-proBNP 水平明显高于 II 级和 I 级患者 ($P < 0.05$), NYHA 心功能 II 级患者 cTnI、sST2 和 NT-proBNP 明显高于 I 级患者 ($P < 0.05$) 病情进展组患者血清 cTnI、sST2 和 NT-proBNP 水平显著高于病情稳定组 ($P < 0.05$)。经 Pearson 相关因素分析显示,血清 cTnI、sST2 和 NT-proBNP 水平与 NYHA 心功能分级呈正相关 ($P < 0.05$)。经 ROC 曲线显示,血清 cTnI、sST2、NT-proBNP 表达水平曲线下面积 (AUC) 依次为 0.842, 0.788, 0.752, AUC 均 > 0.7 , 均具有较高的临床价值。结论 ACS 患者血清 cTnI、sST2 及 NT-proBNP 水平较正常人群显著升高,且与心功能损伤程度呈正相关,提示三者可作为评估 ACS 患者心功能状态的敏感指标。

【关键词】 急性冠脉综合征; 心肌肌钙蛋白 I; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; N 末端 B 型利钠肽原; 心功能

Plasma levels of cTnI, sST2 and NT-proBNP and their relationship with cardiac function in patients with stable angina pectoris

MA Liya^{1*}, ZHANG Ruihong², ZHANG Guohui³, WU Zhibin⁴

(1. Department of Laboratory Medicine, 3. Department of Cardiology, Fengnan District Hospital, Tangshan Hebei, China, 063300; 2. Department of Cardiology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 4. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China, 054000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the level of cardiac troponin I (cTnI), soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2), N terminal B type natriuretic peptide (NT-proBNP) and its relationship with cardiac function in patients with acute coronary syndromes. Methods 97 patients with acute coronary syndromes treated at our hospital from March 2022 to March 2024 were selected and 100 cases of healthy volunteers were selected as the control group, the levels of plasma cTnI, sST2, and NT-proBNP were detected in both groups. The relationship between the expression levels of plasma cTnI, sST2, and NT-proBNP and cardiac function was analyzed using Pearson correlation analysis. The predictive value of plasma cTnI, sST2,

基金项目: 邢台市科技计划项目 (2018ZC205)

作者单位: 1. 唐山市丰南区医院检验科, 河北, 唐山 063300

2. 唐山市人民医院心内一科, 河北, 唐山 063000

3. 唐山市丰南区医院心内科, 河北, 唐山 063300

4. 邢台医学院第二附属医院心血管内科, 河北, 邢台 054000

* 通信作者: 马丽亚, E-mail: maly1984@163.com

and NT-proBNP expression levels in predicting the progression of disease in patients with acute coronary syndrome was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of cTnI, sST2, and NT-proBNP in the case group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The cTnI, sST2, and NT-proBNP levels in patients with NYHA grade III cardiac function were significantly higher than those in grade II and grade I ($P<0.05$). The cTnI, sST2, and NT-proBNP levels in patients with NYHA grade II were significantly higher than those in grade I ($P<0.05$). The levels of plasma cTnI, sST2, and NT-proBNP in patients with disease progression were significantly higher than patients with stable disease ($P<0.05$). The levels of plasma cTnI, sST2, and NT were positively correlated with NYHA cardiac function grading ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of plasma cTnI, sST2, and NT proBNP expression were 0.842, 0.788, and 0.752 by ROC curve, respectively, all with AUC>0.7, indicating high clinical value. **Conclusion** This study confirms that the levels of plasma cTnI, sST2, and NT proBNP in ACS patients are significantly higher than those in the normal population and are positively correlated with the degree of cardiac dysfunction. With the increase of NYHA cardiac function grading (grade I \rightarrow III), the levels of the above biomarkers show a stepwise increase, indicating that they can be used as sensitive indicators for evaluating the cardiac function status of ACS patients.

[KEY WORDS] Acute coronary syndromes; Cardiac troponin I; Soluble growth stimulation expressed gene 2; N terminal B type natriuretic peptide; Cardiac function

流行病学研究证实^[1-2],急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的发病率可达384/10 000~583/10 000。血清学指标检测在心血管疾病的诊疗过程中具有重要参考价值。血清心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)是反映心肌细胞损伤的指标;可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)是一种新型的生物标志物,其能同时反映炎症、纤维化及心肌牵张力^[3];N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro B-type natriuretic peptidogen, NT-proBNP)是心房细胞分泌的糖蛋白,在心脏顺应性下降或早期心衰患者中,NT-proBNP 浓度均可明显上升^[4]。本次研究选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月于唐山市丰南区医院治疗的 97 例 ACS 患者为研究对象,探讨血清 cTnI、sST2 和 NT-proBNP 水平与 ACS 患者心功能的关系,以期对心血管疾病严重程度评价、指导临床治疗提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月于本院治疗的 97 例急性冠脉综合征患者为病例组,参照美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[5]进行分组: I 级(轻度,患者在日常生活中没有出现任何症状,没有体力活动受限)患者 24 例, II 级(轻度,患者在进行普通体力活动时会出现轻微的症状,如疲劳、心悸、气短或心绞痛,但在休息时没有症状)45 例, III 级(中度,患者在进行低于日常的体

力活动时就会出现明显的症状,如疲劳、心悸、气短或心绞痛,但在休息时仍无症状)28 例。纳入标准:①诊断符合美国心脏病协会和美国心脏病学会制定的标准^[6];②无先天性心脏病、瓣膜性心脏病、扩张性心肌病、室间隔穿孔;③患者及家属均签订知情同意书自愿参与本次研究,并经本院伦理委员会审核批准。排除标准:①伴有甲状腺疾病、贫血、营养不良、恶性肿瘤等;②既往有心脏手术史。同时选取健康自愿者 100 名作为对照组,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

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

| 组别 | n | 性别 | | 年龄(岁) | 体重指数(kg/m ²) |
|--------------|-----|-----------|-----------|------------|--------------------------|
| | | 男 | 女 | | |
| 病例组 | 97 | 60(61.85) | 37(38.15) | 60.21±4.65 | 22.46±4.61 |
| 对照组 | 100 | 70(70.00) | 30(30.00) | 59.03±5.22 | 22.10±5.03 |
| t/χ^2 值 | | | 1.455 | 1.674 | 0.523 |
| P 值 | | | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

1.2 实验方法

1.2.1 样品采集

患者入组时采用外周静脉血 3~5 mL,常规自然沉淀后采用离心机进行离心处理,离心机半径 5 cm,3 500 r/min 离心 10 min,留取上清液,保存至 -20℃ 冰箱中待测。

1.2.2 仪器及检测方法

血清 cTnI、NT-proBNP 应用酶联免疫法进行检测,试剂盒均为 Cloud-Clone 公司生产,货号: SCA478Hu、SCA485Hu; sST2 应用罗氏全自动生化分析仪进行检测,试剂盒为配套试剂盒,货号:

E-EL-H0572km。均严格按照试剂盒标准操作规程及测定说明书操作。

1.3 ACS病情进展判断

对患者随访6个月,随访至2024年9月1号结束,参考相关文献^[7]对ACS患者病情进行判断:随访结束时患者的NYHA分级较随访开始时升高,则视为病情进展;随访结束时患者的NYHA分级较随访开始时保持不变或改善,则视为病情稳定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用Spearman秩相关分析等级变量与连续变量的相关性,采用Pearson相关因素分析血清cTnI、sST2、NT-proBNP表达水平与心功能的关系,应用受试者特异性曲线(ROC)分析血清cTnI、sST2、NT-proBNP表达水平在预测急性冠脉综合征患者病情进展方面的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较

病例组血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | cTnI (ng/mL) | sST2 (ng/mL) | NT-proBNP (pg/mL) |
|-------|-----|--------------|--------------|-------------------|
| 病例组 | 97 | 2.10±0.41 | 46.41±4.24 | 440.12±102.11 |
| 对照组 | 100 | 0.24±0.10 | 15.46±3.76 | 152.60±70.03 |
| t 值 | | 44.039 | 54.247 | 23.110 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 病例组不同心功能患者血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较

血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平:Ⅲ级>Ⅱ级>Ⅰ级,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 病例组不同心功能患者血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

| NYHA心功能分级 | n | cTnI (ng/mL) | sST2 (ng/mL) | NT-proBNP (pg/mL) |
|-----------|-----|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Ⅰ级 | 24 | 1.67±0.20 | 37.48±3.06 | 357.24±87.64 |
| Ⅱ级 | 45 | 2.07±0.54 ^a | 47.07±5.62 ^a | 442.22±98.76 ^a |
| Ⅲ级 | 28 | 2.52±0.45 ^{ab} | 53.00±4.58 ^{ab} | 507.78±80.12 ^{ab} |
| F 值 | | 20.253 | 61.472 | 19.827 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:Ⅱ级与Ⅰ级两两比较,^a $P < 0.05$;Ⅱ级与Ⅲ级两两相比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 病例组患者血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平与NYHA心功能分级的相关性分析

经Pearson相关因素分析显示,病例组患者血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平与NYHA心功能分级呈显著正相关($P < 0.05$)。见表4。

表4 病例组患者血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平与NYHA心功能分级的相关性

| 指标 | NYHA心功能分级 | |
|-----------|-----------|-------|
| | r 值 | P 值 |
| cTnI | 0.334 | 0.022 |
| sST2 | 0.350 | 0.018 |
| NT-proBNP | 0.346 | 0.019 |

2.4 病情稳定组与病情进展组血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较

随访结束时,病例组97例患者中有35例病情进展,有62例病情稳定,两组血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 病情稳定组与病情进展组血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | cTnI (ng/mL) | sST2 (ng/mL) | NT-proBNP (pg/mL) |
|-------|-----|--------------|--------------|-------------------|
| 病情稳定组 | 62 | 1.95±0.38 | 36.41±3.22 | 342.15±95.21 |
| 病情进展组 | 35 | 2.84±0.23 | 45.46±3.52 | 452.87±85.23 |
| t 值 | | 12.598 | 12.852 | 5.707 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.5 血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平预测ACS病情进展的价值

经ROC曲线分析可知,血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平预测ACS病情进展曲线下面积(AUC)分别为0.842,0.788,0.752,其中三指标AUC面积均>0.70,均具有较高的价值,其中NT-proBNP水平AUC面积最大。见表6、图1。

表6 血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平预测ACS病情进展的价值

| 相关指标 | 灵敏度 (%) | 特异性 (%) | 最大约登指数 | AUC | 95% CI |
|-----------|---------|---------|--------|-------|-------------|
| NT-proBNP | 71.11 | 70.52 | 0.535 | 0.842 | 0.692~0.895 |
| cTnI | 74.05 | 73.02 | 0.578 | 0.788 | 0.742~0.838 |
| sST2 | 70.98 | 75.98 | 0.529 | 0.752 | 0.702~0.817 |

3 讨论

高血压长期控制不佳、高血脂症诱导的粥样硬化性病变,均能够促进ACS的发生,尤其是在合并有冠状动脉粥样斑块形成的患者中,其发生率可

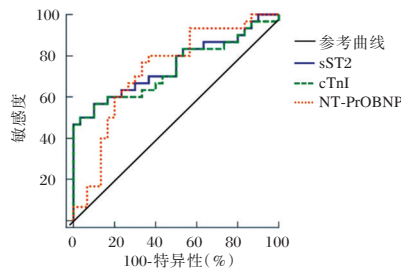


图1 ROC 曲线图

进一步上升^[8]。ACS患者病情的持续性进展可引发冠状动脉的狭窄和痉挛,导致心肌细胞缺血性坏死和心衰的发生^[9]。常规指标虽然能在ACS的诊疗过程中发挥一定作用,但其对ACS病情评估的一致性较低^[10]。因此,寻找新的可参考利用的血清学指标,可为ACS的病情评估及指导临床诊疗提供依据。

cTnI是一种收缩蛋白,仅存在于心肌中。心肌细胞缺氧缺血性损伤,线粒体膜或者内质网膜的破坏,均能促进ACS患者cTnI的释放。sST2主要来源于心脏成纤维细胞以及心肌细胞,部分来源于主动脉与冠状动脉等大血管,以及心脏微血管的内皮细胞。sST2高表达在冠心病的发生发展中起到显著促炎作用,当sST2过表达时会导致斑块破裂、脱落,引起血管堵塞,是疾病严重程度的炎性标志物。NT-proBNP是心房内壁细胞分泌的糖蛋白,其对于早期心衰或者心肌细胞的损伤均具有一定的标记作用^[11]。部分研究者探讨了cTnI和NT-proBNP在ACS患者中的表达情况,认为二者的高表达与ACS患者的病情密切相关^[10]。

本研究发现,ACS患者血清中cTnI、sST2和NT-proBNP水平明显升高,且与NYHA心功能分级呈显著正相关,提示血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平的升高可反映ACS的病情进展。分析原因可能与ACS患者的下列几个方面的病理性改变有关^[12-13]:①心肌细胞膜的破坏和线粒体代谢的障碍,均能促进心肌标志物cTnI表达上升;②心肌细胞间质成分在缺氧应激条件下的激活能显著促进sST2的上升;③由于心肌细胞的缺血性损伤,心肌细胞的收缩能力下降,可以导致心脏血流灌注机械性冲击的增强,促进心肺细胞分泌NT-proBNP。Mayr等^[14]的研究也认为,在合并有明显的心功能异常或者心脏射血分数下降的患者中,血清sST2的浓度可明显上升。在不同心功能分级的患者中,可以发现随着患者心功能分级的升高,血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平均明显

上升,提示血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平与患者的心功能密切相关。分析原因:由于上述血清指标水平能够评估心肌细胞的损伤程度,而心肌细胞的损伤程度与心脏平滑肌细胞的收缩代偿能力或者舒张能力密切相关^[15]。经ROC曲线进一步分析显示,血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平预测ACS病情进展曲线下面积(AUC)分别为0.842,0.788,0.752,其中三指标AUC面积均>0.70,提示血清cTnI、sST2和NT-proBNP水平在预测ACS病情进展方面具有较高的价值。因此,临床上可以通过检测血清中cTnI、sST2和NT-proBNP水平,快速评估ACS患者的心功能或者病情进展。

综上所述,ACS患者血清cTnI、sST2及NT-proBNP水平较正常人群显著升高,且与心功能损伤程度呈正相关,提示三者可作为评估ACS患者心功能状态的敏感指标。

参考文献

- [1] 吕园园,陈娟,卢维娜,等.血清LPE、LPC对急性冠脉综合征的早期诊断及预后评估价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(18):2238-2243.
- [2] 蒋玲,邱实,陈丽梅,等.血清Ang-2、cTnI和NT-proBNP联合检测在急性冠状动脉综合征诊断及预后评估中的价值[J].检验医学与临床,2022,19(6):749-754.
- [3] Sciatti E, Merlo A, Scangiuzzi C, et al. Prognostic Value of sST2 in Heart Failure[J]. J Clin Med, 2023,12(12):3970.
- [4] 张少景,王青,崔云婧,等.高敏肌钙蛋白T对非急性冠脉综合征老年住院衰弱患者预后的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(2):97-102.
- [5] Linde C, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy in patients with New York Heart Association class I and II heart failure: an approach to 2010[J]. Circulation, 2010,122(10):1037-1043.
- [6] 美国心脏学会与美国心脏病协会.冠心病和其他血管疾病二级预防指南:2006版[J].岭南心血管病杂志,2008,14(2):139-139.
- [7] 钱方毅.2005年美国心脏学会(AHA)心肺复苏与心血管急救指南解读(十)稳定急性冠脉综合征(ACS)患者的病情(下)[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2007,2(6):356-360.
- [8] 叶红珍.NT-proBNP和hs-CRP检测在急性冠脉综合征中的价值[J].中国冶金工业医学杂志,2023,40(2):153-154.
- [9] 康伊,刘建国,崔建,等.急性冠脉综合征患者肺动脉收缩压变化与危险因素和院内预后的研究[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(8):997-1000.
- [10] 刘嘉.急性冠脉综合征相关血清学标志物研究进展[J].临床医学进展,2023,13(4):6291-6295.
- [11] 谭本超,冯喆,周喆.急性冠脉综合征患者冠状动脉旁路移植术后血清NT-proBNP、Cys-C、cTn I水平变化及其与预后的关系[J].中国分子心脏病学杂志,2023,23(3):5387-5392.

老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染危险因素回归模型建立及早期预测价值

周颖^{1*} 张龙² 宋蕊¹

[摘要] **目的** 探讨老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染危险因素的回归模型建立及早期预测价值。**方法** 选择2022年1月至2023年11月北京大学第三医院秦皇岛医院收治的100例诊断为肺炎克雷伯菌肺部感染的老年患者为研究对象,记录血流感染发生情况,比较血流感染与非血流感染患者病原菌分布情况及药敏试验结果,采用多因素logistic回归分析并发血流感染的影响因素,建立风险预测模型并分析其对并发血流感染的预测价值。**结果** 并发血流感染的老年患者18例,占18%。多因素Logistic回归分析显示,气管插管、合并感染性休克、碳青霉烯类暴露、长期或大剂量使用糖皮质激素、低Alb、多重耐药是老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,气管插管、合并感染性休克等危险因素拟合的联合预测因子预测并发血流感染的AUC达0.954,明显优于各单一危险因素($P<0.05$)。**结论** 老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染发生率较高,基于气管插管、合并感染性休克等多危险因素建立的多因素Logistic回归预测模型对其具有良好的临床预测价值。

[关键词] 老年;肺炎克雷伯菌;肺部感染;血流感染;预测

Establishment of regression model and early prediction value of risk factors for bloodstream infection in elderly patients with *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection

ZHOU Ying^{1*}, ZHANG Long², SONG Rui¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinhuangdao Hospital, Peking University Third Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Neurosurgery Department of Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the establishment of regression model and early prediction value of risk factors for bloodstream infection in elderly patients with *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection. **Methods** A total of 100 elderly patients diagnosed with *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection were admitted to Qinhuangdao Hospital of Peking University Third Hospital from January 2022 to November 2023 and were selected as the research subjects. The occurrence of bloodstream infection was recorded, and the distribution of pathogenic bacteria and the results of drug susceptibility test were compared between patients with bloodstream infection and those without bloodstream infection. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of concurrent bloodstream infection, establish a risk prediction model and analyze its value in predicting concurrent bloodstream infection. **Results** There were 18 elderly patients with bloodstream infections, accounting for 18% of the total. Multivariate logistic regression analysis showed that tracheal intubation, septic shock, carbapenem exposure, long-term or high-dose glucocorticoid use, low Alb, and multiple drug resistance were independent risk factors for bloodstream infections in elderly patients with *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infections ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the AUC of the combined predictors, including risk factors such as tracheal intubation and septic shock, was 0.954, significantly better than that of each individual risk factor ($P<0.05$). The sensitivity was calculated to be 0.944.

基金项目:秦皇岛市级科学技术研究与发展计划(202101A035)

作者单位:1. 北京大学第三医院秦皇岛医院呼吸与危重症医学科,河北,秦皇岛 066000

2. 秦皇岛市第一医院神经外科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:周颖, E-mail: 15830351291@163.com

Conclusion Elderly patients with *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection have a high incidence of complicated bloodstream infections. The multi-factor logistic regression prediction model, based on multiple risk factors such as tracheal intubation and septic shock, demonstrates good clinical prediction value. This model is more beneficial for early clinical screening.

[KEY WORDS] Old age; *Klebsiella pneumoniae*; Lung infection; Blood flow infection; Prediction

血流感染是一种严重的全身感染性疾病,主要是由于病原菌或其产物侵入血液后引起^[1],可表现为多个组织器官的感染症状,临床诊治较为复杂。肺炎克雷伯菌是临床常见的革兰氏阴性杆菌,研究发现^[2],肺炎克雷伯菌是肺部感染的主要病原菌,近年来已成为血流感染的主要致病菌之一。对于老年人而言,由于其基础疾病多,且机体免疫功能衰退,血流感染风险更高。因此,对老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染进行早期识别,并制定更加合理的治疗方案和感染防控措施,对提高疗效和改善预后具有重要临床意义。本研究将通过分析老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的危险因素,建立预测模型,以期为并发血流感染的早期预测提供参考,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2022年1月至2023年11月北京大学第三医院秦皇岛医院收治的100例诊断为肺炎克雷伯菌肺部感染的老年患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②痰培养及入院48h后血培养均至少1次结果显示肺炎克雷伯菌阳性,符合《成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(实践版·2018)》中肺炎克雷伯菌肺部感染诊断标准^[3]。排除标准:①仅有血培养结果而无痰培养结果或入院48h内血培养结果阳性者;②临床资料不完整者。所有患者均签订知情同意书自愿参与本次研究,并由本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基本信息收集

记录肺炎克雷伯菌肺部感染的老年患者并发血流感染情况,查阅相关文献收集可能与其相关的临床资料,包括:年龄,性别,是否有基础疾病如高血压、糖尿病、冠心病等,是否有侵入性操作如气管插管、尿管等,感染前是否有抗菌药物暴露史如碳青霉烯类、头孢菌素、喹诺酮类等,是否长期或大剂量使用糖皮质激素,同时记录肺部感染评分(CPIS)和急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)。

1.2.2 实验室指标检测

清晨抽取所有患者空腹静脉血6 mL,采用TEK-3600全自动血细胞分析仪进行血常规全血检测,包括白细胞、红细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等,并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR);离心半径15 cm,离心速度3 000 r/min,离心15 min分离血清,采用罗氏Cedex全自动生化仪对血清白蛋白(Alb)水平进行检测,试剂盒为上海炬雅生物科技有限公司生产;采用基蛋生物科技股份有限公司生产的Getein系列荧光免疫定量分析仪对血清C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平进行检测,试剂盒为基蛋生物科技股份有限公司生产。均由同一检验科医生严格按照相关仪器及试剂盒说明书完成操作。

1.2.3 病原菌结果评价

所有患者均收集痰液采用全自动微生物分析系统(梅里埃)ATB Compact进行药敏试验。质控标准:KpnATCC-700603作为阴性对照,通过琼脂稀释法测定阴性对照菌株对测试药物的最低抑菌浓度(MIC)值,将测得的MIC值与临床断点进行比较,以判断菌株的敏感性或耐药性情况,并参照《临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识》^[4]对多重耐药性进行诊断。

1.3 统计学处理

使用SPSS 23.0软件包对相关实验数据进行分析,计量资料均符合正态分布,用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归对影响因素进行分析,使用逐步后退法进行变量的选择和剔除。绘制ROC曲线分析预测价值,AUC两两比较采用Delong检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流感染发生情况及单因素分析

100例肺炎克雷伯菌肺部感染的老年患者中,并发血流感染者18例(18%)。并发血流感染者和无血流感染者在气管插管、血液透析、合并多器官

功能衰竭、合并感染性休克、碳青霉烯类暴露、抗生素使用种类 ≥ 2 种、抗生素使用时间 ≥ 7 d、长期或大剂量使用糖皮质激素比例、CPIS评分、APACHE II评分、抗菌药多重耐药率、外周血 WBC、NLR、PLR、Alb、Hb、CRP、PCT水平等方面比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的多因素 Logistic 回归分析

以老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染为因变量(0=无血流感染,1=血流感染),上述单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的因素为自变量建立老年肺炎克雷伯菌肺部感染并发血流感染的多因素 Logistic 回归模型,结果显示,气管插管、合并感染性休克、碳青霉烯类暴露、长期或大剂量使用糖皮质激素、低 Alb、多重耐药是老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的独立危险因素($P < 0.05$),同时拟合成新的联合预测因子 PRE_1。见表2。

2.3 各危险因素及联合预测因子对老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的预测价值

基于上述各危险因素,绘制早期预测老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的 ROC 曲线,结果显示,气管插管、合并感染性休克等危险因素拟合的联合预测因子对并发血流感染的预测效能优于各单一危险因素($P < 0.05$)。见表3、图1。

3 讨论

老年患者肺炎克雷伯菌感染风险增加^[5],而当感染未能有效控制时,可能导致血流感染^[6],加重病情。因此,分析老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的风险因素,对早期识别并发血流感染风险具有重要临床意义。

本研究结果显示,气管插管、合并感染性休克、碳青霉烯类暴露、长期或大剂量使用糖皮质激素、较低水平 Alb 及多重耐药均会显著增加老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的风险。分析原因,气管插管可确保呼吸道通畅,但由于其破坏了呼吸道天然屏障,使细菌更易侵入下呼吸道并迁移至血液;另外插管表面易形成生物膜,成为细菌繁殖和扩散的场所,导致血流感染风险增加^[7-8]。感染性休克常导致血管内皮损伤和通透性增加,加之机体免疫功能紊乱,局部感染难以控制,细菌易扩散至血液,增加血流感染风险^[9-10]。碳青霉烯类暴露后可进一步激活肺炎克雷伯菌膜孔蛋白渗透的缺

表1 肺炎克雷伯菌肺部感染的老年患者并发血流感染的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

| 因素 | 血流感染 (n=18) | 无血流感染 (n=82) | χ^2/t 值 | P值 | |
|------------------------|----------------|--------------------|--------------------|-------|-----------|
| 性别 | 男 | 13(72.22) | 53(64.63) | 0.379 | 0.538 |
| | 女 | 5(27.78) | 29(35.37) | | |
| 年龄 | | 70.09 \pm 4.12 | 67.18 \pm 5.77 | 2.026 | 0.046 |
| 高血压 | 有 | 9(50.00) | 35(42.68) | 0.321 | 0.571 |
| | 无 | 9(50.00) | 47(57.32) | | |
| 糖尿病 | 有 | 8(44.44) | 20(24.39) | 2.944 | 0.086 |
| | 无 | 10(55.56) | 62(75.61) | | |
| 冠心病 | 有 | 4(22.22) | 20(24.39) | 0.038 | 0.845 |
| | 无 | 14(77.78) | 62(75.61) | | |
| 脑卒中 | 有 | 4(22.22) | 10(12.20) | 1.232 | 0.267 |
| | 无 | 14(77.78) | 72(87.80) | | |
| 恶性肿瘤 | 有 | 2(11.11) | 15(18.29) | 0.540 | 0.463 |
| | 无 | 16(88.89) | 67(81.71) | | |
| 消化系统疾病 | 有 | 3(16.67) | 12(14.63) | 0.048 | 0.827 |
| | 无 | 15(83.33) | 70(85.37) | | |
| 泌尿系统疾病 | 有 | 2(11.11) | 10(12.20) | 0.016 | 0.898 |
| | 无 | 16(88.89) | 72(87.80) | | |
| 气管插管 | 有 | 8(44.44) | 12(14.63) | 8.198 | 0.004 |
| | 无 | 10(55.56) | 70(85.37) | | |
| 留置尿管 | 有 | 13(72.22) | 52(63.41) | 0.503 | 0.478 |
| | 无 | 5(27.78) | 30(36.59) | | |
| 深静脉置管 | 有 | 7(38.89) | 20(24.39) | 1.574 | 0.210 |
| | 无 | 11(61.11) | 62(75.61) | | |
| 血液透析 | 有 | 6(33.33) | 10(12.20) | 4.907 | 0.027 |
| | 无 | 12(66.67) | 72(87.80) | | |
| 手术 | 有 | 4(22.22) | 10(12.20) | 1.232 | 0.267 |
| | 无 | 14(77.78) | 72(87.80) | | |
| 合并多器官功能衰竭 | 有 | 11(61.11) | 20(24.39) | 9.305 | 0.002 |
| | 无 | 7(38.89) | 62(75.61) | | |
| 合并感染性休克 | 有 | 8(44.44) | 12(14.63) | 8.198 | 0.004 |
| | 无 | 10(55.56) | 70(85.37) | | |
| 碳青霉烯类暴露 | 有 | 7(38.89) | 12(14.63) | 5.642 | 0.018 |
| | 无 | 11(61.11) | 70(85.37) | | |
| 头孢菌素暴露 | 有 | 5(27.78) | 14(17.07) | 1.099 | 0.294 |
| | 无 | 13(72.22) | 68(82.93) | | |
| 喹诺酮类暴露 | 有 | 4(22.22) | 10(12.20) | 1.232 | 0.267 |
| | 无 | 14(77.78) | 72(87.80) | | |
| 抗生素使用种类 | ≥ 2 种 | 6(33.33) | 10(12.20) | 4.907 | 0.027 |
| | < 2 种 | 12(66.67) | 72(87.80) | | |
| 抗生素使用时间 | ≥ 7 d | 9(50.00) | 20(24.39) | 4.702 | 0.030 |
| | < 7 d | 9(50.00) | 62(75.61) | | |
| 长期或大剂量使用糖皮质激素 | 是 | 7(38.89) | 12(14.63) | 5.642 | 0.018 |
| | 否 | 11(61.11) | 70(85.37) | | |
| 抗菌药多重耐药 | 有 | 14(77.78) | 33(40.24) | 8.348 | 0.004 |
| | 无 | 4(22.22) | 49(59.76) | | |
| CPIS评分(分) | | 6.91 \pm 1.65 | 6.07 \pm 1.21 | 2.488 | 0.015 |
| APACHE II评分(分) | | 18.94 \pm 4.12 | 16.80 \pm 3.43 | 2.310 | 0.023 |
| WBC($\times 10^9/L$) | | 16.16 \pm 3.65 | 14.21 \pm 3.40 | 2.175 | 0.032 |
| NLR | | 3.01 \pm 0.54 | 2.68 \pm 0.63 | 2.060 | 0.042 |
| PLR | | 125.12 \pm 22.12 | 112.47 \pm 24.11 | 2.044 | 0.044 |
| Alb(g/L) | | 33.01 \pm 2.75 | 36.62 \pm 4.25 | 3.445 | < 0.001 |
| Hb(g/L) | | 91.48 \pm 16.54 | 100.61 \pm 15.34 | 2.255 | 0.026 |
| CRP(mg/L) | | 25.34 \pm 7.33 | 20.48 \pm 7.43 | 2.519 | 0.013 |
| PCT(ng/mL) | | 2.30 \pm 1.12 | 1.68 \pm 0.83 | 2.685 | 0.009 |

表2 老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的多因素 Logistic 回归分析

| 因素 | 赋值 | β 值 | S.E. 值 | Wald χ^2 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|---------------|----------|-----------|--------|-----------------|---------|---------------|-------|
| 气管插管 | 无=0, 有=1 | 3.475 | 1.198 | 8.414 | 32.304 | 3.087~338.072 | 0.004 |
| 合并感染性休克 | 无=0, 有=1 | 3.045 | 1.053 | 8.365 | 21.010 | 2.669~165.419 | 0.004 |
| 碳青霉烯类暴露 | 无=0, 有=1 | 2.523 | 0.998 | 6.396 | 12.464 | 1.764~88.057 | 0.011 |
| 长期或大剂量使用糖皮质激素 | 无=0, 有=1 | 2.336 | 1.037 | 5.074 | 10.340 | 1.355~78.929 | 0.024 |
| Alb | 连续变量 | -0.384 | 0.138 | 7.790 | 0.681 | 0.520~0.892 | 0.005 |
| 多重耐药 | 无=0, 有=1 | 2.919 | 0.976 | 8.942 | 18.528 | 2.734~125.546 | 0.003 |
| 常量 | | 6.725 | 4.191 | 2.575 | 832.954 | | 0.109 |

表3 各危险因素及联合预测因子预测老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染的效能参数

| 因素 | 临界值 | 约登指数 | 敏感度 | 特异度 | AUC(95% CI) |
|---------------|--------|-------|-------|-------|--------------------|
| 气管插管 | 有 | 0.298 | 0.444 | 0.854 | 0.649(0.496~0.802) |
| 合并感染性休克 | 有 | 0.230 | 0.389 | 0.841 | 0.615(0.461~0.769) |
| 碳青霉烯类暴露 | 有 | 0.243 | 0.389 | 0.854 | 0.621(0.467~0.775) |
| 长期或大剂量使用糖皮质激素 | 有 | 0.243 | 0.389 | 0.854 | 0.621(0.467~0.775) |
| Alb (g/L) | ≤34.36 | 0.442 | 0.722 | 0.720 | 0.762(0.656~0.868) |
| 多重耐药 | 有 | 0.376 | 0.778 | 0.598 | 0.688(0.558~0.818) |
| 联合预测因子 PRE_1 | ≥0.190 | 0.785 | 0.944 | 0.841 | 0.951(0.910~0.991) |

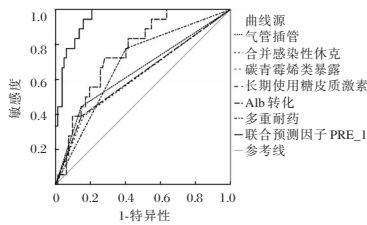


图1 ROC 曲线图

陷及外排泵的过度表达等其他耐药机制^[11],导致肠道和呼吸道菌群失调,增加耐药菌定植和感染风险,是血流感染的重要危险因素。长期或大剂量使用糖皮质激素会显著抑制机体的免疫应答^[12],可能导致肠道或其他部位的菌群失调,使得条件致病菌(如肺炎克雷伯菌)过度繁殖,使感染更易扩散至血液,导致血流感染。有研究发现^[13],糖皮质激素使用超过7 d可使肺炎克雷伯菌血流感染风险增加4.528倍。邓林强等^[14]研究发现,肺炎克雷伯菌多重耐药引起血流感染的发生率较肺炎克雷伯菌感染无多重耐药者更高,提示肺炎克雷伯菌多重耐药本身即可增加血流感染风险。另外,Alb具有维持血管内皮完整性和稳定微循环的作用,低水平Alb与炎症反应增强相关而促进细菌扩散,加之低水平Alb可能导致血管通透性增加,从而进一步增加细菌进入血液风险^[15]。

进一步ROC曲线结果显示,单一危险因素对并发血流感染的预测效能不够理想(除Alb外,AUC均<0.7),且灵敏度均较低,而基于各危险因素的联合预测因子预测的AUC达0.954,显著高于单一危险因素,且预测灵敏度达0.944,提示联合预测模型对老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发

血流感染的预测效能较高。

综上所述,老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染发生率较高,基于气管插管、合并感染性休克等多危险因素建立的预测模型对其具有良好的临床预测价值,更利于临床早期筛查。

参考文献

- [1] 洪亢亢,李芳冬,凌宙贵,等.成人血流感染病原菌分布和耐药性分析[J].吉林医学,2020,41(4):816-819.
- [2] 刘银梅,史庆丰,吴晓松,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染危险因素的Meta分析[J].中国消毒学杂志,2020,37(7):513-517+520.
- [3] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.《成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(实践版·2018)》[J].中华全科医师杂志,2019,18(2):127-133.
- [4] 杨启文,吴安华,胡必杰,等.临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J].中国感染控制杂志,2021,20(1):1-14.
- [5] 刘洋,叶永青,王璐.老年患者感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的危险因素及预测模型的建立[J].临床肺科杂志,2023,28(2):205-210.
- [6] 于小杰,杨文明,宋萍萍,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌致血流感染风险预测模型的构建[J].中国药房,2024,35(1):75-79.
- [7] 刘颖,孙普娇,徐开菊,等.53例耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染临床特征分析[J].医药导报,2024,43(10):1578-1582.
- [8] 董进浪,谭炜炜.医院获得性肺炎克雷伯菌血流感染特点及预后危险因素分析[J].国际医药卫生导报,2019,25(2):254-258.
- [9] 李晓君,黄兴辉,周晓红,等.老年患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染危险因素及预后分析[J].中国感染与化疗杂志,2024,24(2):162-170.
- [10] 李晨,邹来玉,陈林均,等.239例碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌血流感染病例的临床分析[J].检验医学与临床,2021,18(9):1218-1221.

(下转第885页)

布托啡诺对尿路结石致肾绞痛患者血清 CysC、Hcy 水平的影响

展峰¹ 周强¹ 王培¹ 张金全¹ 刚向辉² 张多兵^{2*}

[摘要] 目的 评估布托啡诺对尿路结石致肾绞痛患者血清胱抑素 C(CysC)和同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响,并探讨其在临床应用中的潜在价值。方法 选取2022年3月至2024年7月安徽医科大学附属宿州医院100例经尿道碎石术患者,随机分为观察组和对照组各50例。对照组术前采用局部麻醉,观察组额外静脉注射布托啡诺1 mg。比较两组手术前后血清 CysC、Hcy、尿蛋白阳性率、尿潜血阳性率、尿白细胞阳性率、血清肌酐、尿液微量白蛋白、血清尿素氮水平,以及手术情况和不良反应发生率。结果 观察组术后 CysC、Hcy 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组尿蛋白、尿潜血和尿白细胞阳性率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组术后血清肌酐、尿液微量白蛋白和血清尿素氮水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组手术时间、术中出血量、术后住院时间均少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 布托啡诺可显著改善尿路结石致肾绞痛患者的肾功能指标,优化手术过程,加速术后恢复,为临床治疗提供了新的有效选择。

[关键词] 布托啡诺; 尿路结石; 肾绞痛; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸

Effect of butorphanol on serum CysC and Hcy levels in patients with renal colic caused by urinary tract stones

ZHAN Feng¹, ZHOU Qiang¹, WANG Pei¹, ZHANG Jinjin¹, GANG Xianghui², ZHANG Duobing^{2*}

(1. Department of Anesthesiology, 2. Department of Urology, Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou, Anhui, China, 234000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the effects of butorphanol on serum cystatin C (CysC) and homocysteine (Hcy) levels in patients with renal colic caused by urolithiasis, and to explore its potential clinical value. **Methods** From March 2022 to July 2024, 100 patients undergoing ureteroscopic lithotripsy at our hospital were randomly divided into two groups: observation ($n=50$) and control ($n=50$). The control group received local anesthesia preoperatively, while the observation group received an additional 1 mg intravenous butorphanol injection. The study compared the levels of serum CysC, serum Hcy, the positivity rates of urinary protein, urinary occult blood, urinary leukocytes, serum creatinine, urinary microalbumin, and serum urea nitrogen before and after surgery in both groups. Additionally, the surgical conditions and the incidence of adverse reactions were also assessed. **Results** Postoperatively, the observation group showed significantly lower levels of CysC and Hcy compared to the control group ($P<0.05$). The levels of serum creatinine, urinary microalbumin, and serum urea nitrogen in the observation group were all lower than those in the control group after surgery ($P<0.05$). Furthermore, the operation time, intraoperative blood loss and postoperative hospital stay in the observation group were less than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse event rates between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Butorphanol significantly improves renal function indicators in patients with renal colic caused by urolithiasis. It optimizes surgical outcomes and accelerates postoperative recovery,

基金项目:安徽省转化医学研究院科研基金项目(2021zhyx-C75);宿州市卫生健康科研项目(SZWJ2022a028)

作者单位:1. 安徽医科大学附属宿州医院麻醉科,安徽,宿州 234000

2. 安徽医科大学附属宿州医院泌尿外科,安徽,宿州 234000

*通信作者:张多兵, E-mail:zhdb2009@163.com

offering a promising new option for clinical treatment. Further research is needed to elucidate its mechanism of action and long-term effects.

[KEY WORDS] Butorphanol; Urolithiasis; Renal colic; Cystatin C; Homocysteine

尿路结石是一种常见的泌尿系统疾病,全球发病率约为10%,严重影响患者生活质量和医疗系统负担^[1]。传统治疗方法如非甾体抗炎药和阿片类药物虽然能缓解疼痛,但存在副作用和成瘾性等问题^[2]。布托啡诺能有效缓解急性疼痛,在泌尿外科手术中展现出良好的应用前景^[3-4]。近期研究表明^[5-6],血清胱抑素C(Cystatin C, CysC)和同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是敏感和可靠的肾功能标志物。CysC作为一种低分子量蛋白,其产生不受肌肉量、年龄、性别等因素影响,在早期肾损伤检测中表现优异。Hcy则与肾结石形成和肾绞痛发作密切相关。本研究旨在探讨布托啡诺对尿路结石致肾绞痛患者血清CysC和Hcy水平的影响,以期为临床研究提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月至2024年7月于安徽医科大学附属宿州医院就诊的100例经尿道碎石术患者作为研究对象。纳入标准:①经影像学检查确诊为尿路结石,确诊标准:非增强CT扫描(软组织窗平均CT值 <550 HU)^[7-8];②年龄18~70岁;③患者及家属知情同意。排除标准:①合并严重心、肝、肾功能不全者;②有布托啡诺过敏史者;③妊娠或哺乳期妇女;④精神疾病患者。采用简单随机化法将患者分为观察组和对照组,每组各50例。两组在年龄、性别、BMI、结石大小等一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已获得安徽医科大学附属宿州医院伦理批准。

表1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 年龄(岁) | 性别(男/女) | BMI(kg/m ²) | 结石大小(mm) |
|--------------|----|------------|---------|-------------------------|-----------|
| 观察组 | 50 | 45.64±8.66 | 28/22 | 23.85±2.31 | 8.76±2.54 |
| 对照组 | 50 | 46.2±9.05 | 26/24 | 24.12±2.45 | 8.92±2.67 |
| t/χ^2 值 | | 0.326 | 0.161 | 0.573 | 0.312 |
| P值 | | 0.745 | 0.688 | 0.568 | 0.756 |

1.2 方法

对照组术前采用局部麻醉方法,使用利多卡因凝胶进行尿道麻醉。观察组在对照组基础上,术前30 min内静脉注射布托啡诺(国药准字H20020454,江苏恒瑞医药股份有限公司)1 mg。两组均进行经

尿道碎石术,手术由同一组医疗团队完成。

1.3 观察指标

1.3.1 血清CysC、Hcy检测

分别于手术前和手术后2天采集患者空腹静脉血5 mL。使用免疫散射比浊法测定血清CysC水平,采用酶循环法测定血清Hcy水平。所有检测均使用贝克曼5800全自动生化分析仪完成。

1.3.2 尿常规检测

在手术前和手术后2天采集患者的中段尿液,使用爱威尿沉渣分析仪检测尿蛋白、尿潜血和尿白细胞等指标。

1.3.3 肾功能指标检测

采集患者手术前和手术后2天的静脉血,使用贝克曼5800全自动生化分析仪测定血清肌酐、血清尿素氮水平。同时收集24小时尿液样本,使用博士泰BA400全自动特定蛋白分析仪测定尿液微量白蛋白水平。

1.3.4 手术情况

记录两组的手术时间、术中出血量和术后住院时间。

1.3.5 不良反应发生率

术后密切观察并记录患者的不良反应,包括恶心呕吐、头晕和皮疹等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较行配对 t 检验,组间对比行独立样本 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清CysC、Hcy水平比较

术前两组血清CysC、Hcy比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后两组CysC、Hcy均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清CysC、Hcy水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | CysC (mg/L) | | Hcy (μ mol/L) | |
|-------|----|-------------|------------------------|--------------------|-------------------------|
| | | 术前 | 术后 | 术前 | 术后 |
| 观察组 | 50 | 1.23±0.31 | 0.89±0.22 ^a | 15.67±3.42 | 11.28±2.76 ^a |
| 对照组 | 50 | 1.25±0.29 | 1.18±0.27 ^a | 15.82±3.38 | 14.93±3.21 ^a |
| t 值 | | 0.328 | 5.942 | 0.216 | 6.183 |
| P值 | | 0.744 | <0.001 | 0.829 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组尿常规比较

观察组尿蛋白、尿潜血、尿白细胞阳性率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组尿常规比较 [$n(\%)$]

| 组别 | <i>n</i> | 尿蛋白阳性 | 尿潜血阳性 | 尿白细胞阳性 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组 | 50 | 12(24.00) | 18(36.00) | 15(30.00) |
| 对照组 | 50 | 23(46.00) | 28(56.00) | 26(52.00) |
| χ^2 值 | | 5.316 | 4.023 | 5.121 |
| <i>P</i> 值 | | 0.021 | 0.045 | 0.024 |

表4 两组肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) | | 尿液微量白蛋白 (mg/L) | | 血清尿素氮 (mmol/L) | |
|------------|----------|----------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | | 术前 | 术后 | 术前 | 术后 | 术前 | 术后 |
| 观察组 | 50 | 89.76 \pm 15.32 | 72.43 \pm 11.87 ^a | 28.54 \pm 6.73 | 19.32 \pm 4.85 ^a | 6.82 \pm 1.43 | 5.17 \pm 1.06 ^a |
| 对照组 | 50 | 90.21 \pm 14.98 | 85.67 \pm 13.24 ^a | 29.01 \pm 6.89 | 25.76 \pm 5.92 ^a | 6.79 \pm 1.39 | 6.43 \pm 1.28 ^a |
| <i>t</i> 值 | | 0.149 | 5.382 | 0.342 | 6.118 | 0.107 | 5.476 |
| <i>P</i> 值 | | 0.882 | <0.001 | 0.733 | <0.001 | 0.915 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组手术情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 手术时间(min) | 术中出血量(mL) | 术后住院时间(d) |
|------------|----------|-------------------|------------------|-----------------|
| 观察组 | 50 | 45.32 \pm 8.76 | 18.54 \pm 4.32 | 3.76 \pm 0.89 |
| 对照组 | 50 | 53.87 \pm 10.21 | 25.67 \pm 5.81 | 5.23 \pm 1.12 |
| <i>t</i> 值 | | 4.562 | 7.123 | 7.458 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.5 两组不良反应发生率比较

观察组的总不良反应发生率为8.00%,低于对照组的20.00%,但比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

| 组别 | <i>n</i> | 恶心呕吐 | 头晕 | 皮疹 | 总发生率 |
|------------|----------|------|----|----|-----------|
| 观察组 | 50 | 2 | 1 | 1 | 4(8.00) |
| 对照组 | 50 | 5 | 3 | 2 | 10(20.00) |
| χ^2 值 | | | | | 2.991 |
| <i>P</i> 值 | | | | | 0.084 |

3 讨论

本研究通过前瞻性随机对照试验,系统评估了布托啡诺在尿路结石致肾绞痛患者中的肾脏保护效应及临床价值。结果提示,布托啡诺不仅能有效改善患者围术期肾功能指标,同时优化了手术进程参数,其作用机制可能与调节炎症反应、减轻氧化应激等多重药理效应相关。血清CysC和Hcy作为肾功能损伤的敏感标志物,其动态变化可反映肾小球滤过功能及氧化应激水平。本研究发

2.3 两组肾功能指标比较

术前两组血清肌酐、尿液微量白蛋白、血清尿素氮比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后两组上述指标均明显降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组手术情况比较

观察组手术时间、术中出血量、术后住院时间均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

症介质释放,从而改善肾小球基底膜通透性^[9]。值得注意的是,Hcy的显著降低与布托啡诺的抗氧化特性密切相关。已有研究表明,布托啡诺可通过激活Nrf2/ARE信号通路,增强抗氧化酶活性,减轻肾组织氧化损伤^[10]。

在肾小管功能保护方面,本研究观察到布托啡诺组术后尿微量白蛋白降幅达32.3%,显著优于对照组。结合尿常规指标中蛋白尿、血尿阳性率的同步下降,提示该药物可能通过双重机制发挥作用:一方面抑制炎症细胞浸润,减少足细胞脱落;另一方面调节肾小管上皮细胞紧密连接蛋白表达,改善选择性滤过屏障功能^[11]。这一发现与Wolfe等^[12]的研究结果具有一致性,证实布托啡诺对肾小球-小管轴具有多靶点保护效应。从手术参数改善角度分析,布托啡诺组平均手术时间缩短15.9%,术中出血量减少27.7%。这可能与其独特的镇痛机制相关:作为 κ 受体激动剂/ μ 受体部分激动剂,布托啡诺在提供有效镇痛的同时,避免了 μ 受体完全激动剂引发的尿路平滑肌痉挛,从而改善手术视野暴露条件^[13]。此外,其抗炎特性可能减轻输尿管黏膜水肿,降低碎石过程中组织损伤风险,这为术中出血量减少提供了合理的病理生理学解释。

在安全性评估方面,尽管两组不良反应发生率未达统计学差异,但布托啡诺组总体不良事件发生率降低了60%。结合药代动力学特征分析,布托啡诺的代谢途径(主要经肝脏葡萄糖醛酸化)可能减少肾脏排泄负担,这对存在潜在肾功能损伤的尿路结石患者尤为重要^[14]。但需注意,本研

究纳入标准排除严重肾功能不全患者,其在终末期肾病患者中的安全性仍需进一步验证。本研究的局限性包括:首先,观察周期相对较短,未能评估布托啡诺对肾功能的远期保护效应;其次,未进行剂量梯度研究,无法确定最佳给药方案;第三,缺乏肾脏组织病理学证据,作用机制多基于生物标志物推测。未来研究可结合多组学分析技术,从表观遗传调控、炎症小体激活等层面深入探讨布托啡诺的肾脏保护机制。

综上所述,布托啡诺在尿路结石致肾绞痛治疗中具有多重临床价值,其通过调节炎症-氧化应激平衡、改善肾小球滤过功能及优化手术条件等机制,为围术期肾脏保护提供了新的药物选择。研究结果对完善尿石症综合治疗方案具有重要参考意义。

参考文献

- [1] Golomb D, Shemesh A, Goldberg H, et al. Effect of gender on presentation and outcome of renal colic[J]. *Urologia*, 2023, 90(4):653-658.
- [2] Thia I, Saluja M. An update on management of renal colic[J]. *Aust J Gen Pract*, 2021, 50(7):445-449.
- [3] Zhu Z, Zhang W. Efficacy and Safety of Butorphanol Use in Patient - Controlled Analgesia: A Meta - Analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:5530441.
- [4] Ji J, Lin W, Vrudhula A, et al. Molecular Interaction Between Butorphanol and κ -Opioid Receptor[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(3):935-942.
- [5] Mao W, Liu S, Wang K, et al. Cystatin C in Evaluating Re-

nal Function in Ureteral Calculi Hydronephrosis in Adults[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(1):109-121.

- [6] Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9):4696-4707.
- [7] 王凡. 探讨非增强 16 排螺旋 CT 重建技术对输尿管结石的诊断价值及治疗指导作用[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(4):99-99+100.
- [8] 郑嘉欣,刘春晓,陈斌,等. 低剂量非增强螺旋 CT、超声和 KUB 平片检查在肾绞痛诊断中的前瞻性比较[J]. *医学影像学杂志*, 2014, 24(2):257-260.
- [9] 周青山. 布托啡诺对 PPCs 中高风险患者行胸腔镜下肺切除术后 PPCs 的影响[D]. 成都:电子科技大学, 2024.
- [10] 刘光皎,王晓光,王焱,等. 冠心病患者血清环状 RNA 人肾结核蛋白 4、微小 RNA-665 表达与冠状动脉狭窄程度及主要不良心血管事件相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(5):483-487.
- [11] Butler DC, Berger T, Elmariah S, et al. Chronic Pruritus[J]. *JAMA*, 2024, 331(24):2114-2124.
- [12] Wolfe LL, Mays T, Fisher MC, et al. Tissue Residue Levels of the Tranquilizer Combination of Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine, and the Antagonists, Naltrexone, Atipamezole, and Tolazoline in White-Tailed Deer[J]. *J Wildl Dis*, 2020, 56(4):933-936.
- [13] Ribas T, Bublot I, Junot S, et al. Effects of intramuscular sedation with alfaxalone and butorphanol on echocardiographic measurements in healthy cats[J]. *J Feline Med Surg*, 2015, 17(6):530-536.
- [14] Pypendop BH, Versteegen JP. Effects of a medetomidine-midazolam-butorphanol combination on renal cortical, intestinal and muscle microvascular blood flow in isoflurane anaesthetized dogs: a laser Doppler study [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2000, 27(1):36-44.

(上接第 877 页)

- [12] 梁敏. 急性冠脉综合征 NT-proBNP、hs-CRP、cTnI 检测及其临床意义[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2020, 20(84):245-246.
- [13] 任智慧. 血清 BNP、cTn I 及 hs-CRP 联合检查在急性冠脉综合征危险分层中的意义[J]. *医学信息*, 2021, 34(5):127-129.
- [14] Mayr HL, Tierney AC, Thomas CJ, et al. Mediterranean-type

diets and inflammatory markers in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Res*, 2018, 50(6):10-24.

- [15] Donin AS, Nightingale CM, Owen CG, et al. Takeaway meal consumption and risk markers for coronary heart disease, type 2 diabetes and obesity in children aged 9-10 years: a cross-sectional study[J]. *Arch Dis Child*, 2018, 103(5):431-436.

(上接第 881 页)

- [11] 杜芳玲,魏丹丹,梅艳芳,等. 重症医学科血流感染耐碳青霉烯类高黏液型肺炎克雷伯菌的临床及分子特征[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(2):181-186.
- [12] 王静,彭宇,谷娅,等. 重症监护室患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染的影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(13):1936-1939.
- [13] 杨向红,何方,吕智全,等. ICU 老年患者发生耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染风险的多因素分析[J]. *浙江医学*,

2020, 42(9):921-924.

- [14] 邓林强,陈益国,陈会,等. 某院不同病区由肺炎克雷伯菌引起血流感染的相关分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(5):630-634.
- [15] 王晓静,郑雪新,郑思捷,等. 77 例肺炎克雷伯菌致血流感染的患者临床特征和预后分析[J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2023, 11(3):121-130.

PIV对AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的预测效能

周修业^{1*} 王贇生¹ 胡文民² 叶柳波¹ 郑东东¹

【摘要】 目的 探讨泛免疫炎症值(PIV)对慢阻肺急性加重期(AECOPD)患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的预测效能。方法 选取2019年1月至2024年4月于无为市人民医院就诊的102例AECOPD患者作为研究对象,根据患者有无并发Ⅱ型呼吸衰竭分入并发组($n=29$)与未并发组($n=73$)。收集所有患者的临床资料以及入院PIV。采用多因素logistics回归分析AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的影响因素,采用受试者工作特性(ROC)曲线评价PIV对AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的预测价值。结果 并发组患者PIV明显高于未并发组($P<0.05$)。两组年龄、性别、BMI、WBC、病程、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史人数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。并发组FEV₁/FVC、FEV₁% pred低于未并发组,每年AECOPD发生次数 ≥ 2 次、心脏疾病人数高于未并发组($P<0.05$)。多因素回归分析显示:每年AECOPD发生次数 ≥ 2 次($OR=2.622, 95\%CI: 1.451\sim 4.739$)、PIV高表达($OR=4.968, 95\%CI: 2.017\sim 12.239$)是AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的影响因素($P<0.05$)。PIV预测AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的AUC($95\%CI$)为0.913(0.868~0.963),灵敏度为0.885、特异度为0.859($P<0.001$)。结论 高PIV值与AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭密切相关,PIV可作为AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭风险的生物标志物。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;呼吸衰竭;泛免疫炎症值

The predictive efficacy of PIV for type II respiratory failure in AECOPD patients

ZHOU Xiuye^{1*}, WANG Yunsheng¹, HU Wenmin², YE Liubo¹, ZHENG Dongdong¹

(1. Department of Respiratory Medicine, 2. Department of Critical Care Medicine, Wuwei People's Hospital, Wuwei, Anhui, China, 238300)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the efficacy of pan-immune inflammatory value (PIV) in predicting type II respiratory failure in patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD). **Methods** A total of 102 cases of AECOPD from January 2019 to April 2024 were selected and divided into the concurrent group ($n=29$) and the non-concurrent group ($n=73$) based on whether the patients had concurrent type II respiratory failure. Clinical data and admission PIV for all patients were collected. The influencing factors of type II respiratory failure in AECOPD patients were analyzed using multifactor logistics regression analysis, and the predictive value of PIV in type II respiratory failure in AECOPD patients was evaluated using a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** PIV in the concurrent group was significantly higher than that in the non-concurrent group ($P<0.05$). There were no significant differences in age, sex, BMI, WBC, course of disease, smoking history, drinking history, hypertension history and diabetes history between the two groups ($P>0.05$). The FEV₁/FVC and FEV₁% pred in the concurrent group were lower than those in the non-concurrent group, and the incidence of AECOPD ≥ 2 times per year, number of heart disease was higher than that in the non-concurrent group ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that the incidence of AECOPD ≥ 2 times per year ($OR=2.622, 95\%CI: 1.451\sim 4.739$) and high expression of PIV ($OR=4.968, 95\%CI: 2.017\sim 12.239$) were influencing factors of type II respiratory failure in patients with AECOPD ($P<0.05$). The AUC ($95\%CI$) for predicting type II respiratory failure in AECOPD patients was 0.913 (0.868~0.963), with a sensitivity of 0.885, and a specificity of 0.859 ($P<0.001$). **Conclusion** High PIV is closely

基金项目:安徽省科技计划项目(2204f0804012)

作者单位:1. 无为市人民医院呼吸内科,安徽,无为 238300

2. 无为市人民医院重症医学科,安徽,无为 238300

*通信作者:周修业, E-mail: ZhouXy66688@126.com

associated with type II respiratory failure in patients with AECOPD. PIV can be used as a powerful tool for predicting and identifying the risk in these types of patients.

[KEY WORDS] Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation stage; Respiratory failure; Pan-immune inflammatory value

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病,通常由长期吸烟或接触有害气体和微粒引起^[1]。慢性阻塞性肺病的急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)常伴随急性呼吸道症状的加重,严重者可引发Ⅱ型呼吸衰竭。呼吸衰竭是一种由于肺部功能障碍导致氧合和/或通气不足,使体内氧水平降低和二氧化碳水平升高的病理状态^[2]。其中,Ⅱ型呼吸衰竭以二氧化碳潴留为特征,常见于AECOPD患者,严重影响患者的预后和生活质量^[3]。因此,寻找安全有效的生物学标志物,早期识别及预测Ⅱ型呼吸衰竭具有重要的临床意义。在AECOPD患者发生Ⅱ型呼吸衰竭期间,患者体内的炎症介质水平显著升高,进一步加剧了气道和肺组织的损伤^[4]。泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation value, PIV)是近年来提出的一个综合指标,不仅能反映局部的肺部炎症,还能预测全身的免疫状态^[5]。PIV整合了多种炎症介质的水平,是衡量炎症反应复杂变化的有力工具,使得临床医生能够更好地评估患者的状态。本研究主要探讨PIV对AECOPD患者合并Ⅱ型呼吸衰竭的预测效能,以期识别高风险患者提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2024年4月无为市人民医院收治的102例AECOPD患者作为研究对象,男性62例,女性40例,年龄40~70岁,平均年龄 60.53 ± 7.32 岁。AECOPD患者纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[6]中的诊断标准;②有明确的COPD病史,并在最近一年内至少有一次以上急性加重记录;③入组前至少三个月使用稳定期COPD药物进行规范治疗;④实验室检查数据和临床资料完整;⑤患者家属知情同意。排除标准:①恶性肿瘤者;②有其他重大呼吸系统疾病、严重心脑血管病症;③重度肝肾功能损伤;④近期手术史或创伤史;⑤精神疾病者。本研究已通过医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有研究对象的性别、年龄、体质指数(BMI)、用力呼气量第一秒占用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)、实测用力呼气量第一秒占预计值的百分比($FEV_1\% \text{ pred}$)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、病程、每年AECOPD发生次数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心脏疾病等资料。

1.2.2 指标检测

入院时收集所有研究对象的晨起空腹静脉血样4 mL,使用全自动血细胞分析仪进行血常规检测,包括中性粒细胞计数、血小板计数、单核细胞计数及淋巴细胞计数。计算PIV: $PIV = (\text{中性粒细胞计数} \times \text{血小板计数} \times \text{单核细胞计数}) / \text{淋巴细胞计数}$ 。

1.2.3 Ⅱ型呼吸衰竭判定及分组^[7]

Ⅱ型呼吸衰竭的判定基于动脉血气分析结果和临床表现,具体标准为:患者静息状态下动脉血二氧化碳分压显著升高($>50 \text{ mmHg}$),同时伴有低氧血症,即动脉血氧分压降低($<60 \text{ mmHg}$)。结合患者的Ⅱ型呼吸衰竭临床症状,如显著的呼吸困难、意识模糊等。根据102例AECOPD患者有无并发Ⅱ型呼吸衰竭将分别设立并发组($n=29$)与未并发组($n=73$)。

1.3 统计学分析

采用统计学软件SPSS 25.0分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价PIV对AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的预测价值,采用多因素logistics回归分析AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的影响因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PIV比较

并发组患者PIV明显高于未并发组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 影响AECOPD患者并发Ⅱ型呼吸衰竭的单因素分析

两组年龄、性别、BMI、WBC、病程、吸烟史、

表1 两组 PIV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PIV |
|------|----|--------------|
| 未并发组 | 73 | 263.74±39.56 |
| 并发组 | 29 | 359.21±43.10 |
| t 值 | | 10.717 |
| P 值 | | <0.001 |

饮酒史、高血压史、糖尿病史人数比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。并发组 FEV₁/FVC、FEV₁%% pred 低于未并发组, 每年 AECOPD 发生次数≥2 次、心脏疾病人数高于未并发组 ($P<0.05$)。见表 2。

表2 影响 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

| 指标 | 未并发组 (n=73) | 并发组 (n=29) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|-----------------------------|----------------|---------------|---------------|--------|
| 年龄(岁) | 60.49±7.25 | 60.72±7.41 | 0.144 | 0.886 |
| 性别 | | | 0.028 | 0.867 |
| 男 | 44(60.27) | 18(62.07) | | |
| 女 | 29(39.73) | 11(37.93) | | |
| BMI(kg/m ²) | 21.35±3.49 | 21.48±3.51 | 0.169 | 0.866 |
| FEV ₁ /FVC(%) | 55.79±8.36 | 46.13±5.34 | 5.763 | <0.001 |
| FEV ₁ %% pred(%) | 40.25±6.13 | 26.78±4.02 | 10.92 | <0.001 |
| WBC($\times 10^9/L$) | 6.43±1.29 | 6.57±1.31 | 0.492 | 0.624 |
| 病程 | | | 0.614 | 0.433 |
| ≥2 年 | 34(46.58) | 16(55.17) | | |
| <2 年 | 39(53.42) | 13(44.83) | | |
| 每年 AECOPD 发生次数 | | | 5.542 | 0.019 |
| ≥2 次 | 29(39.73) | 19(65.52) | | |
| <2 次 | 44(60.27) | 10(34.48) | | |
| 吸烟史 | 19(26.03) | 8(27.59) | 0.026 | 0.872 |
| 饮酒史 | 14(19.18) | 6(20.69) | 0.030 | 0.862 |
| 高血压史 | 37(50.68) | 16(55.17) | 0.167 | 0.682 |
| 糖尿病史 | 34(46.58) | 14(48.28) | 0.024 | 0.877 |
| 心脏疾病 | 26(35.62) | 19(65.52) | 7.527 | 0.006 |

2.3 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的多因素回归分析

将 AECOPD 患者是否并发 II 型呼吸衰竭作为因变量(否=0、是=1), 单因素分析有意义的指标及 PIV 作为自变量进行采用多因素 logistic 回归分析, 结果显示: 每年 AECOPD 发生次数≥2 次 ($OR=2.622, 95\%CI: 1.451\sim 4.739$)、PIV 高表达 ($OR=4.968, 95\%CI: 2.017\sim 12.239$) 是 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的影响因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表3 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的多因素分析

| 变量 | 赋值 | β 值 | SE 值 | Wald χ^2 值 | OR(95% CI) 值 | P 值 |
|--------------------------|----------------|-----------|-------|-----------------|---------------------|--------|
| FEV ₁ /FVC | 原值赋入 | 0.853 | 0.456 | 3.499 | 2.347(0.960~5.736) | 0.061 |
| FEV ₁ %% pred | 原值赋入 | 0.927 | 0.539 | 2.958 | 2.527(0.879~7.268) | 0.085 |
| 每年 AECOPD 发生次数 | <2 次=0; ≥2 次=1 | 0.964 | 0.302 | 10.189 | 2.622(1.451~4.739) | 0.001 |
| 心脏疾病 | 无=0; 有=1 | 1.034 | 0.799 | 1.675 | 2.812(0.587~13.464) | 0.196 |
| PIV | 原值赋入 | 1.603 | 0.460 | 12.144 | 4.968(2.017~12.239) | <0.001 |

2.4 PIV 对 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的预测价值

PIV 预测 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的 AUC (95%CI) 为 0.913 (0.868~0.963), 灵敏度为 0.885、特异度为 0.859 ($P<0.001$)。见表 4、图 1。

表4 PIV 对 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的预测价值

| 检测指标 | AUC | 95% CI | 截点值 | 灵敏度 | 特异度 | P 值 |
|------|-------|-------------|--------|-------|-------|--------|
| PIV | 0.913 | 0.868~0.963 | 309.71 | 0.885 | 0.859 | <0.001 |

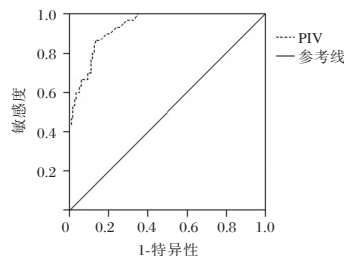


图1 ROC 曲线图

3 讨论

AECOPD 是 COPD 患者病情发展的一个关键阶段, 常导致住院、生活质量下降和死亡风险增加等后果。II 型呼吸衰竭又称为高碳酸血症性呼吸衰竭, 其发生通常与肺部气流阻塞恶化、通气不足以及肺容积减少密切相关, 在 COPD 患者中尤为常见。对于 AECOPD 患者而言, 频繁的呼吸道感染、炎症因子的过度反应以及某些共病如心脏疾病的存在, 均可加速 II 型呼吸衰竭的进程^[8]。因此, 准确预测这些患者发生 II 型呼吸衰竭的风险具有重要临床意义, 可以指导更为精准的医疗干预和个性化的治疗策略, 减少其负担和提高患者的生存率。

在 COPD 中, 慢性的炎症状态和间歇性的急性加重不仅会使病情复杂化, 而且还会加剧肺功能损害, 增加 II 型呼吸衰竭的风险^[9]。II 型呼吸衰竭主要由高碳酸血症和低氧血症共同导致, 是 COPD 患者面临的严重并发症。在这种情况下, 免疫系统的过度或异常激活被认为是促使病情进展的重要机制之一。特别是在 AECOPD 过程中, 机体的炎症反应增强, 释放白细胞介素和肿瘤坏死因子等大量炎症因子, 直接损伤肺组织, 并且通过

系统炎症机制影响全身其他器官。近年来,新型炎症指标 PIV 被广泛应用于评估动脉粥样硬化性心血管疾病的风险^[10]。Murat 等^[11]的一项研究证实,PIV 预测 PCI 术后急性心肌梗死患者的预后价值优于中性粒细胞-淋巴细胞比率、血小板-淋巴细胞比率和系统免疫炎症指数。在 AECOPD 患者中,PIV 值的升高可能预示着更高的系统性炎症水平,可能导致呼吸衰竭的高发风险。

本研究发现,并发 II 型呼吸衰竭 AECOPD 患者 PIV 明显高于未并发 II 型呼吸衰竭患者,说明高 PIV 与 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭密切相关。分析其原因,AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭时,机体全身炎症反应往往会加剧^[12]。此时,中性粒细胞作为抗感染和炎症反应的第一道防线,会在应对气道感染和组织损伤时被大量动员,导致中性粒细胞计数显著升高。此外,单核细胞会在炎症反应中被激活并增多,以吞噬病原体和清理坏死组织。同样,血小板计数的增多可能与炎症状态下机体的反应有关,虽然血小板主要与凝血相关,但它们在炎症过程中也发挥着作用,可参与免疫反应和细胞信号的传递。而慢性炎症和应激反应可能导致淋巴细胞分布变化,从而造成淋巴细胞耗竭。此外,患者体内二氧化碳的积聚会导致呼吸性酸中毒,进而引发全身炎症反应,释放出大量白细胞介素、肿瘤坏死因子和其他细胞因子,从而影响 PIV 水平^[13]。这些炎症因子不仅会造成局部组织损伤,还可能通过循环系统影响全身其他器官的功能。另一方面,II 型呼吸衰竭时氧合不良和高碳酸血症引发的组织缺氧也可能刺激更为强烈的免疫反应,从而提升 PIV 值^[14-15]。

多因素分析显示,每年 AECOPD 发生次数 ≥ 2 次、PIV 高表达是 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的独立影响因素。因此,控制 AECOPD 的发生频率对预防 II 型呼吸衰竭尤为重要。进一步 ROC 结果显示,PIV 预测 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭的 AUC 为 0.913,灵敏度为 0.885、特异度为 0.859,具有较高的准确性和可靠性。

综上所述,高 PIV 值与 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭密切相关,PIV 可作为 AECOPD 患者并发 II 型呼吸衰竭风险的生物标志物。

参考文献

[1] Upadhyay P, Wu CW, Pham A, et al. Animal models and mechanisms of tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. J Toxicol Environ Health B Crit

Rev, 2023,26(5):275-305.

- [2] Wang SM, Zhang FY, Du CL, et al. Epidemiology and issues of NIV-treated AECOPD patients with hypercapnic respiratory failure in Shanghai: A multicentre retrospective survey [J]. Clin Respir J, 2021,15(5):550-557.
- [3] Liu A, Zhou Y, Pu Z. Effects of high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in combination with type II respiratory failure [J]. J Int Med Res, 2023, 51(6): 3000605231182558.
- [4] Ruan Z, Li D, Hu Y, et al. The Association of Renin-Angiotensin System Blockades and Mortality in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Acute Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022,17:2001-2011.
- [5] Wang S, Zhang L, Qi H, et al. Pan-Immune-Inflammation Value Predicts the 3 Months Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients after Intravenous Thrombolysis [J]. Curr Neurovasc Res, 2023,20(4):464-471.
- [6] 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》诊断要点 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021,29(6):134.
- [7] Gao E, Zhang C, Wang J. Effects of Budesonide Combined with Noninvasive Ventilation on PCT, sTREM-1, Chest Lung Compliance, Humoral Immune Function and Quality of Life in Patients with AECOPD Complicated with Type II Respiratory Failure [J]. Open Med (Wars), 2019,14:271-278.
- [8] 王春侠,周小果,郭娜,等. IL-18、IL-27 及 ST2 在 AECOPD 合并呼吸衰竭患者中的临床应用价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(5):844-847.
- [9] 蒋秋玲,袁媛,苗丽君. 经鼻高流量湿化氧疗联合早期肠内营养在 AECOPD 合并呼吸衰竭患者中的应用 [J]. 保健医学研究与实践, 2023,20(2):16-20.
- [10] 和军辉,万大国,董静,等. 泛免疫炎症值、全身免疫炎症指数与急性冠脉综合征患者易损斑块的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2024,27(24):2976-2981.
- [11] Murat B, Murat S, Ozgeyik M, et al. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Eur J Clin Invest, 2023,53(1):e13872.
- [12] Bai Y, Wen L, Zhao Y, et al. Clinical course and outcomes of COVID-19 patients with chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective observational study in Wuhan, China [J]. Medicine (Baltimore), 2022,101(18):e29141.
- [13] Liu Y, Liu J, Liu L, et al. Association of Systemic Inflammatory Response Index and Pan-Immune-Inflammation-Value with Long-Term Adverse Cardiovascular Events in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients After Primary Percutaneous Coronary Intervention [J]. J Inflamm Res, 2023, 16:3437-3454.
- [14] Nagaoka K, Kawasuji H, Takegoshi Y, et al. Predictive values of immune indicators on respiratory failure in the early phase of COVID-19 due to Delta and precedent variants [J]. Front Immunol, 2023,14:1197436.
- [15] 王源,陈丹,孙建,等. 血清淀粉样蛋白 A 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊断价值的 Meta 分析 [J]. 感染、炎症、修复, 2022,23(2):94-98.

珠海市妇幼保健院儿童重症肺炎肺泡灌洗液 mNGS 分析

黄翩翩^{1*} 黄桃生² 李生成¹

[摘要] 目的 分析珠海市妇幼保健院住院儿童重症肺炎的肺泡灌洗液 mNGS 病原学特点。方法 收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月珠海市妇幼保健院 96 例儿童重症肺炎的临床资料,运用肺泡灌洗液(BALF)的病原微生物宏基因组二代测序(mNGS)以及 BALF 常规培养+涂片对病原同时进行检测,并对临床资料进行分析。结果 96 例病例中,mNGS 检出病原体 83 例(86.5%),单一病原体检出 36 例(37.50%),多种病原体检出 47 例(48.96%)。其中细菌检出 58 例(60.41%)、病毒检出 22 例(22.91%)、真菌检出 20 例(20.83%)。病原体检出率前三位分别是肺炎支原体 25 例(26.04%)、流感嗜血杆菌 20 例(20.83%)、耶氏肺孢子菌 13 例(13.54%)。BALF 常规培养+涂片检测病原阳性率为 18.75%,前 3 位分别为流感嗜血杆菌 6 例(6.25%)、肺炎链球菌 4 例(4.17%)、卡他莫拉菌 3 例(3.13%)。mNGS 和常规培养+涂片病原检出率之间比较,差异有统计学意义($\chi^2=88.26, P<0.05$)。经抗感染及对症支持治疗后,93 例好转出院,2 例转上级医院,1 例合并严重联合免疫缺陷,死亡。结论 mNGS 可提高重症肺炎的病原体检验准确率,对临床治疗有指导作用。

[关键词] 儿童;重症肺炎;病原微生物宏基因组二代测序

Analysis of mNGS in bronchoalveolar lavage fluid of children with severe pneumonia in Zhuhai Maternal and Child Health Hospital

HUANG Pianpian^{1*}, HUANG Taosheng², LI Shengcheng¹

(1. PICU, Zhuhai maternal and child health care hospital, Zhuhai, Guangdong, China, 519000; 2. Daan Gene Co., Ltd. Guangzhou, Guangdong, China, 510665)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) mNGS etiological characteristics of severe pneumonia in children at Zhuhai Maternal and Child Health Hospital. **Methods** The clinical data of 96 children with severe pneumonia at Zhuhai Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to January 2023 were collected. Pathogens were detected simultaneously through metagenomic next-generation sequencing (mNGS) of pathogenic microorganisms in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and routine culture + smear of BALF, and the clinical data was analyzed. **Results** Among the 96 cases, the positive rate of pathogens detected by BALF mNGS was 86.5%. There were 36 cases (37.50%) with one pathogen, and 47 cases (48.96%) with multiple pathogens. Bacteria were detected in 58 cases (60.41%), viruses in 22 cases (22.91%), and fungi in 20 cases (20.83%) out of the 96 cases. The top three pathogens were *Mycoplasma pneumoniae* (25 cases, 26.04%), *Haemophilus influenzae* (20 cases, 20.83%), and *Pneumocystis jirovecii* (13 cases, 13.54%). The positive rate of pathogens detected by routine culture and smear of BALF was 18.75%, The top three pathogens were *Haemophilus influenzae* (6 cases, 6.25%), *Streptococcus pneumoniae* (4 cases, 4.17%), and *Klebsiella pneumoniae* (3 cases, 3.13%). There was a significant difference in the detection rate of pathogens between mNGS and conventional culture + smear ($\chi^2=88.26, P<0.05$). After receiving supportive treatment, 93 cases were recovered and discharged, 2 cases were transferred to a superior

基金项目:广东省医学科研基金项目(B2018236)

作者单位:1. 珠海市妇幼保健院 PICU, 广东, 珠海 519000

2. 广州达安基因股份有限公司, 广东, 广州 510665

*通信作者:黄翩翩, E-mail: 17901625@qq.com

hospital, and 1 case died due to severe combined immunodeficiency. **Conclusion** The results of mNGS can improve the accuracy of pathogen testing and help guide clinical treatment.

[KEY WORDS] Children; Severe pneumonia; Metagenomic next-generation sequencing

重症肺炎是导致全球5岁以下儿童死亡的最主要的感染性疾病^[1],2019年全球因肺炎死亡的5岁以下儿童约740 180例,同年中国5岁以下儿童肺炎死亡率为18.10/10万^[2]。儿童重症肺炎常合并严重的肺内及肺外并发症,易引起气道不可逆性的损伤,肺功能降低,对儿童生命安全存在严重威胁^[3]。目前临床判断儿童重症肺炎病原的传统方法(如痰、血培养、病原抗体、核酸检测等)存在较多缺点,如耗时间长、敏感性低、覆盖病原种类少等,不能满足临床快速精准治疗的需求^[4]。肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)培养对下呼吸道感染的诊断具有较高的特异度和敏感度,但其同样存在阳性率低的缺点。宏基因组二代测序(metagenomics next-generation sequencing, mNGS)是近年迅速发展的新技术,具有耗时短、检出率高等优点。本研究对重症肺炎患儿BALF的常规培养、涂片及mNGS结果进行分析,旨在讨论BALF mNGS在重症肺炎病原诊断中的重要价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集珠海市妇幼保健院儿科2021年1月1日至2023年1月30日收治的96例诊断重症肺炎并进行肺泡灌洗液mNGS的儿童的临床资料。其中男性50人(52.08%)、女性46人(47.92%)。年龄1月~12岁,平均年龄(2.1±0.3)岁。1月~11月(婴儿期)32例(33.33%)、1~3岁(幼儿期)38例(39.58%)、4~6岁(学龄前期)21例(21.88%)、7~12岁(学龄期)5例(5.21%)。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 病例入选排除与剔除标准

①符合重症肺炎诊断标准^[5];②进行支气管镜等检查前与患儿监护人签署知情同意书;③患儿监护人同意行mNGS测序。④患儿均有行支气管镜术的适应证^[6];排除标准:①新生儿;②非感染性肺炎;③资料不全。剔除标准:①合并重症肺炎之外其他肺部疾病者;②合并性质不明的肺部占位性病变者;③肺泡灌洗液样本不符合研究要求或在运输过程中存在污染风险者;④患儿临床资料不全者。

1.3 标本检测

将采集的BALF标本送广州达安临床检验中心。核酸提取分为DNA和RNA单独提取,DNA提取采用磁珠吸附法进行自动化提取;RNA提取采用柱纯化方式进行手动提取。采用MGISEQ-200RS高通量测序试剂套装(FCL SE50)(深圳华大智造科技股份有限公司)、MGISEQ-200测序仪(深圳华大智造科技股份有限公司)进行测序。测序结果的分析、解读及报告的生成均在自主开发的DAMicrob病原分析报告系统上完成。

BALF标本同时进行常规培养+涂片检测。BALF常规培养试剂包括血平板、嗜血巧克力平板,鉴定仪器为VITEK MS、VITEK2全自动细菌鉴定。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

本组资料中,96例病例均诊断为重症肺炎,平均住院时间(11.16±5.17)天。高流量鼻导管通气55例(57.29%),有创呼吸机通气24例(25.00%)。经抗感染及对症支持治疗后,93例好转出院,2例转上级医院,1例合并严重联合免疫缺陷,死亡。

2.2 mNGS检测病原体组成

96例病例中mNGS DNA+RNA检出病原体83例(86.5%),单一病原体检出36例(37.50%),多种病原体检出45例(46.88%)。DNA检测96例,其中主要致病菌包括肺炎支原体25例(26.04%)、流感嗜血杆菌20例(20.83%)、耶氏肺孢子菌13例(13.54%)。同一病例同时检出2种病原体共34例(35.41%);3种病原体9例(9.38%);4种病原体2例(2.08%)。行mNGS RNA检测30例(31.25%),检出12例,阳性率40.00%,其中主要的致病菌包括呼吸道合胞病毒5例(16.70%)、新型冠状病毒3例(10.00%)、人偏肺病毒2例(6.67%)。各种病原体的季节、年龄分布情况见表1~2。

表1 137例病原体的类型以及季节分布情况 [n(%)]

| 类型(n=137) | 季节 | | | |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 春季 45(32.85) | 夏季 15(10.95) | 秋季 43(31.39) | 冬季 34(24.81) |
| 肺炎支原体 25(18.25) | 3(12.00) | 5(20.00) | 11(44.00) | 6(24.00) |
| 流感嗜血杆菌 20(14.60) | 9(45.00) | 4(20.00) | 2(10.00) | 5(25.00) |
| 耶氏肺孢子菌 13(9.49) | 8(61.54) | 0(0) | 3(23.08) | 2(15.38) |
| 肺炎链球菌 12(8.76) | 4(33.33) | 0(0) | 3(25.00) | 5(41.67) |
| 金黄色葡萄球菌 11(8.03) | 4(36.36) | 1(9.09) | 3(27.27) | 3(27.27) |
| 博卡病毒 10(7.30) | 0(0) | 0(0) | 5(50.00) | 5(50.00) |
| 卡他莫拉菌 10(7.30) | 3(30.00) | 1(10.00) | 3(30.00) | 3(30.00) |
| 呼吸道合胞病毒 7(5.11) | 1(14.29) | 0(0) | 3(42.86) | 3(42.86) |
| 人偏肺病毒 7(5.11) | 7(100.00) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 烟曲霉 5(3.65) | 0(0) | 1(20.00) | 3(60.00) | 1(20.00) |
| 肺炎克雷伯杆菌 3(2.19) | 1(33.33) | 0(0) | 2(66.67) | 0(0) |
| 大肠埃希菌 3(2.19) | 1(33.33) | 1(33.33) | 1(33.33) | 0(0) |
| 新冠病毒 3(2.19) | 3(100.00) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 铜绿假单胞菌 2(1.46) | 0(0) | 1(50.00) | 1(50.00) | 0(0) |
| 沙眼衣原体 2(1.46) | 0(0) | 1(50.00) | 1(50.00) | 0(0) |
| 黑霉菌 2(1.46) | 0(0) | 0(0) | 2(100.00) | 0(0) |
| 副流感病毒 1(0.73) | 0(0.00) | 0(0) | 0(0) | 1(100.00) |
| 乙型流感病毒 1(0.73) | 1(100.00) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |

表2 不同病原体的年龄分布情况 [n(%)]

| 类型 (n=137) | 年龄 | | | |
|---------------------|------------------|------------------|-------------------|----------------|
| | 婴儿组 43(31.39) | 幼儿组 50(36.50) | 学龄前组 39(90.70) | 学龄组 5(3.65) |
| 肺炎支原体 25(18.25) | 6(24.00) | 8(32.00) | 8(32.00) | 3(12.00) |
| 流感嗜血杆菌 20(14.60) | 6(30.00) | 11(55.00) | 3(15.00) | 0(0) |
| 耶氏肺孢子菌 13(9.49) | 9(69.23) | 3(23.08) | 1(7.69) | 0(0) |
| 肺炎链球菌 12(8.76) | 2(16.67) | 6(50.00) | 4(33.33) | 0(0) |
| 金黄色葡萄球菌 11(8.03) | 5(45.45) | 5(45.45) | 1(9.09) | 0(0) |
| 博卡病毒 10(7.30) | 2(20.00) | 8(80.00) | 0(0) | 0(0) |
| 卡他莫拉菌 10(7.30) | 2(20.00) | 3(30.00) | 4(40.00) | 1(10.00) |
| 呼吸道合胞病毒 7(5.11) | 2(28.57) | 0(0) | 5(71.43) | 0(0) |
| 人偏肺病毒 7(5.11) | 2(28.57) | 3(42.86) | 2(28.57) | 0(0) |
| 烟曲霉 5(3.65) | 0(0) | 1(20.00) | 3(60.00) | 1(20.00) |
| 肺炎克雷伯杆菌 3(2.19) | 1(33.33) | 0(0) | 2(66.67) | 0(0) |
| 大肠埃希菌 3(2.19) | 2(66.67) | 0(0) | 1(33.33) | 0(0) |
| 新冠病毒 3(2.19) | 1(33.33) | 0(0) | 2(66.67) | 0(0) |
| 铜绿假单胞菌 2(1.46) | 1(50.00) | 1(50.00) | 0(0) | 0(0) |
| 沙眼衣原体 2(1.46) | 2(100.00) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| 黑霉菌 2(1.46) | 0(0) | 0(0) | 2(100.00) | 0(0) |
| 副流感病毒 1(0.73) | 0(0) | 0(0) | 1(100.00) | 0(0) |
| 乙型流感病毒 1(0.73) | 0(0) | 1(100.00) | 0(0) | 0(0) |

2.3 不同性别、季节、年龄患儿的 mNGS 病原体检出率比较

男性 50 例, 42 例病原体阳性, 病原体检出率 (84%); 女性 46 例, 42 例病原体阳性检出率 (91.30%); 不同季节病例阳性检出率比较, 春季 (83.87%) 与夏 (60.00%)、秋 (89.29%)、冬 (95.45%); 夏天检出率较低。婴儿组病例阳性检出率 (78.79%), 幼儿组 (89.19%), 学龄前组 (85.71%), 学龄组 (100%), 上述各组研究对象比较, 差异均无统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 BALF mNGS 与常规培养+涂片检测结果比较 BALF mNGS

检测病原体阳性标本 83 例, 阴性标本 13 例, 阳性检出率为 86.5%。常规培养+涂片检测病原原

性标本 18 例, 阳性检出率为 18.75%, 其中 16 例 (88.89%) 与 mNGS 检出结果一致, 2 例肺泡灌洗液培养为表皮葡萄球菌, 结合病例, 考虑标本污染。常规培养+涂片阴性标本 78 例, 其中 13 例 (100%) 与 mNGS 检出结果一致。BALF mNGS 检测病原阳性检出率高于常规培养及涂片检测, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 88.26, P < 0.05$)。

3 讨论

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是儿童住院的最常见原因, 也是 5 岁以下儿童死亡的首位病因^[3]。多种病原体可引起重症肺炎, 也存在病原体混合感染^[7]。因此, 早期识别重症肺炎的病原体、病原学的精准诊断是保证

治疗效果的关键因素。mNGS是一种新型病原微生物检测方法,它不依赖传统的微生物分离培养,也不需要提前预测疑似病原体,而是对样本中的核酸进行高通量测序,将核酸序列信息与数据库进行比对,从而确定样本中含有的所有潜在致病微生物,为临床病原学的诊断提供了新的选择。

本研究结果显示,6岁前儿童患重症肺炎多见,占94.79%,96例儿童重症肺炎BALF mNGS阳性率86.5%,与国内报道的病原检出率相当^[8-9]。肺炎支原体检出率26.04%,秋季检出率高,64%合并其他病原体感染,略高于深圳地区检出率^[10],和西安地区相仿^[11],提示肺炎支原体为重症肺炎的重要病原。细菌检出率较高的病原体是流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌及卡他莫拉菌,均是婴幼儿组检出率高,冬春季多见,提示可能年龄越小,越需警惕细菌感染导致的重症肺炎。病毒检出率较高的是博卡病毒、呼吸道合胞病毒、人偏肺病毒,冬季多见,与唐青等^[12]报道较一致。真菌以耶氏肺孢子菌检出率最高(13/96),春季多见,但临床资料提示仅有4例符合临床诊断,提示mNGS的真菌检出率虽高,但需要分析宿主的免疫系统功能及临床表现,判断是否为定植菌。多重病原检出45例(46.88%),提示多重病原感染可能更易导致重症肺炎的发生。

与BALF的常规培养+涂片检测结果比较,本研究BALF mNGS检测病原阳性检出率明显高于常规培养及涂片检测,与国内单中心、多中心的结论一致^[13-14]。分析原因为:①单纯肺炎支原体感染病例及部分细菌感染病例的肺泡灌洗液培养受抗生素使用影响,导致培养阳性率低;②病毒感染病例无法通过BALF培养获得结果,需结合其他实验方法如病毒PCR流式荧光杂交法检验病毒病原体。

方莉等^[15]研究分析指出,在BALF中使用mNGS检测能够提高病原体检出率,而在真菌、病毒以及特殊病原体的检测领域,mNGS检测能够提供十分有价值的信息,提升致病菌的检出率、提高治疗效果,降低患儿死亡率。研究显示^[16],mNGS的阳性率、灵敏率和特异度均高于传统培养法,可早期识别潜在病原体。本研究分析数据表明,mNGS比传统实验室检测具有更广泛的病原体检测范围,可提高肺部病原尤其是细菌及真菌感染的诊断水平,有助于指导个体化治疗,降低经验用药所致的耐药性,降低患儿病死率。综上所述,mNGS可以精准、

全面的检测病原,可以和传统病原学检测互为补充,为临床的精准治疗提供更多选择。

参考文献

- [1] Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264162/>.
- [2] 邹映雪,赵顺英,刘瀚旻.儿童重症肺炎临床预警及早期决策专家共识[J].全科医学临床与教育,2023,21(4):292-295+359.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华医学会儿科学分会.儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J].中华儿科杂志,2013,51(10):745-752.
- [4] 常文娇,马筱玲.儿童呼吸道感染常见病原体的实验室检测[J].中华检验医学杂志,2021,44(4):274-279.
- [5] 倪鑫.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J].全科医学临床与教育,2019,17(9):771-777.
- [6] 徐凯峰,陈勇.纤维支气管镜临床应用的适应证和注意事项[J].中国全科医学,2008,11(4):281-283.
- [7] Pneumonia Etiology Research for Child Health Study G. Causes of severe pneumonia recurring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: The PERCH multicountry case-control study[J]. Lancet, 2019,394(10200):757-779.
- [8] Zhang P, Chen Y, Li S, et al. 2020. Metagenomic next-generation sequencing for the clinical diagnosis and prognosis of acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia: a retrospective study[J]. Peer J, 8: e9623.
- [9] 吴昊,程海林,方玉林,等.宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学诊断中的应用价值[J].新疆医科大学学报,2022,45(11):1301-1305.
- [10] 黄璐,郑跃杰,杨卫国,等.深圳地区儿童重症肺炎774例病原学分析[J].检验医学与临床,2020,17(15):2232-2235.
- [11] 黄珮琪,陆小霞,陈和斌,等.mNGS技术在儿童重症肺炎病原学诊断中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):356-359.
- [12] 唐青,辛丽红,康媛洁.肺泡灌洗液宏基因组二代测序在儿童重症肺炎病原学诊断中的价值[J].临床医学研究与实践,2023,8(1):92-96.
- [13] 李学青,王丽娜,张俐,等.肺泡灌洗液二代基因测序对儿童重症肺炎病原学诊断应用观察[J].中国实用儿科杂志,2019,34(6):513-516.
- [14] Yun X, Jiang D, Wei J, et al. Comparison the pathogen diagnosis of severe pneumonia by using next generation sequencing and traditional detection methods, China, 2010-2018[J]. J Infect, 2019,78(2):158-169.
- [15] 方莉,张建勇.支气管肺泡灌洗液mNGS在79例疑似社区获得性肺炎患者病原学诊断中的应用[J].遵义医科大学学报,2023,46(3):278-285.
- [16] Simner PJ, Miller S, Carroll KC. Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(5):778-788.

系统性免疫炎症指数对老年维持性血液透析患者肾性贫血的评估价值

欧洪菊* 刘春兰 王军文 周孟杰 刘娟

[摘要] **目的** 探讨系统性免疫炎症指数(SII)对老年维持性血液透析(MHD)患者肾性贫血的评估价值。**方法** 选取2021年3月至2024年2月江油市人民医院收治的65例单纯老年MHD患者为非肾性贫血组,选取同期83例老年MHD合并肾性贫血患者为肾性贫血组。采用全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞(NE)、血小板(PLT)、淋巴细胞(LYM)水平,并计算SII[SII=NE×PLT/LYM];采用受试者工作特性(ROC)曲线评估NE、PLT、LYM、SII对老年MHD患者肾性贫血的预测价值;采用二分类Logistic逐步回归分析探讨老年MHD患者肾性贫血的影响因素。**结果** 肾性贫血组NE、SII高于非肾性贫血组,PLT、LYM水平低于非肾性贫血组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NE、PLT、LYM、SII预测老年MHD患者肾性贫血的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.849、0.727、0.763、0.902。肾性贫血组Hb、白蛋白、血钙、血磷水平低于非肾性贫血组,PTH水平高于非肾性贫血组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素回归分析显示,白蛋白降低、PTH升高、血钙降低、SII升高是老年MHD患者肾性贫血的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** SII升高与老年MHD患者肾性贫血有关,可作为预测患者肾性贫血的生物标记物。

[关键词] 系统性免疫炎症指数;维持性血液透析;老年人;肾性贫血

The evaluation value of systemic immune inflammatory index for renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients

OU Hongju*, LIU Chunlan, WANG Junwen, ZHOU Mengjie, LIU Juan

(Department of Medical Laboratory, Jiangyou People's Hospital, Jiangyou, Sichuan, China, 621700)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the evaluation value of systemic immune inflammatory index (SII) for renal anemia in elderly maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 65 elderly patients with simple MHD were admitted to Jiangyou People's Hospital from March 2021 to February 2024 were selected as the non-renal anemia group. Additionally, 83 elderly patients with MHD complicated by renal anemia were chosen as the renal anemia group. The levels of neutrophils (NE), platelets (PLT) and lymphocytes (LYM) were measured using an automatic blood count instrument, and SII[SII=NE×PLT/LYM] was calculated. The predictive value of NE, PLT, LYM, and SII for renal anemia in elderly MHD patients was assessed using ROC analysis. Furthermore, the influencing factors of renal anemia in elderly patients with MHD were investigated through binary logistic stepwise regression. **Results** The levels of NE and SII in the renal anemia group were higher than those in the non-renal anemia group, while the levels of PLT and LYM were lower than those in the non-renal anemia group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of NE, PLT, LYM, and SII for predicting renal anemia in elderly MHD patients were 0.849, 0.727, 0.763 and 0.902, respectively. The levels of Hb, albumin, calcium, and phosphorus in the renal anemia group were lower than those in the non-renal anemia group, and the levels of PTH were higher than those in the non-renal anemia group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Multifactor regression analysis revealed that decreased albumin, increased PTH, decreased blood calcium and increased SII were independent risk factors for renal anemia in elderly MHD patients ($P<0.05$). **Conclusion**

基金项目:四川省社会科学界联合会项目(JY2024ZC008)

作者单位:江油市人民医院医学检验科,四川,江油 621700

*通信作者:欧洪菊, E-mail: 13696265845@163.com

Elevated SII levels are associated with renal anemia in elderly MHD patients and can serve as a biomarker for predicting renal anemia in patients.

[KEY WORDS] Systemic immune inflammatory index; Maintenance hemodialysis; The elderly; Renal anemia

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)属于肾脏替代疗法,是治疗终末期肾病患者的有效方法,其通过利用特定的技术和设备来去除血液中多余的物质(尿素、肌酐、水份等),从而达到维持机体内环境稳态的目的^[1]。但是随着透析龄的增长,MHD患者会逐渐出现一些并发症,其中肾性贫血较为常见,其发病与促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)生成减少、铁缺乏、红细胞寿命缩短等密切相关,是导致患者生活质量下降、死亡的重要原因之一^[2]。因此,对老年MHD患者肾性贫血进行准确评估和及时干预有着非常重要的临床意义。系统性免疫炎症指数(systemic immuneinflammation index, SII)是基于中性粒细胞(Neutrophils, NE)、血小板(platelet, PLT)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)构建的新型炎症标记物,可用于评价免疫、凝血、炎症之间的平衡状态,已经被广泛应用于心脑血管疾病、恶性肿瘤患者的预后评估中^[3-4]。本研究主要探讨SII对老年MHD患者肾性贫血的评估价值,旨在为临床诊断和治疗提供一些参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2024年2月江油市人民医院收治的65例单纯老年MHD患者为非肾性贫血组,选取同期83例老年MHD合并肾性贫血患者为肾性贫血组。纳入标准:①依从性良好,遵医嘱规律透析,透析龄不小于4个月;②入组患者均为老年人(年龄 ≥ 60 岁);③符合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》^[5]中肾性贫血的相关诊断标准;④患者和家属已知晓本研究的目的和临床意义,并同意参与本次研究;⑤病历资料完整。排除标准:①近6个月内有服用过影响血红蛋白生成的药物(巴比妥酸盐、鲁米那等)或接受输血治疗者;②由造血物质(铁、维生素B、叶酸等)缺乏、良恶性肿瘤、骨髓造血功能障碍等其他原因引起的贫血;③其他影响“SII”浓度测定的因素(严重感染、凝血功能异常、免疫相关疾病等);④因个人原因,拒绝配合本次研究者;⑤合并认知功能障碍、精神相

关疾病者。本院医学伦理委员已审核批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

根据电子病历报告收集老年MHD患者的临床资料,包括性别、年龄、体质指数、糖尿病史、高血压史、原发疾病、透析方式、透析龄、透析通路、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血肌酐、血尿素氮、血钙、血磷。

1.2.2 实验室指标检测

老年MHD患者入院次日,经外周肘静脉采集清晨空腹静脉血标本3 mL,采用迈瑞Mindray BC-7500CS全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测NE、PLT、LYM水平,并计算SII, SII的计算公式如下: $SII = NE \times PLT / LYM$ 。具体操作流程参考使用说明书。

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NE、PLT、LYM、SII对老年MHD患者肾性贫血的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨老年MHD患者肾性贫血的影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组NE、PLT、LYM、SII比较

肾性贫血组NE、SII高于非肾性贫血组,PLT、LYM水平低于非肾性贫血组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组NE、PLT、LYM、SII比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | NE ($\times 10^9/L$) | PLT ($\times 10^9/L$) | LYM ($\times 10^9/L$) | SII ($\times 10^9/L$) |
|------------|----------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 非肾性贫血组 | 65 | 7.35 \pm 1.22 | 144.02 \pm 16.28 | 2.13 \pm 0.18 | 503.17 \pm 64.43 |
| 肾性贫血组 | 83 | 11.24 \pm 1.67 | 134.16 \pm 15.39 | 1.71 \pm 0.12 | 896.41 \pm 235.24 |
| <i>t</i> 值 | | 15.767 | 3.771 | 16.985 | 13.090 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 NE、PLT、LYM、SII对老年MHD患者肾性贫血的预测价值

NE、PLT、LYM、SII预测老年MHD患者肾性贫血的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.849、0.727、0.763、0.902。见表2、图1。

表2 NE、PLT、LYM、SII对老年MHD患者肾性贫血的预测价值

| 检测指标 | AUC | 95% CI | 截断值 | 特异度 | 灵敏度 |
|------|-------|-------------|---------------------------|-------|-------|
| NE | 0.849 | 0.797~0.901 | 9.30×10 ⁹ /L | 0.673 | 0.926 |
| PLT | 0.727 | 0.675~0.779 | 139.09×10 ⁹ /L | 0.564 | 0.909 |
| LYM | 0.763 | 0.711~0.815 | 1.92×10 ⁹ /L | 0.582 | 0.915 |
| SII | 0.902 | 0.850~0.954 | 699.79×10 ⁹ /L | 0.866 | 0.847 |

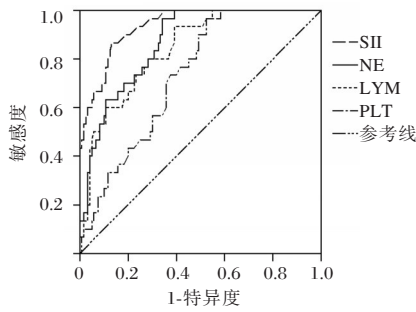


图1 ROC曲线图

2.3 老年MHD患者肾性贫血的单因素分析

肾性贫血组Hb、白蛋白、血钙、血磷水平低于非肾性贫血组,PTH水平高于非肾性贫血组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 老年MHD患者肾性贫血的二分类Logistic逐步回归分析

将老年MHD患者是否发生肾性贫血作为因变量(否=0;是=1),将单因素分析中比较差异有统计学意义的指标、NE、PLT、LYM、SII为自变量进行二分类Logistic逐步回归分析,结果显示,白蛋白降低、PTH升高、血钙降低、SII升高是老年MHD患者肾性贫血的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 老年MHD患者肾性贫血的二分类Logistic逐步回归分析

| 变量 | 赋值 | β 值 | SE值 | Wald χ^2 值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|-----|--|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| Hb | 以原数值输入 | 0.511 | 0.275 | 3.453 | 1.667(0.972~2.858) | 0.063 |
| 白蛋白 | 以原数值输入 | -0.927 | 0.208 | 19.862 | 0.396(0.263~0.595) | <0.001 |
| PTH | 以原数值输入 | 0.746 | 0.188 | 15.746 | 2.109(1.459~3.048) | <0.001 |
| 血钙 | 以原数值输入 | -0.859 | 0.202 | 18.084 | 0.424(0.285~0.629) | <0.001 |
| 血磷 | 以原数值输入 | -0.342 | 0.191 | 3.206 | 0.710(0.489~1.033) | 0.073 |
| NE | <9.30×10 ⁹ /L=0; ≥9.30×10 ⁹ /L=1 | 0.413 | 0.227 | 3.310 | 1.511(0.969~2.358) | 0.069 |
| PLT | <139.09×10 ⁹ /L=0; ≥139.09×10 ⁹ /L=1 | -0.308 | 0.189 | 2.656 | 0.735(0.507~1.064) | 0.103 |
| LYM | <1.92×10 ⁹ /L=0; ≥1.92×10 ⁹ /L=1 | -0.357 | 0.202 | 3.123 | 0.700(0.471~1.040) | 0.077 |
| SII | <699.79×10 ⁹ /L=0; ≥699.79×10 ⁹ /L=1 | 1.105 | 0.233 | 22.491 | 3.019(1.912~4.767) | <0.001 |

表3 老年MHD患者肾性贫血的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

| 维度 | 非肾性贫血组 (n=65) | 肾性贫血组 (n=83) | t/χ^2 值 | P值 |
|---------------------------|---------------|--------------|--------------|--------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 41(63.08) | 55(66.27) | 0.163 | 0.687 |
| 女 | 24(36.92) | 28(33.73) | | |
| 年龄 | | | | |
| 60~70岁 | 48(73.85) | 64(77.11) | 0.211 | 0.646 |
| ≥70岁 | 17(26.15) | 19(22.89) | | |
| 体质指数(kg/m ²) | 20.36±4.05 | 20.24±4.02 | 0.180 | 0.858 |
| 高血压史 | 9(13.85) | 13(15.66) | 0.095 | 0.758 |
| 糖尿病史 | 5(7.69) | 7(8.43) | 0.027 | 0.870 |
| 原发疾病 | | | | |
| 慢性肾小球肾炎 | 39(60.00) | 51(61.45) | | |
| 糖尿病肾病 | 17(26.15) | 22(26.51) | 0.549 | 0.901 |
| 高血压肾小动脉硬化 | 6(9.23) | 7(8.43) | | |
| 其他 | 3(4.62) | 3(3.61) | | |
| 透析方式 | | | | |
| 血液透析 | 41(63.08) | 53(63.86) | 0.010 | 0.922 |
| 腹膜透析 | 24(36.92) | 30(36.14) | | |
| 透析龄(月) | 9.41±1.53 | 9.46±1.57 | 0.194 | 0.846 |
| 透析通路 | | | | |
| 长期导管 | 30(46.15) | 36(43.37) | 0.144 | 0.736 |
| 瘘管 | 35(53.85) | 47(56.63) | | |
| RBC(×10 ¹² /L) | 3.74±0.67 | 3.55±0.61 | 1.801 | 0.074 |
| Hb(g/L) | 123.61±13.27 | 84.65±9.25 | 21.018 | <0.001 |
| 白蛋白(g/L) | 39.25±4.87 | 30.49±4.13 | 11.833 | <0.001 |
| PTH(ng/L) | 252.46±6.33 | 286.72±9.04 | 25.965 | <0.001 |
| 肌酐(μ mol/L) | 86.37±9.42 | 85.25±9.38 | 0.720 | 0.473 |
| 血尿素氮(mmol/L) | 17.24±2.56 | 17.85±2.59 | 1.429 | 0.155 |
| 血钙(mmol/L) | 2.45±0.27 | 1.97±0.21 | 12.168 | <0.001 |
| 血磷(mmol/L) | 1.53±0.19 | 1.16±0.14 | 13.637 | <0.001 |

3 讨论

据统计^[6],我国慢性肾脏病患者目前达到了1.3亿人,居全球首位,且发病率呈持续走高趋势。终末期肾病是慢性肾脏疾病的终末阶段,主要以MHD治疗为主,能够有效延长患者的生存时间,并提升其生活质量^[7]。肾性贫血是MHD患者常见的并发症之一,除了加速肾脏疾病进展之外,还可能会导致心脏超负荷工作,诱发贫血性心脏病,严重

时甚至会致人死亡^[8]。因此,寻找与老年MHD患者肾性贫血相关的生物标记物有重要的临床应用价值。

SII是将NE、PLT、LYM这三项指标进行简单计算和加工得到的新型标记物,具有易于获得、动态监测、广泛适用性等优点^[9]。牛娣等^[10]研究发现,SII对MHD患者EPO低反应性具有一定的预测价值,SII升高是患者EPO低反应性的独立危险因素。冉燕等^[11]研究发现,SII越高的MHD患者其长期生存率越低,预后越差。王明波等^[12]研究发现,SII升高会增加MHD患者主要心血管不良事件的发生风险。本研究发现,肾性贫血组SII高于非肾性贫血组。提示SII升高会老年MHD患者肾性贫血的发生风险。当机体处于炎症状态时,NE在循环中的数量明显增加,并在趋化因子的作用下向炎症部位迁移,从而导致过度的炎症反应^[13]。而炎症反应会影响EPO的生成和活性、红细胞的寿命,从而导致循环红细胞数量减少,诱发肾性贫血^[14]。PLT可参与血液凝固、血管生成过程;LYM是人体免疫细胞的一种,在维持机体的免疫稳态起到重要作用^[15]。在肾功能损伤、透析治疗的影响下,老年MHD患者的免疫功能下降,在一定程度上影响PLT、LYM的数量和功能。随着PLT、LYM数量的减少,机体的免疫防御能力持续下降,加剧炎症程度,从而增加老年MHD患者肾性贫血的发生风险。因此,认为SII升高与老年MHD患者肾性贫血风险增加有关。

本研究ROC曲线分析显示,SII预测老年MHD患者肾性贫血的AUC、特异度均高于NE、PLT、LYM预测。结果说明SII可作为预测老年MHD患者肾性贫血的重要指标,且预测价值高于三指标单独检测。NE、PLT、LYM检测容易受到多种因素的影响(标本采集、运动、情绪等),预测稳定性相对较差,且无法提供全面的评估结果,可能会导致误诊或漏诊。而SII是一种综合性指标,较单一指标具有更高的预测稳定性,并且能够提供更全面、更可靠的信息,所以其对老年MHD患者肾性贫血具有更高的预测价值。进一步多因素分析显示,白蛋白水平降低、PTH水平升高、血钙水平降低、SII升高是老年MHD患者肾性贫血的独立危险因素。因此,在临床工作中,需要对上述高危患者的病情进行密切观察和监测,并制定合

理的干预方案,从而降低肾性贫血的发生率。

综上所述,SII升高与老年MHD患者肾性贫血有关,且可作为预测患者肾性贫血的生物标记物。

参考文献

- [1] 陈庆云,马亚琼,苏裕.维持性血液透析患者血清SAA、YKL-40、HBP与透析导管相关性感染及预后的相关性分析[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):868-871.
- [2] 罗静,王琰,张瑞,等.慢性肾衰竭血液透析患者IL-13、FGF23、SOST水平变化与血管钙化的关系[J].西南医科大学学报,2024,47(4):325-329.
- [3] 罗冬,李国梁,温慧军,等.系统性免疫炎症指数对急性缺血性卒中后抑郁的预测价值[J].中国卒中杂志,2024,19(2):190-196.
- [4] 段惠娟,李希,党傲,等.系统免疫炎症指数与外周血相关指标对进展期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J].实用医院临床杂志,2023,20(5):74-78.
- [5] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组.中国肾性贫血诊治临床实践指南[J].中华医学杂志,2021,101(20):1463-1502.
- [6] 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.
- [7] 计小静,王静一.CKD 5期维持性血液透析患者左室舒张功能障碍的危险因素研究[J].保健医学研究与实践,2023,20(9):45-48.
- [8] 彭彪承,郝书华,廖晶晶,等.不同年龄肾性贫血患者血清iPTH、尿NGAL水平差异及与贫血指标的相关性分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(12):1104-1106.
- [9] 陈冉冉,张亚丽,赵淑敏,等.全身免疫炎症指数与幕上脑出血急性期预后相关性的研究[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(4):361-364.
- [10] 牛娣,陈瑞芳,庞欣欣,等.系统免疫炎症指数与维持性血液透析患者促红细胞生成素低反应性的相关性研究[J].中国全科医学,2024,27(29):3635-3640.
- [11] 冉燕,吴琴宁,龙艳君,等.全身免疫炎症指数与维持性血液透析患者蛋白质能量消耗及预后的关系[J].中华医学杂志,2021,101(28):2223-2227.
- [12] 王明波,许菁,张欣.血清血管生成素样蛋白6水平联合全身免疫炎症指数对维持性血液透析患者发生主要心血管不良事件的预测价值分析[J].中国医刊,2023,58(11):1238-1242.
- [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] 高雪,杨莉,苏东美.慢性肾衰竭血液透析患者并发肾性贫血的发病机制及治疗进展[J].医学综述,2023,29(12):2423-2427.
- [15] Lai W, Xie Y, Zhao X, et al. Elevated systemic immune inflammation level increases the risk of total and cause-specific mortality among patients with chronic kidney disease: a large multi-center longitudinal study[J]. Inflamm Res, 2023, 72(1):149-158.

RDH16在肝细胞肝癌中的表达及预后分析

杜芳¹ 王娟² 刘士岳³ 李彦熙³ 潘国庆³ 苏国苗^{3*}

[摘要] **目的** 探讨视黄醇脱氢酶16(RDH16)在肝细胞肝癌(HCC)中的表达及预后。**方法** 基于TCGA数据库和收集2020年1月至2023年4月昆明医科大学第一附属医院HCC患者的肿瘤和癌旁的石蜡组织样本及新鲜样本,分析RDH16在HCC中的表达情况及高低表达组中HCC患者生存预后关系;采用免疫组织化学染色(IHC)和荧光定量PCR技术(qPCR)检测RDH16在肝癌及癌旁组织中的表达水平,分析验证其表达差异及与临床病理特征的关系。**结果** RDH16在HCC患者癌旁组织中蛋白表达水平和mRNA转录水平均显著高于癌组织,差异有统计学意义($Z=-9.036, t=5.509, P<0.05$)。RDH16高表达HCC患者的术后总生存率显著高于RDH16低表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。IHC检测显示,RDH16高表达与HCC的分化程度、临床TNM分期及AFP值呈显著相关,差异有统计学意义($P<0.05$),与年龄、性别、脉管癌栓、神经侵犯、MVI分级、卫星结节、肝炎及肝硬化无显著相关性($P>0.05$)。**结论** RDH16在HCC患者癌旁组织中表达水平显著高于癌组织,常见于高分化、I期及AFP $\leq 400 \mu\text{g/L}$ 的患者,且与患者预后呈正相关,有望为HCC治疗提供新的潜在靶点。

[关键词] 肝细胞肝癌; TCGA数据库; RDH16; 预后; 临床病理因素

The analysis of RDH16 expression and prognosis in hepatocellular carcinoma

DU Fang¹, WANG Juan², LIU Shiyue³, LI Yanxi³, PAN Guoqing³, SU Guomiao^{3*}

(1. Department of Pathology, 2. Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan, China, 650032; 3. Department of Pathology, the First affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China, 650032)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and prognosis of retinol dehydrogenase 16 (RDH16) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Based on the data from TCGA database, tumor and adjacent paraffin tissue samples, and fresh samples collected from HCC patients at the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2020 to April 2023, we analyzed the expression of RDH16 in HCC, and also examined the relationship between the survival and prognosis of HCC patients in the high- and low-expression groups. Differences in expression of RDH16 among various clinicopathologic characteristics were compared. Immunohistochemical staining, fluorescence quantitative PCR (IHC), and fluorescence quantitative PCR (qPCR) were used to detect the expression levels of RDH16 in liver cancer and adjacent tissues. This allowed us to analyze and confirm the expression differences and their relationship with clinicopathological characteristics. **Results** The protein expression level and mRNA transcription level of RDH16 in adjacent tissues of HCC patients were significantly higher than those in cancer tissues ($Z=-9.036, t=5.509, P<0.05$). The overall survival rate of HCC patients with high expression of RDH16 was significantly higher than that of patients with low expression of RDH16 ($P<0.05$). IHC detection showed that high expression of RDH16 was significantly correlated with HCC differentiation degree, clinical TNM stage and AFP value ($P<0.05$), but not with age, sex, vascular thrombus, nerve invasion, MVI grade, satellite nodules, hepatitis and cirrhosis ($P>0.05$). **Conclusion** The expression level of RDH16 in HCC paracancerous tissues is significantly higher than that in cancerous tissues. It is commonly found in patients with highly differentiated, stage I and AFP $\leq 400 \mu\text{g/L}$. RDH16 is positively

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202201AY070001-070);云南省病理临床重点专科(300061)

作者单位:1. 昆明市第三人民医院病理科, 云南, 昆明 650032

2. 云南省第三人民医院检验科, 云南, 昆明 650032

3. 昆明医科大学第一附属医院病理科, 云南, 昆明 650032

*通信作者: 苏国苗, E-mail: suguomiao@163.com

correlated with patient prognosis, indicating it may provide a new potential target for HCC treatment.

[KEY WORDS] Hepatocellular carcinoma; TCGA database; *RDH16*; Prognosis; Clinicopathologic factor

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大最常见的癌症,也是导致癌症死亡的第三大原因^[1]。HCC发生的主要危险因素除了乙型肝炎病毒感染外,还包括丙型肝炎病毒感染、酒精性肝病、黄曲霉毒素等^[2]。手术切除是早期HCC的有效治疗方案,但是,中晚期HCC患者的预后较差,3年生存率低于5%^[3]。近年来,分子靶向治疗成为了晚期HCC患者最有希望的治疗手段之一,但在实际临床应用中,其治疗效果十分有限^[4-5]。因此,识别参与HCC发病机制的新基因或通路,寻找新的分子靶点来评估HCC预后、防范复发转移已成为重要的研究方向。

视网膜脱氢酶16(Retinol dehydrogenase 16, *RDH16*)属于短链脱氢酶/还原酶超家族,参与调节多种肿瘤(肺腺癌、乳腺癌、肝细胞肝癌等)生物学过程,包括肿瘤细胞增殖、分化和凋亡^[6]。目前国内关于*RDH16*在肝细胞肝癌中的生物学行为及作用机制研究较少,部分文献通过生信分析发现^[7-8],*RDH16*的表达水平在HCC患者的癌组织及癌旁组织中存在统计学差异,但是其在HCC患者组织水平中的具体表达情况及与HCC预后的关系尚不明确。本实验结合HCC临床样本及肿瘤基因数据库,对*RDH16*在HCC中的表达及与患者预后的相关性进行探讨,以期对HCC的早期诊断、预后评估和抗肿瘤治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2020年1月至2023年4月昆明医科大学第一附属医院病理科确诊的HCC及对应癌旁正常石蜡组织样本67例和新鲜样本12例。研究对象纳入标准:①患者为初次接受治疗,既往无化疗、放疗及靶向治疗。②经肝脏穿刺活检术或术后,由两名病理诊断医师镜下病理诊断确诊为HCC。③患者的临床资料完整。研究对象排除标准:①患者合并有其他恶性肿瘤、精神障碍、免疫缺陷病、严重心肺疾病及肝肾疾病等。②术后病理取材无法获得合格的肝癌及癌旁组织。③患者或其家属不同意参与研究,或对此研究内容不知情。本研究经院伦理委员会批准并获得患者知情同意。

1.2 数据下载分析

1.2.1 所有数据分析均使用R语言的4.0.3版本和相关软件包。

1.2.2 数据下载

从UCSCxena数据库获取TCGA-LIHC的表达谱数据($\log_2(\text{FPKM}+1)$)、生存及临床信息。共提取到424个样本,其中肝癌样本374个,正常样本50个。

1.2.3 组间差异分析

从LIHC数据集中提取*RDH16*基因的表达数据,使用R包“ggpubr”绘制组间差异箱线图,组间使用wilcox计算显著性。

1.2.4 生存分析

根据*RDH16*在LIHC数据集Cancer样本中的表达量中位数和最佳阈值分别划分高低表达组,使用R包“survminer”绘制生存曲线。

1.3 免疫组织化学染色(Immunohistochemical staining, IHC)检测

对HCC及癌旁石蜡样本切片(厚度3 μm),烤片脱蜡并用EDTA(pH 9.0)进行热修复后,加入*RDH16*一抗(Sigma,稀释浓度1:100)4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜,随后加入二抗(丹麦Dako,货号:K5007)于37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育,苏木素复染。IHC染色指数由两位病理医师独立评分:通过将强度评分(阴性=0分;弱=1分;中等=2分;强=3分)与阳性细胞百分比(<25%=1分;25~50%=2分,50~75%=3分; \geq 75%=4分)相乘计算得出染色指数。

1.4 荧光定量PCR技术(fluorescence quantitative PCR, qPCR)检测

使用RNA提取液(武汉赛维尔生物科技有限公司)对12例HCC及癌旁新鲜样本提取总RNA。使用cDNA合成试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司)进行逆转录。采用qPCR仪(型号:ABI7500)进行检测。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内对照。*RDH16*根据 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 方法对结果进行定量分析。*RDH16*引物序列为:F primer 5'-GACTTCGTGACCATACTGGAC-3', R primer 5'-AAGGTGGGCATGTAGCTCATG-3'。*GAPDH*引物序列为:F primer 5'-ACTTCAACAGCGA-CACCCACTC-3', R primer 5'-TACCAGGAAAT-GAGCTTGACAAAG-3'。

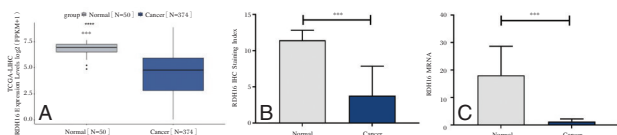
1.5 统计学方法

采用 Graphpad Prism 7.0 软件作图,运用 R 软件和 SPSS 26.0 软件进行统计学分析及作图,正常组织与 HCC 组织中 *RDH16* 的表达差异比较采用 Mann-Whitney U 检验和 *t* 检验,组间变量采用 χ^2 检验,风险因素采用 COX 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *RDH16* 在 HCC 和癌旁正常组织中表达水平

从 UCSCxena 数据库获取 *RDH16* 在 TCGA-LIHC 的 mRNA 表达谱数据。使用 R 包“ggpubr”进行组间差异分析,结果显示,*RDH16* mRNA 表达水平在癌旁正常组织中显著高于 HCC 组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1A。IHC 检测和 qPCR 检测显示,*RDH16* 蛋白表达水平和 mRNA 转录水平在癌旁正常组织中均显著高于 HCC 组织,差异有统计学意义($Z = -9.036$, $t = 5.509$, $P < 0.05$)。见图 1B~C。*RDH16* 表达定位在细胞浆。见图 2。



注:A. TCGA-LIHC 数据库中 *RDH16* mRNA 表达情况; B. 67 例临床石蜡样本 *RDH16* 蛋白 IHC 检测表达情况; C. 12 例新鲜样本 *RDH16* mRNA qPCR 检测表达情况。*** $P < 0.001$ 。

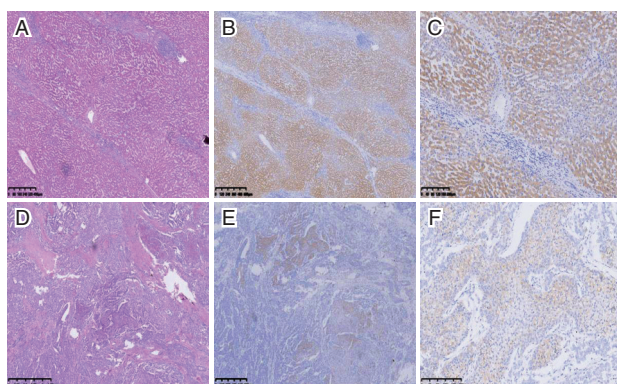
图 1 *RDH16* 在 HCC 和癌旁正常组织和中表达

2.2 *RDH16* 表达与 HCC 患者生存预后的关系

在 TCGA-LIHC 数据库中,*RDH16* mRNA 高表达组 HCC 患者预后显著优于低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3A。通过最佳阈值将 275 个纳入高表达组, 93 个纳入低表达组划分高低表达组分析时,结果与上述一致($P < 0.05$)。见图 3B。

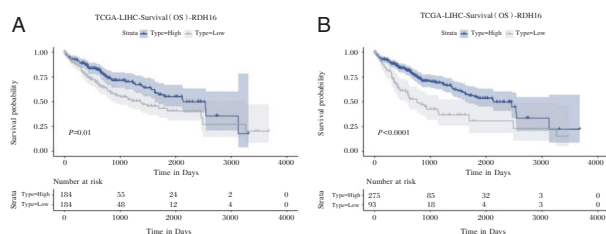
2.3 *RDH16* 表达与 HCC 患者临床病理特征的关系

通过对 67 例 HCC 石蜡组织样本行 *RDH16* 蛋白 IHC 检测,分析了 *RDH16* 表达与 HCC 患者临床病理特征的关系。在 HCC 中,*RDH16* 表达与分化程度、临床分期及 AFP 值显著相关,差异无统计学意义($P < 0.05$),且高表达多见于高分化、I 期及 AFP $\leq 400 \mu\text{g/L}$ 患者。与性别、年龄、脉管癌栓、神经侵犯、卫星结节、MVI 分级、肝炎及肝硬化临床病理特征无显著相关,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。



注:A. 2×镜下观察正常肝脏组织 HE 染色; B. 4×镜下观察正常肝脏组织 *RDH16* 免疫组化染色; C. 20×镜下观察正常肝脏组织 *RDH16* 免疫组化染色; D. 2×镜下观察肝癌组织 HE 染色; E. 4×镜下观察肝癌组织 *RDH16* 免疫组化染色; F. 20×镜下观察肝癌组织 *RDH16* 免疫组化染色。

图 2 *RDH16* 在 HCC 癌旁和正常组织和中表达定位



注:A. *RDH16* mRNA 表达中位数划分高低表达组; B. *RDH16* mRNA 表达最佳阈值划分高低表达组。

图 3 TCGA-LIHC 数据库中 *RDH16* 表达与 HCC 患者预后的关系

3 讨论

近年来,针对 HCC 的诊疗技术虽然已取得了长足的进步,但是外科手术仍是治疗早期 HCC 的主要方式,并且多数 HCC 初次诊断时已为晚期,对于失去手术机会的晚期 HCC,化学疗法(包括分子靶向疗法)是首选治疗方案,但目前仍缺乏广泛有效的靶向药物,导致晚期 HCC 的预后仍然很差^[9-10]。因此,筛选及鉴定 HCC 发生发展过程中的关键基因,寻找潜在的分子靶点,对于 HCC 临床治疗及预后评估具有重要价值。

RDH16 属于短链脱氢酶/还原酶超家族,在人类中已鉴定出 70 多种 ADR 酶。该家族的成员参与了各种化合物的代谢,如类固醇激素、前列腺素、类维甲酸和脂质。据相关研究报道^[11],*RDH16* 编码一个含有 317 个氨基酸的蛋白,它定位于微粒体膜上,主要与肝脏维生素 A 的代谢密切相关。近年来,大量研究^[7,12]报道了 *RDH16* 基因多态性与癌症风险之间的相关性。然而,它在 HCC 中的作用尚不清楚。最近的少数研究表明^[13],*RDH16*

表1 67例HCC样本RDH16蛋白表达与临床病理特征的关系

| 临床病理特征 | n | RDH16 | | χ^2 值 | P值 |
|-------------------------------------|-------|-------|-----|------------|--------|
| | | 低表达 | 高表达 | | |
| 性别 | 男 | 56 | 27 | 2.21 | 0.123 |
| | 女 | 11 | 8 | | |
| 年龄(岁) | ≤50 | 23 | 10 | 1.08 | 0.218 |
| | >50 | 44 | 25 | | |
| 分化程度 | 高分化 | 23 | 2 | 29.42 | <0.001 |
| | 中分化 | 25 | 16 | | |
| | 低分化 | 19 | 17 | | |
| 临床分期 | I期 | 21 | 5 | 10.65 | 0.014 |
| | II期 | 19 | 11 | | |
| | III期 | 16 | 11 | | |
| | IV期 | 11 | 8 | | |
| 脉管癌栓 | 无 | 43 | 19 | 3.12 | 0.077 |
| | 有 | 24 | 16 | | |
| 神经侵犯 | 无 | 51 | 28 | 0.64 | 0.725 |
| | 有 | 2 | 1 | | |
| | 未知 | 14 | 6 | | |
| 卫星结节 | 无 | 46 | 21 | 2.55 | 0.091 |
| | 有 | 21 | 14 | | |
| MVI分级 | M0 | 37 | 16 | 2.68 | 0.082 |
| | M1+M2 | 30 | 19 | | |
| 肝炎 | 无 | 7 | 2 | 3.30 | 0.192 |
| | 乙肝 | 56 | 32 | | |
| | 丙肝 | 4 | 1 | | |
| 肝硬化 | 无 | 11 | 6 | 0.07 | 0.966 |
| | 有 | 45 | 23 | | |
| | 未知 | 11 | 6 | | |
| AFP($\mu\text{g/L}$) ^a | ≤400 | 46 | 18 | 10.11 | 0.001 |
| | >400 | 21 | 17 | | |

注:^aAFP判定标准: <25 $\mu\text{g/L}$ 为阴性, 25-400 $\mu\text{g/L}$ 为低浓度阳性, 超过 400 $\mu\text{g/L}$ 即为高浓度阳性。

在HCC中表达下调,其可通过抑制细胞生长、克隆原性和细胞运动性,从而抑制HCC的发生和发展。它还与高血清甲胎蛋白水平、肿瘤大小和微卫星形成显著相关^[14]。因此,本研究推测RDH16在调控HCC肿瘤细胞的生物学功能中发挥着重要而多样的作用,这为进一步研究HCC的发生机制提供了途径。在本次研究中,RDH16在肝细胞癌组织中的表达显著低于癌旁组织,这与Zhao等^[15]研究结果一致,提示RDH16与肝细胞癌的发生发展相关。进一步分析HCC患者临床病理特征发现,RDH16高表达多见于高分化、I期及AFP≤400 $\mu\text{g/L}$ 患者,且与HCC患者预后呈正相关,这一结果表明,RDH16与肝细胞癌增殖及分化相关,即RDH16表达上调,肿瘤分化程度越高,增殖能力越弱,提示RDH16可能在肝细胞癌中发挥抑癌作用,与文献研究报道RDH16过表达可抑制神经胶质瘤细胞增殖的结果一致^[16]。因此,上述结果均提示RDH16

在HCC的发展和进展中作为肿瘤抑制因子,并可用于评估HCC患者的预后。

综上所述,本研究通过公共数据库和临床样本分析了RDH16表达与HCC发生发展及预后的相关性,结果提示RDH16在HCC发病中可能起到抑癌作用,为进一步探讨HCC发生分子机制提供了理论支持和线索,对HCC的早期诊断、临床诊疗和预后监测具有重要的指导意义,有望成为HCC的诊断标志物及潜在治疗靶标。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791.
- [3] Wang D, Xiao M, Wan ZM, et al. Surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: Current status and challenges [J]. World J Gastrointest Surg, 2023, 15(4):544-552.
- [4] Liu Z, Lin Y, Zhang J, et al. Molecular targeted and immune checkpoint therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):447.
- [5] Huang A, Yang XR, Chung WY, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):146.
- [6] Qian L, Liu YF, Lu SM, et al. Construction of a fatty acid metabolism-related gene signature for predicting prognosis and immune response in breast cancer [J]. Front Genet, 2023, 14:1002157.
- [7] Le L, Qipeng W, Chunmeng M, et al. 5-Azacytidine promotes HCC cell metastasis by up-regulating RDH16 expression [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 950:175736.
- [8] Zhu YH, Li JB, Wu RY, et al. Clinical significance and function of RDH16 as a tumor-suppressing gene in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2020, 50(1):110-120.
- [9] Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, et al. Optimizing Survival and the Changing Landscape of Targeted Therapy for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(2):123-136.
- [10] 李丹,黄育刚,汤显斌.肝细胞肝癌中CENPF的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(9):1115-1118.
- [11] Persson B, Kallberg Y, Bray JE, et al. The SDR (short-chain dehydrogenase/reductase and related enzymes) nomenclature initiative [J]. Chem Biol Interact, 2009, 178(1-3):94-98.
- [12] Xiong Y, Si Y, Feng Y, et al. Prognostic value of lipid metabolism-related genes in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(1):196-209.

(下转第910页)

贝伐珠单抗联合长春瑞滨对 BC 疗效、CA153、CA125、CEA 水平的影响

江函潼¹ 邢红岩^{1*} 王芸香²

[摘要] **目的** 探讨贝伐珠单抗(BEV)联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌(BC)的临床疗效及对血清糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)水平的影响。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2023 年 12 月于南京市高淳人民医院确诊的 BC 患者 120 例,随机将患者分为 BEV 组和联合组,两组各 60 例。BEV 组采用 BEV 治疗,联合组采用 BEV 联合长春瑞滨治疗,两组均连续治疗 4 个治疗周期。观察两组治疗后的临床效果、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性纤维细胞因子(bFGF)、血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA153)、糖类抗原 125(CA125)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、生活质量评分(QOL)量表和不良反应发生情况。**结果** 联合组总有效率显著高于 BEV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 VEGF、bFGF、CA125、CA153 和 CEA 水平显著降低,且联合组低于 BEV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平提高,且联合组高于 BEV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组 OS、PFS 和 QOL 评分显著高于 BEV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用 BEV 联合长春瑞滨治疗可以提高晚期 BC 患者的临床疗效,抑制肿瘤细胞生长因子,降低肿瘤标志物水平,提高免疫能力、生存时间和生活质量,具有较高的安全性。

[关键词] 贝伐珠单抗; 乳腺癌; 长春瑞滨; 临床疗效

Efficacy of bevacizumab combined with vinorelbine on advanced BC and its impacts on serum CA153, CA125 and CEA levels

JIANG Hantong¹, XING Hongyan^{1*}, WANG Yunxiang²

(1. Department of Nail and Breast Surgery, 2. Department of Nursing, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 211300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of bevacizumab (bevacizumab, BEV) combined with vinorelbine on advanced breast cancer (breast cancer, BC) and the impacts on the levels of serum carbohydrate antigen 153 (CA153), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carcinoembryonic antigen (CEA). **Methods** From December 2021 to December 2023, 120 advanced BC patients diagnosed at our hospital. They were randomly assigned to either a BEV group or a combination group, with 60 patients in each. The BEV group received BEV, while the combination group received BEV combined with vinorelbine. Both groups underwent continuous treatment for 4 cycles. The clinical effect, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA153), carbohydrate antigen 125 (CA125), CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, overall survival (overall survival, OS) and progression-free survival (progression free survival, PF) in both groups. We also assessed quality of life using Quality of Life Sale, QOL and monitored any adverse reactions. **Results** The total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the BEV group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of VEGF, bFGF, CA125, CA153, and CEA in the two groups were significantly decreased, with those in the combined group being lower than those in the BEV group. The

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目计划(ZKX22063)

作者单位:1.南京市高淳人民医院甲乳外科,江苏,南京 211300

2.南京市高淳人民医院护理部,江苏,南京 211300

*通信作者:邢红岩, E-mail: Xhy13776532328@163.com

difference was statistically significant ($P<0.05$). Additionally, the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups increased, with those in the combined group being higher than those in the BEV group and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The OS, PFS, and QOL score of the combined group were significantly higher than those of the BEV group, with the difference being statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion The application of BEV in combination with vinorelbine for BC patients can enhance efficacy, inhibit tumor cell growth, decrease tumor marker levels, improve immune function, increase survival time, and enhance quality of life. This treatment approach is also highly safe.

[KEY WORDS] Bevacizumab; Breast cancer; Vinorelbine; Efficacy

乳腺癌(Breast Cancer, BC)是女性恶性肿瘤中发病率最高的癌症,2020年全球预计新增病例230万^[1]。BC是全球女性癌症死亡的主要原因,也是美国女性癌症死亡的第二大原因^[2]。BC是我国女性中最常见的恶性肿瘤,其临床症状为乳房内有肿块。目前常用治疗方式包括手术、化疗、药物治疗等,然而手术切除和化疗不能完全控制肿瘤的生长和转移,导致临床效果不佳。贝伐单抗通过抑制血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)减缓新血管的生长,阻断血管形成,从而控制肿瘤生长,但是单独应用效果不佳^[3]。以往研究表明^[4],与单纯化疗相比,贝伐单抗联合长春瑞滨治疗晚期BC临床效果较好且安全性高^[5]。有研究发现^[6],BEV联合长春瑞滨治疗复发转移性宫颈癌患者的近期疗效优于单一用药。因此,本研究将探究伐珠单抗联合长春瑞滨治疗晚期BC的影响,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2021年12月至2023年12月于南京市高淳人民医院确诊的BC患者120例,随机将其分为BEV组(采用BEV治疗)和联合组(采用BEV联合长春瑞滨治疗)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合BC西医诊断标准^[7];②TNM分期为Ⅲ~Ⅳ级;③患者自愿参与,患者或家属签订同意书;④预计生存期半年以上。

排除标准:①肝、肾等重要器官功能障碍患者;②对研究药物过敏和不耐受患者;③合并精神或神经性疾病者;④合并免疫系统疾病患者;⑤其他肿瘤。

1.3 治疗方法

两组均给予营养支持、抗感染等常规治疗。BEV组:使用BEV(购自齐鲁制药,国药准字S20190040,规格100 mg;4 mL)第1 d和8 d静脉滴注10 mg/m²,1次/周。

联合组:在BEV组基础上给与注射用酒石酸长春瑞滨治疗(广州白云山明兴制药,国药准字H20050198,规格20 mg)。第1、8 d静脉滴注酒石酸长春瑞滨25 mg/m²,每隔7天1次,14 d为一个周期。

两组均持续治疗4个治疗周期。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

参考相关文献^[8],完全缓解(complete remission, CR):肿瘤病灶完全消失且维持1个月;部分缓解(partial response, PR):肿瘤病灶直径总和缩小 $\geq 30\%$;稳定(stable disease, SD):肿瘤病灶直径总和缩小 $<30\%$ 或增大 $<20\%$;进展(progressive disease, PD):肿瘤病灶直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。总有效率=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 细胞因子水平

治疗前后分别采集患者外周静脉血6 mL,3 500 r/min,离心30 min,离心半径6 cm,取上清

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

| 组别 | n | 年龄(岁) | 病程(年) | BMI(kg/m ²) | 癌症分期 | | |
|--------------|----|------------|-----------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | Ⅲa期 | Ⅲb期 | Ⅳ期 |
| BEV组 | 60 | 50.12±6.30 | 3.98±0.42 | 22.90±2.80 | 15(25.00) | 28(46.67) | 17(28.33) |
| 联合组 | 60 | 49.80±5.80 | 4.05±0.50 | 23.12±3.05 | 18(30.00) | 30(50.00) | 12(20.00) |
| χ^2/t 值 | | 0.289 | 0.830 | 0.412 | | 1.204 | |
| P值 | | 0.773 | 0.408 | 0.681 | | 0.548 | |

液,以酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性纤维细胞因子(Basic fibrocytokine, bFGF)水平,试剂盒分别购自武汉瑾萱生物科技(货号48T/96T)、上海轩泽康生物(货号XZK-11697)。

1.4.3 肿瘤标志物

采血方法同1.4.2,采用放射免疫法检测血清癌胚抗原癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原153(Carbohydrate antigen 153, CA153)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)水平,试剂盒分别购自南京森贝伽生物科技(货号为SBJ-H0309)、广东固康生物科技(货号IME00038)、武汉益普生物科技(货号CSB-E04771h)。

1.4.4 免疫功能

采血方法同1.4.2,采用Invitrogen Attune NxT型流式细胞仪(赛默飞世尔科技)检测两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的水平。

1.4.5 生存时间和质量评分

记录两组肿瘤总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)。

采用生活质量评分(Quality of Life Sale, QOL)^[9]量表对患者的生活质量进行评估,QOL总分100分,得分越高表示患者的生活质量越好。

1.4.6 不良反应发生情况

记录药物使用过程中的主要不良反应的发生情况,包括皮疹、骨髓抑制、高血压、胃肠道反应等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件数据处理,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,组内数据采用配对样本t检验,组间采用独立样本t检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组总有效率显著高于BEV组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较 [n(%)]

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | 总有效率 |
|------------|----|----|----|----|----|-----------|
| BEV组 | 60 | 0 | 26 | 22 | 12 | 48(80.00) |
| 联合组 | 60 | 0 | 32 | 25 | 3 | 57(95.00) |
| χ^2 值 | | | | | | 6.171 |
| P值 | | | | | | 0.013 |

2.2 两组细胞因子水平比较

治疗前,两组细胞因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组VEGF、bFGF水平较治疗前显著降低,且联合组低于BEV组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | VEGF(ng/L) | | bFGF(ng/L) | |
|------|----|--------------|---------------------------|------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| BEV组 | 60 | 501.86±52.35 | 330.25±35.20 ^a | 30.08±4.12 | 20.80±2.60 ^a |
| 联合组 | 60 | 502.10±56.80 | 268.97±30.78 ^a | 29.87±3.90 | 15.64±2.10 ^a |
| t值 | | 0.024 | 10.151 | 0.287 | 11.959 |
| P值 | | 0.981 | <0.001 | 0.775 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组肿瘤标志物比较

治疗前,两组肿瘤标志物水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组CA125、CA153和CEA水平显著降低,且联合组显著低于BEV组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组免疫功能指标比较

治疗前,两组免疫功能比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著提高,且联合组显著高于BEV组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组生存时间和生活质量评分比较

联合组OS、PFS和QOL评分显著高于BEV组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

2.6 两组不良反应发生情况比较

治疗后,联合组不良反应(皮疹、骨髓抑制、高血压、胃肠道反应)发生率为13.33%,BEV组为25.00%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表7。

表4 两组治疗前后肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CA125(U/mL) | | CA153(U/L) | | CEA(ng/mL) | |
|------|----|-------------|-------------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| BEV组 | 60 | 80.26±9.10 | 62.35±7.12 ^a | 159.82±20.08 | 121.36±18.20 ^a | 180.54±20.64 | 100.68±15.42 ^a |
| 联合组 | 60 | 80.32±9.20 | 45.80±5.60 ^a | 160.35±20.24 | 90.54±10.89 ^a | 179.65±21.32 | 82.76±10.10 ^a |
| t值 | | 0.036 | 14.152 | 0.144 | 11.256 | 0.232 | 7.530 |
| P值 | | 0.971 | <0.001 | 0.886 | <0.001 | 0.817 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CD3 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | |
|------|----|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| BEV组 | 60 | 50.65±6.14 | 52.70±6.13 ^a | 35.82±4.68 | 40.21±5.16 ^a | 1.30±0.20 | 1.58±0.23 ^a |
| 联合组 | 60 | 50.45±6.02 | 56.80±6.60 ^a | 36.15±4.72 | 45.38±5.24 ^a | 1.29±0.18 | 1.96±0.25 ^a |
| t值 | | 0.180 | 3.526 | 0.385 | 5.445 | 0.288 | 8.665 |
| P值 | | 0.857 | <0.001 | 0.701 | <0.001 | 0.774 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表6 两组生存时间和生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | OS(月) | PFS(月) | QOL评分(分) |
|------|----|------------|------------|------------|
| BEV组 | 60 | 30.90±3.20 | 16.30±2.10 | 70.96±5.20 |
| 联合组 | 60 | 35.84±3.76 | 20.97±2.80 | 87.60±6.10 |
| t值 | | 7.750 | 10.335 | 15.114 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表7 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

| 组别 | n | 皮疹 | 骨髓抑制 | 高血压 | 胃肠道反应 | 发生率 |
|------------------|----|----|------|-----|-------|-----------|
| BEV组 | 60 | 3 | 4 | 3 | 5 | 15(25.00) |
| 联合组 | 60 | 2 | 3 | 1 | 2 | 8(13.33) |
| χ ² 值 | | | | | | 2.636 |
| P值 | | | | | | 0.104 |

3 讨论

根据美国癌症协会的数据^[10],到2040年,全球癌症负担将达到2840万例。BC是全球女性中最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率极高,转移性BC的五年生存率不足30%^[11]。BC的治疗方法主要有手术、放化疗、免疫治疗,但晚期患者治疗效果不佳且预后较差,生存期依然较短。因此,寻找有效的治疗方案具有重要的临床意义。

近年来,抗血管生成的靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物被广泛用于临床。BEV可通过与VEGF-A亚型结合,抑制促进新血管形成的VEGF信号通路的激活,通过抑制VEGF活性阻断血管的分化,从而抑制血管生成。研究发现^[12],BEV联合化疗临床效果确切,未增加药物不良反应发生率。贝伐单抗联合化疗作为一线治疗可显著延长转移性BC患者的无进展生存期^[13]。长春瑞滨常用于晚期BC和晚期非小细胞肺癌治疗,它通过与微管蛋白相结合的方式抑制肿瘤细胞的有丝分裂,抑制肿瘤细胞生长,从而发挥抗肿瘤作用。Huang等^[14]研究发现,长春瑞滨治疗转移性BC疗效相当,且安全性相似。

本研究结果显示,联合组总有效率为95.00%,显著高于BEV组的80.00%,说明BEV联合长春瑞滨治疗晚期BC效果显著。分析原因可能是:长春瑞滨能与微管蛋白结合,阻碍肿瘤细胞有丝分裂

过程,起到抗肿瘤的目的。BEV选择性地与VEGF结合,阻断肿瘤血管的形成,控制肿瘤细胞生长。两种药物协同增效共同作用起抗肿瘤的作用。本研究发现,联合组VEGF、bFGF水平低于BEV组,说明BEV联合长春瑞滨治疗晚期BC能够抑制肿瘤细胞生长因子。CA125、CA153和CEA是临床上常见的BC肿瘤标志物,其水平可反映BC的特征和肿瘤负荷。本研究中,联合组肿瘤标志物水平显著低于BEV组,说明BEV联合长春瑞滨治疗晚期BC可以降低患者的肿瘤标志物水平。分析原因可能是:BEV能与游离的VEGF结合,抑制肿瘤新生血管的生成,从而降低肿瘤标志物水平。长春瑞滨通过阻断细胞生长因子,控制癌细胞生长^[15]。T淋巴细胞介导特异性免疫应答反应在机体免疫中具有重要作用。本研究发现,联合组免疫功能水平显著高于BEV组,说明BEV联合长春瑞滨治疗晚期BC可以改善患者的免疫功能。推测原因可能是,BEV联合长春瑞滨通过调控VEGF介导的免疫抑制作用,促进T细胞活化,增强抗肿瘤免疫反应。本研究中,联合组的OS、PFS和QOL评分高于BEV组,说明采用BEV联合长春瑞滨治疗可以提高BC患者的生存时间和生活质量。本研究结果显示,BEV组和联合组的不良反应发生率无显著差异,表明BEV联合长春瑞滨具有较高的安全性。

综上所述,应用BEV联合长春瑞滨治疗可以提高BC患者临床疗效,抑制肿瘤细胞生长因子,降低肿瘤标志物水平,提高免疫能力、生存时间和生活质量,具有较高安全性。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment[J]. Am Fam Physician, 2021, 104(2):171-178.

(下转第910页)

血清 Ficolin-2 和 *circANKRD36* 水平联合 SNAPPE- II 评分对新生儿急性呼吸窘迫综合征病情和预后的评估价值

刘丛会 康会玲*

[摘要] 目的 探讨血清纤维胶凝蛋白 2(Ficolin-2)和环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36(*circANKRD36*)水平联合新生儿急性生理学评分围产期补充 II (SNAPPE- II)评分对新生儿急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)病情和预后的评估价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月石家庄市妇幼保健院 ARDS 患儿 (126 例, ARDS 组)以及同期未发生 ARDS 新生儿 (73 例, 对照组)作为研究对象。根据氧合指数 (OI)将 ARDS 患儿分为轻度组、中度组、重度组。随访患儿预后状况,并分为预后良好组和预后不良组。比较各组血清 Ficolin-2、*circANKRD36* 水平及 SNAPPE- II 评分。采用多因素 Logistic 回归分析影响 ARDS 患儿预后的因素,通过受试者工作特征 (ROC)曲线分析各参数预测预后不良的价值。结果 与对照组相比,ARDS 组血清 *circANKRD36* 水平、SNAPPE- II 评分均增高, Ficolin-2 水平降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且随着 ARDS 病情加重,血清 *circANKRD36* 水平、SNAPPE- II 评分呈升高趋势,血清 Ficolin-2 水平呈降低趋势,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 Ficolin-2 水平降低、*circANKRD36* 水平以及 SNAPPE- II 评分升高是 ARDS 患儿死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。血清 Ficolin-2、*circANKRD36* 联合 SNAPPE- II 评分联合预测 ARDS 患儿预后不良的曲线下面积 (AUC)为 0.908,敏感度为 80.49%,特异度为 89.41%。结论 ARDS 患儿血清 Ficolin-2 水平降低, *circANKRD36* 表达及 SNAPPE- II 评分升高,三者联合检测有助于评估 ARDS 预后价值。

[关键词] 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿; 纤维胶凝蛋白 2; 环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36; 新生儿急性生理学评分围产期补充 II; 病情分级

The value of serum ficolin-2 and *circANKRD36* levels combined with SNAPPE-II score in evaluating the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome

LIU Conghui, KANG Huiling*

(Department of Neonatology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of serum fibronectin 2 (ficolin-2) and circular RNA ankyrin repeat domain 36 (*circANKRD36*) levels combined with score of neonatal acute physiology score perinatal supplement II (SNAPPE- II) in evaluating the severity and prognosis of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Children with ARDS (126 cases, ARDS group) and newborns without ARDS (73 cases, control group) at Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital were selected as the research subjects. ARDS patients were classified into three groups based on their oxygenation index (OI): mild, moderate, and severe. The children's prognosis was followed up and separated into two groups: the good prognosis group and the poor prognosis group. SNAPPE- II scores, *circANKRD36* and serum ficolin-2 levels were compared between the groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the factors affecting the prognosis of kids with ARDS. The value of each parameter in predicting poor prognosis was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Compared to the control group, the serum *circANKRD36*

基金项目:张家口市重点研发计划项目(1921085D)

作者单位:石家庄市妇幼保健院新生儿科,河北,石家庄 050000

*通信作者:康会玲, E-mail: 18731160903@163.com

level and SNAPPE- II score in the ARDS group increased, while the ficolin-2 level was decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). With the aggravation of ARDS, serum *circANKRD36* level and SNAPPE- II score showed an increasing trend, while the serum ficolin-2 level showed a decreasing trend, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Increased serum *circANKRD36* level, elevated SNAPPE-II scores, and decreased serum ficolin-2 level were identified as risk factors for mortality in children with ARDS ($P<0.05$). To predict a poor prognosis in children with ARDS, the area under the curve (AUC) of combined serum ficolin-2, *circANKRD36*, and SNAPPE- II score was 0.908, with a sensitivity of 80.49% and a specificity of 89.41%. **Conclusion** The level of serum ficolin-2 decreased, while the expression of *circANKRD36* and the score of SNAPPE- II increased in children with ARDS. The combined detection of these three markers is valuable for evaluating the prognosis of ARDS.

[KEY WORDS] Acute respiratory distress syndrome; newborn; Fibronectin 2; Circular RNA ankyrin repeat domain 36; Neonatal Acute Physiology Score Perinatal Supplement II; Disease classification

急性呼吸窘迫综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 是新生儿重症监护病房最常见的呼吸系统疾病之一。由于新生儿呼吸系统发育不成熟,多种病因如早产、感染、窒息等均可诱发 ARDS,严重威胁新生儿的生命健康^[1]。准确评估 ARDS 患儿的病情严重程度及预后,对制定合理的治疗方案、改善患儿预后至关重要。血清纤维胶凝蛋白 2 (Ficolin-2) 是一种参与机体天然免疫的模式识别分子,在维持机体免疫平衡和抵御病原体感染方面发挥重要作用。已有研究表明^[2],脐血血清 Ficolin-2 水平与 ARDS 严重程度相关。环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36 (*circRNA Ankyrin Repeat Domain 36*, *circANKRD36*) 是一类新型非编码 RNA。近年来研究发现其在骨关节炎中,可通过调节软骨细胞增殖、凋亡,参与该疾病生理和病理过程^[3]。新生儿急性生理学评分围产期补充 II (Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension, Version II, SNAPPE- II) 评分是目前国际上应用最广泛的疾病危重度评分系统之一。Fontenele 等^[4]研究结果显示,SNAPPE- II 评分在新生儿危重症的病情严重程度及预后具有较好的预测价值。本研究通过观察上述三指标变化,探讨其与 ARDS 病情关系和预后价值,为临床早期诊断和治疗提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月在石家庄市妇幼保健院新生儿科收治的 126 例 ARDS 患儿作为 ARDS 组,包括 71 例男婴,55 例女婴;日龄 1~7 天,平均 (3.26±0.35) 天;出生体质量 2 400~4 000 g,平均 (3 058.62±246.70) g。纳入标准:①符合相关诊断标

准^[5],经检查确诊;②均接受 SNAPPE- II 评分评估;③患儿监护人知情同意,临床资料完整。排除标准:①入院 24 小时死亡;②血液系统疾病、自身免疫疾病者;③其他肺部疾病者;④先天性疾病;⑤家属不能配合相关治疗,依从性较差者。选取同期 73 名未发生 ARDS 新生儿作为对照组。对照组中 40 例男婴,33 例女婴;日龄 1~8 天,平均 (3.18±0.39) 天;出生体质量 2 600~4 200 g,平均 (3 029.80±250.11) g。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已获得石家庄市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 Ficolin-2、*circANKRD36* 水平检测

入院时抽取患儿静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm),取上层血清于 -80℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Ficolin-2 水平。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应检测血清 *circANKRD36* 水平,具体操作如下:提取血清总 RNA,逆转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行扩增。引物序列见表 1。扩增条件:98℃ 初始变性 2 min,98℃ 变性 10 s,30 个循环,56℃ 退火 10 s,72℃ 延伸 15 s,然后 72℃ 延伸 2 min。以 β -actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *circANKRD36* 的相对表达量。

表 1 扩增基因 *circANKRD36*、 β -actin 引物序列

| 基因 | 引物序列 (5'-3') |
|--------------------|--|
| <i>circANKRD36</i> | F: 5'-GTGAGTATCCGCTAGCAGCGC-3' R: 5'-CAGATCCAGCTAAGCGTAC-3' |
| β -actin | F: 5'-CCAAC-cGCGAGAAGATGA-3' R: 5'-CCAGAGCGGTACAGCGATAG-3' |

1.2.2 SNAPPE- II 评分评估

ARDS 组患儿均在入院 12 h 内完成 SNAPPE- II 评分评估^[6],评分范围 0~162 分,分值越高,病情越

严重。

1.2.3 ARDS 患儿病情严重程度及预后分组

根据氧合指数 (Oxygenation Index, OI) 判断病情严重程度, 判断标准^[7]: 轻度组 (4 mm Hg ≤ OI < 8 mm Hg, 49 例)、中度组 (8 mmHg ≤ OI < 16 mm Hg, 43 例)、重度组 (OI ≥ 16 mm Hg, 34 例)。根据 ARDS 组出院前预后情况将其分为预后良好组 (n=85) 和预后不良组 (n=41)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 ARDS 患儿不良预后的影响因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 ARDS 患儿不良预后的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS 组和对照组患儿血清 Ficolin-2、circANKRD36 水平及 SNAPPE- II 评分比较

与对照组相比, ARDS 组患儿血清 circANKRD36 水平、SNAPPE- II 评分均增高, Ficolin-2 水平降低, 差异有统计学意义 (*P* 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 ARDS 组和对照组患儿血清 Ficolin-2、circANKRD36 水平及 SNAPPE- II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | Ficolin-2 (μg/L) | circANKRD36 | SNAPPE- II (分) |
|------------|----------|------------------|-------------|----------------|
| 对照组 | 73 | 28.85 ± 5.16 | 0.94 ± 0.25 | 14.88 ± 2.56 |
| ARDS 组 | 126 | 15.13 ± 4.70 | 1.60 ± 0.47 | 21.31 ± 3.74 |
| <i>t</i> 值 | | 19.141 | 11.114 | 13.021 |
| <i>P</i> 值 | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

2.2 不同严重程度 ARDS 患儿血清 Ficolin-2、circANKRD36 水平及 SNAPPE- II 评分比较

随着 ARDS 病情加重, 血清 circANKRD36 水平、SNAPPE- II 评分呈升高趋势, 血清 Ficolin-2 水平则呈降低趋势, 差异有统计学意义 (*P* 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 不同严重程度 ARDS 患儿血清 Ficolin-2、circANKRD36 水平及 SNAPPE- II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | Ficolin-2 (μg/L) | circANKRD36 | SNAPPE- II (分) |
|------------|----------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 轻度组 | 49 | 17.18 ± 2.63 | 1.10 ± 0.37 | 19.78 ± 2.73 |
| 中度组 | 43 | 14.95 ± 2.56 ^a | 1.70 ± 0.49 ^a | 21.59 ± 3.15 ^a |
| 重度组 | 34 | 12.40 ± 2.09 ^{ab} | 2.19 ± 0.62 ^{ab} | 23.16 ± 4.66 ^{ab} |
| <i>F</i> 值 | | 26.936 | 51.386 | 9.669 |
| <i>P</i> 值 | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

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

2.3 影响 ARDS 患儿预后的单因素分析

与预后良好组比较, 预后不良组患儿血清 circANKRD36 水平、SNAPPE- II 评分均升高, Ficolin-2 水平均降低, 差异有统计学意义 (*P* 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 影响 ARDS 患儿预后的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

| 项目 | 预后不良组 (n=41) | 预后良好组 (n=85) | <i>t</i> / χ^2 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------|
| 日龄 (d) | 3.13 ± 0.69 | 3.32 ± 0.68 | 1.463 | 0.146 |
| 胎龄 (周) | 35.95 ± 2.23 | 36.41 ± 2.30 | 1.062 | 0.290 |
| 性别 (例) | | | | |
| 男 | 26 (63.41) | 45 (52.94) | 1.234 | 0.267 |
| 女 | 15 (36.59) | 40 (47.06) | | |
| 体质量 (g) | 3 048.77 ± 271.10 | 3 063.37 ± 269.56 | 0.284 | 0.777 |
| 分娩方式 (例) | | | | |
| 剖宫产 | 19 (46.34) | 45 (52.94) | 0.482 | 0.486 |
| 阴道分娩 | 22 (53.66) | 40 (47.06) | | |
| 母亲年龄 (岁) | 30.52 ± 5.62 | 29.40 ± 4.91 | 1.144 | 0.255 |
| 血红蛋白 (g/L) | 162.27 ± 21.30 | 170.87 ± 31.19 | 1.594 | 0.114 |
| PaO ₂ (mmHg) | 72.36 ± 11.84 | 74.35 ± 10.95 | 0.931 | 0.354 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 52.82 ± 6.30 | 53.74 ± 7.15 | 0.703 | 0.484 |
| 住院时间 (d) | | | | |
| ≥ 14 | 15 (36.59) | 26 (30.59) | 0.453 | 0.501 |
| < 14 | 26 (63.41) | 59 (69.41) | | |
| 机械通气时间 (d) | | | | |
| ≥ 7 | 23 (56.10) | 34 (40.00) | 2.893 | 0.089 |
| < 7 | 18 (43.90) | 51 (60.00) | | |
| Ficolin-2 (μg/L) | 12.39 ± 3.55 | 16.45 ± 3.84 | 5.696 | < 0.001 |
| circANKRD36 | 1.88 ± 0.45 | 1.46 ± 0.39 | 5.383 | < 0.001 |
| SNAPPE- II (分) | 25.10 ± 6.57 | 19.48 ± 4.30 | 5.747 | < 0.001 |

2.4 影响 ARDS 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

结果显示, 血清 circANKRD36 高表达、高 SNAPPE- II 评分及低 Ficolin-2 水平是影响 ARDS 患儿不良预后的危险因素 (*P* 均 < 0.05)。见表 5。

表 5 影响 ARDS 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

| 指标 | β 值 | <i>S.E.</i> 值 | Wald χ^2 值 | OR 值 | 95% CI | <i>P</i> 值 |
|-------------|-----------|---------------|-----------------|--------|---------------|------------|
| Ficolin-2 | -0.317 | 0.079 | 15.996 | 0.728 | 0.624-0.851 | < 0.001 |
| circANKRD36 | 3.137 | 0.811 | 14.980 | 23.038 | 4.704-112.818 | < 0.001 |
| SNAPPE- II | 0.214 | 0.055 | 15.352 | 1.239 | 1.113-1.379 | < 0.001 |

2.5 血清 Ficolin-2、circANKRD36 水平及 SNAPPE- II 评分预测 ARDS 患儿预后的价值分析

血清 Ficolin-2、circANKRD36 联合 SNAPPE- II 评分预测 ARDS 患儿预后不良的曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC) 为 0.908, 敏感度为 80.49%, 特异度为 89.41% (*P* 均 < 0.05), 均优于单一指标预测效能。见表 6、图 1。

表6 血清 Ficolin-2、*circANKRD36* 水平及 SNAPPE- II 评分预测 ARDS 患儿预后的价值分析

| 指标 | AUC | 截断值 | 约登指数 | 95% CI | 敏感性(%) | 特异性(%) | P 值 |
|--------------------|-------|--------|-------|-------------|--------|--------|--------|
| Ficolin-2 | 0.787 | 13.805 | 0.556 | 0.702~0.872 | 75.61 | 80.00 | <0.001 |
| <i>circANKRD36</i> | 0.745 | 1.635 | 0.365 | 0.654~0.835 | 68.29 | 68.24 | <0.001 |
| SNAPPE- II | 0.770 | 23.340 | 0.507 | 0.669~0.870 | 70.73 | 80.00 | <0.001 |
| 联合预测 | 0.908 | | 0.699 | 0.866~0.963 | 80.49 | 89.41 | <0.001 |

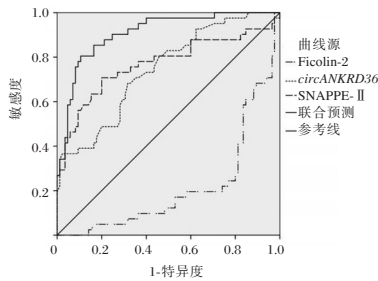


图1 ROC 曲线

3 讨论

CT和X线是新生儿ARDS常规诊断方法,但由于新生儿身体各方面发育尚未成熟,这些检查方法在评估病情进展和预后时,存在辐射风险和不易反复检查等局限性。因此,寻找新的生物标志物来评估疾病的严重程度及预后,对降低ARDS患儿病死率具有重要意义。

本研究结果显示,与对照组相比,ARDS组患儿血清 Ficolin-2 水平降低,且随着 ARDS 病情的加重,其水平呈降低趋势,提示血清 Ficolin-2 与 ARDS 的发生和发展密切相关。Ficolin-2 能与补体受体互相作用,并可能参与晚期凋亡/坏死细胞的清除。此外,在炎症反应中,Ficolin-2 与细菌、病毒等病原体结合后,能够通过凝集素途径及补体激活经典途径之间的交互作用,增强血清的抗菌活性^[8]。在 ARDS 患儿中,Ficolin-2 水平的降低减少了补体激活,导致病原体清除能力下降,使患儿更易受到感染,从而影响患儿预后^[9]。刘首宏的研究结果也表明^[10],冠心病患者血清 Ficolin-2 水平降低,且与冠状动脉狭窄程度密切相关,对冠心病患者预后具有较好的预测价值。

本研究结果发现,ARDS组 *circANKRD36* 水平升高,且随着 ARDS 病情加重,其表达呈升高趋势,提示 *circANKRD36* 高表达可能与 ARDS 患儿病情进展及预后相关。已有研究表明^[11],*circANKRD36* 在细胞增殖、分化、凋亡等过程中发挥着重要的调控作用。在 ARDS 患儿中,*circANKRD36* 水平的升高可能通过增强细胞活力和迁移,加剧巨噬细胞分泌促炎因子,进而影响病情的严重程度和

预后。Lin 等^[12]研究显示,脓毒症诱导的 ARDS 患者中血清 *circANKRD36* 表达显著升高,而降低 *circANKRD36* 表达可抑制细胞活力和迁移,并减弱脂多糖诱导的炎症反应。梅凯等^[13]研究结果表明,肺损伤患者血清 *circANKRD36* 水平高于单纯脓症患者,且死亡组血清 *circANKRD36* 水平高于存活组,血清 *circANKRD36* 可作为急性肺损伤预后评估的生物标志物。上述研究报道也进一步佐证了 *circANKRD36* 在评估患儿病情和预后方面的应用价值。

本研究结果显示,与对照组相比,ARDS组患儿的 SNAPPE- II 评分升高,且随着 ARDS 病情加重,评分呈升高趋势,这与临床实际情况相符^[14]。SNAPPE- II 评分能够综合反映患儿的生理状态,评分越高,说明患儿的病情越严重,预后越差。古裕鸟等^[15]研究也显示,ARDS 患儿死亡组 SNAPPE- II 评分高于生存组,重度组 SNAPPE- II 评分及病死率均高于轻度组,这表明 SNAPPE- II 评分在 ARDS 预后判断中具有较高的临床价值。

多因素 Logistic 回归分析结果表明,血清 *circANKRD36* 高表达、高 SNAPPE- II 评分及低 Ficolin-2 水平是影响 ARDS 患儿不良预后的危险因素,进一步证实了三指标与 ARDS 患儿预后的密切关系。通过绘制 ROC 曲线进一步分析各参数对 ARDS 患儿预后的影响,结果显示,三者联合检测预测 ARDS 患儿预后不良的 AUC 高达 0.908,说明联合检测能够更准确地评估 ARDS 患儿的预后。

综上所述,ARDS 患儿血清 Ficolin-2 水平降低、*circANKRD36* 表达及 SNAPPE- II 评分升高,与 ARDS 病情相关,联合检测有助于评估 ARDS 预后价值。

参考文献

- [1] Liu L, Wang Y, Zhang Y, et al. Comparison of the Montreux definition with the Berlin definition for neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(4): 1673-1684.
- [2] Gajek G, Świerko AS, Jarych D, et al. Association of low ficolin-2 concentration in cord serum with respiratory distress

- syndrome in preterm newborns [J]. *Front Immunol*, 2023, 14 (5):1107-1113.
- [3] Zhou JL, Deng S, Fang HS, et al. Circular RNA circANKRD36 regulates Casz1 by targeting miR-599 to prevent osteoarthritis chondrocyte apoptosis and inflammation. [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 25(1):120-131.
- [4] Fontenele MMFT, Silva CF, Leite ÁJM, et al. SNAPPE II: Analysis of accuracy and determination of the cutoff point as a death predictor in a Brazilian neonatal intensive care unit [J]. *Rev Paul Pediatr*, 2020, 16(12):e2019029.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学(第5版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:895-899.
- [6] Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, et al. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores [J]. *J Pediatr*, 2001, 138(1):92-100.
- [7] 中国医师协会新生儿科医师分会.“新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19):1456-1458.
- [8] Jarlhelt I, Pilely K, Clausen JB, et al. Circulating Ficolin-2 and Ficolin-3 Form Heterocomplexes [J]. *J Immunol*, 2020, 204(7):1919-1928.
- [9] 刘頔,卢秀丽,王亚娟,等.急性呼吸窘迫综合征新生儿血清Ang-1、Ficolin-2水平变化及其对病情严重程度的预测价值[J]. *山东医药*, 2023, 63(29):80-83.
- [10] 刘首宏,张永全,王俏.纤维胶凝蛋白与冠状动脉狭窄程度相关性及其对预后的影响[J]. *天津医药*, 2023, 51(7):776-780.
- [11] 姚俊芳,闫媛媛,姜君鸽,等.肺部超声联合血清环状RNA锚蛋白重复结构域36评估新生儿急性呼吸窘迫综合征治疗效果和严重程度的价值[J]. *安徽医药*, 2024, 28(6):1139-1144.
- [12] Lin Q, Liang Q, Qin C, et al. CircANKRD36 Knockdown Suppressed Cell Viability and Migration of LPS-Stimulated RAW264.7 Cells by Sponging MiR-330 [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):2044-2053.
- [13] 梅凯,唐兰,于佳,等.脓毒症急性肺损伤患者血清CircAKRD36表达与炎症因子水平及预后相关[J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(5):412-417.
- [14] 王梦莹,贺红岩,李美娇,等.血清ATX、HO-1联合SNAPPE-II评分对新生儿急性呼吸窘迫综合征病情和预后的评估价值[J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29(6):872-877.
- [15] 古裕鸟,霍开明,庄秀娟,等.血清miR-200c-3p表达水平对判断新生儿呼吸窘迫综合征严重程度和预后的价值[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(4):250-254.

(上接第901页)

- [13] Zhu YH, Li JB, Wu RY, et al. Clinical significance and function of *RDH16* as a tumor-suppressing gene in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(1):110-120.
- [14] Ding L, Ning S, Hu W, et al. Distinctive Metabolism-Associated Gene Clusters That Are Also Prognostic in Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:6595989.
- [15] Zhao J, Luo Z, Fu R, Zhou J, et al. Disulfidoptosis-related signatures for prognostic and immunotherapy reactivity evaluation in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1):571.
- [16] Le L, Qipeng W, Chunmeng M, et al. 5-Azacytidine promotes HCC cell metastasis by up-regulating *RDH16* expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950:175736.

(上接第905页)

- [3] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avasatin) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86:102017.
- [4] 杜林娟,刘霜,李明,等.贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期乳腺癌疗效及安全性的Meta分析[J]. *肿瘤*, 2021, 41(3):197-205.
- [5] 韩艳艳,是蕾,杨姗姗.曲妥珠单抗联合长春瑞滨治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效及对生存情况的影响[J]. *癌症进展*, 2022, 20(12):1275-1277+1281.
- [6] 鲁亮,刘爱华,张汉群,等.贝伐珠单抗联合长春瑞滨二线治疗复发转移性宫颈癌患者的近期疗效[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(3):451-454.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040.
- [8] K.S.Winter, F.O. Hofmann, K.M. Thierfelder, 等.基于实体瘤疗效评价标准1.1版(RECIST1.1)中的体积阈值:肝转移瘤治疗效果评估[J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(1):121.
- [9] 常悦.疏肝健脾法对乳腺癌术后化疗患者(肝郁脾虚型)生活质量影响的临床研究[D].天津中医药大学, 2021.
- [10] Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1):13-26.
- [11] Bashar MDA, Begam N. Breast cancer surpasses lung cancer as the most commonly diagnosed cancer worldwide [J]. *Indian J Cancer*, 2022, 59(3):438-439.
- [12] 陈秋芸,王磊.贝伐珠单抗注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(19):2266-2268.
- [13] Li Z, Guo F, Han Y, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab in Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Oncol Res Treat*, 2022, 45(10):608-617.
- [14] Huang L, Wang X, Zhou L, et al. Oral vinorelbine versus intravenous vinorelbine, in combination with epirubicin as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic breast cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1):205-215.
- [15] 梁平,王玉栋,白靖,等.贝伐珠单抗联合紫杉醇用于HER-2阴性转移性乳腺癌一线治疗的药物经济学评价[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(1):82-86.

小柴胡汤对老年孤立性肺小结节患者的治疗效果及对免疫因子的影响

李琦¹ 庞志勇^{2*} 李勇³ 孙琨鹏⁴ 袁琳⁵

【摘要】目的 探究小柴胡汤对老年孤立性肺小结节(SSPN)患者的治疗效果及对免疫因子的影响作用。**方法** 选择2020年3月至2023年3月郑州市管城中医院呼吸内科收治的80例老年SSPN患者作为研究对象,采用双盲法将其分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$),对照组给予安慰剂治疗,观察组给予小柴胡汤进行治疗。比较两组疗效、肺结节直径、肺通气功能、肺弥散功能指标水平、免疫因子指标水平。**结果** 观察组治疗后总有效率显著高于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组肺结节直径显著低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组最大自主通气量占预计值百分比(MVV%pred)、最大呼气中段流量(MMF)显著高于对照组,气道阻力占预计值的百分比(Raw%pred)显著低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组一氧化碳弥散量(DLCO)和一氧化碳弥散量(KCO)均明显低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM明显高于对照组,CD8⁺则明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 小柴胡汤对老年SSPN具有较好的治疗效果,能显著缩小肺结节,改善肺功能,提高免疫功能,具有较高的临床应用和推广价值。

【关键词】 小柴胡汤;孤立性肺小结节;老年患者;免疫因子

Effect of Xiaochaihu Decoction on elderly patients with isolated pulmonary nodules and its influence on immune factors

LI Qi¹, PANG Zhiyong^{2*}, Li Yong³, SUN Kunpeng⁴, YUAN Lin⁵

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, 3. Department of Oncology, 4. Department of Emergency, Zhengzhou Guancheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450016; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Henan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450004; 5. Department of Internal Medicine, Veteran Cadres Rehabilitation Hospital of Henan Province, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the therapeutic effect of Xiao Chaihu Tang on elderly patients with isolated small pulmonary nodules (SSPN) and its effect on immune factors. **Methods** 80 cases of elderly SSPN patients admitted to the Department of Respiratory Medicine of Zhengzhou Guancheng Central Hospital from March 2020 to March 2023 were selected as the study subjects. They were divided into the control group ($n=40$) and the observation group ($n=40$) using the double-blind method. The control group received placebo treatment, while the observation group received Xiao Chaihu Tang for treatment. The efficacy, lung nodule diameter, lung ventilation function, lung diffusion function index level, and immune factor index level were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group after treatment was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the diameter of pulmonary nodules in

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY3017);郑州市中医药骨干人才培养项目(2023-25)

作者单位:1.郑州市管城中医院中医内科,河南,郑州 450016

2.河南省中西医结合医院中医内科,河南,郑州 450004

3.郑州市管城中医院肿瘤科,河南,郑州 450016

4.郑州市管城中医院急诊科,河南,郑州 450016

5.河南省老干部康复医院内科,河南,郑州 450000

*通信作者:庞志勇, E-mail: zangs57@163.com

the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the percentage of maximum spontaneous ventilation volume to the expected value (MVV% pred) and maximum mid expiratory flow rate (MMF) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Conversely, the percentage of airway resistance to the expected value (Raw% pred) was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) and diffusion capacity of carbon monoxide (KCO) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the CD4+, CD4+/CD8+, IgG, IgA, and IgM levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while CD8+ levels were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Xiaochaihu decoction has a superior therapeutic effect on elderly patients with SSPN. It can significantly reduce lung nodules, improve lung function, enhance immune function, and has high clinical applicability and promotional value.

[KEY WORDS] Xiaobupleurum decoction; Solitary pulmonary nodules; Elderly patients; Immune factors

孤立性肺小结节 (small solitary pulmonary nodule, SSPN) 指直径小于 3 厘米、边界清晰且形态规则的圆形或近似圆形的肺部病变^[1]。由于老年患者身体机能下降及基础疾病的影响,及时有效的治疗显得尤为重要。目前临床多采用外科手术治疗 SSPN,但对老年患者而言风险较高,因此药物保守治疗成为一种重要的替代方案^[2]。中医认为^[3],肺结节的发生与体内环境紊乱有关,建议早期进行中药干预以降低恶变风险。小柴胡汤源自《伤寒杂病论》,主要由柴胡、黄芩等组成,具有调和气机、解郁行气的作用,广泛应用于提升免疫功能^[4]。本研究将探讨小柴胡汤对老年 SSPN 患者的疗效及其对免疫因子的影响,以期为临床提供新的治疗思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 3 月至 2023 年 3 月郑州市管城中医院呼吸内科收治的 80 例老年 SSPN 患者,采用随机双盲法分为对照组和观察组各 40 例。对照组:男 21 例,女 19 例;年龄 65~80 岁,平均(70.26±3.87)岁;病程 1~5 年,平均(2.82±0.71)年;结节直径 5~10 mm,平均(6.92±1.23)mm。观察组:男 22 例,女 18 例;年龄 65~79 岁,平均(71.34±4.16)岁;病程 1~4 年,平均(2.89±0.63)年;结节直径 5~10 mm,平均(7.46±1.07)mm。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①符合 SSPN 西医^[5]及中医^[6]诊断标准;②无相关药物过敏史;③依从性好,坚持服用小柴胡汤 3 个月;④签署知情同意书且符合《赫尔辛基宣言》

伦理审查标准;⑤临床资料完整。排除标准:①患有恶性肿瘤;②存在自身免疫疾病或免疫缺陷病;③肝肾功能异常;④慢性呼吸系统疾病;⑤精神异常无法正常交流。

1.2 方法

对照组使用生理盐水加天然色素制备的安慰剂,气味与中药汤剂相似,每日 1 剂,分早晚服用。观察组给予小柴胡汤(北柴胡 24 g,人参、浙贝母各 10 g,黄芩、清半夏、生姜、大枣及炙甘草各 9 g)。将药材加水 500 mL 浸泡 30 min,大火煮沸后转小火煎 30 min,滤出药汁,重复一次,合并药汁,每日 1 剂,分早晚服用。两组均持续治疗 3 个月。

1.3 诊断标准

1.3.1 西医诊断标准

根据 2017 Fleischner 指南^[5],肺结节指直径 ≤3 cm 的局灶性、类圆形、密度增高阴影,可孤立或多发,不伴肺不张、淋巴肿大或胸腔积液。

1.3.2 中医诊断标准

肝气瘀滞证诊断依据《中医病证诊断疗效标准》^[6],主症:善太息、胸闷胁胀等。次症:脘痞、暖气频作及妇女乳房胀痛。舌象见薄苔,脉象弦。确诊需主症一项与次症任意一项加上舌脉表现相符。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效

评估观察治疗后的总有效率^[7-8],显效:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 ≥95%;有效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 ≥70% 且 <95%;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚

或加重,证候积分减少<30%。总有效率=[(显效+有效例数)/总例数]×100%。

1.4.2 肺结节直径

使用GE Brightshaped 16排双源螺旋CT扫描仪,患者仰卧闭气进行胸部CT检查,记录两组肺结节直径。

1.4.3 肺通气功能指标水平

采用德国Jaeger公司肺功能仪(Masterscreen-PFT)肺功能仪对两组肺通气功能指标最大自主通气量占预计值百分比(Maximum Voluntary Ventilation percentage of predicted, MVV%pred)、气道阻力占预计值的百分比(Airway Resistance percentage of predicted, Raw%pred)、最大呼气中段流量(Maximal Mid-Expiratory Flow, MMF)指标水平进行检测。

1.4.4 肺弥散功能指标水平

使用德国耶格Jaeger-MasterScreen-PFT仪器对两组的一氧化碳弥散量(Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide, DLCO)和单位肺泡容积的一氧化碳弥散量(Carbon Monoxide Transfer Coefficient, KCO)进行检测,结果以实测值占预计值的百分比(%)进行表示。

1.4.5 免疫因子指标水平

清晨于患者空腹状态下采集其外周静脉血5 mL,采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G、IgA、IgM的水平,采用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群,包括CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞,并进一步计算CD4⁺/CD8⁺比值。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,计数资料用[n(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组治疗后总有效率显著高于对照组(P<0.05)。见表1。

表1 两组疗效比较 [n(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------|----|----|----|----|-----------|
| 观察组 | 40 | 20 | 19 | 1 | 39(97.50) |
| 对照组 | 40 | 11 | 21 | 8 | 32(80.00) |
| χ^2 值 | | | | | 4.507 |
| P值 | | | | | 0.034 |

2.2 两组肺结节直径情况比较

治疗后,两组肺结节直径均降低,且观察组明显低于对照组(P<0.05)。见表2。

表2 两组肺结节直径情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 肺结节直径(mm) | |
|-----|----|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 40 | 7.12±1.07 | 5.76±1.24 ^a |
| 对照组 | 40 | 6.92±1.23 | 6.37±1.18 ^a |
| t值 | | 0.737 | 4.101 |
| P值 | | 0.463 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.3 两组肺通气功能指标水平比较

治疗后,观察组MVV%pred和MMF显著高于对照组,Raw%pred低于对照组(P<0.05)。见表3。

2.4 两组肺弥散功能指标水平比较

治疗后,观察组DLCO和KCO均明显低于对照组(P<0.05)。见表4。

表4 两组肺弥散功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 肺弥散功能(%) | |
|-----|----|------------|------------|
| | | DLCO | KCO |
| 观察组 | 40 | 80.65±4.32 | 75.17±5.32 |
| 对照组 | 40 | 92.21±6.14 | 88.26±4.47 |
| t值 | | 9.739 | 11.914 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

2.5 两组免疫因子指标水平比较

治疗后,观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgA、IgM水平均明显高于对照组,CD8⁺则低于对照组(P<0.05)。见表5。

表3 两组肺通气功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MVV%pred(%) | | Raw%pred(%) | | MMF(LUs) | |
|-----|----|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 40 | 39.82±4.03 | 56.15±5.26 ^a | 120.76±8.64 | 78.59±7.05 ^a | 0.70±0.07 | 1.58±0.10 ^a |
| 对照组 | 40 | 39.96±4.06 | 50.39±5.14 ^a | 120.67±8.58 | 94.21±7.73 ^a | 0.71±0.06 | 1.12±0.14 ^a |
| t值 | | 0.155 | 4.953 | 0.047 | 9.443 | 0.686 | 16.910 |
| P值 | | 0.877 | <0.001 | 0.963 | <0.001 | 0.495 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表5 两组免疫因子指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CD4 ⁺ (%) | | CD8 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | | IgG(g/L) | | IgA(g/L) | | IgM(g/L) | |
|-----|----|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 40 | 38.24±6.95 | 45.12±5.07 ^a | 34.58±4.86 | 27.36±3.06 ^a | 1.01±0.10 | 1.52±0.15 ^a | 5.97±1.26 | 11.97±3.56 ^a | 0.65±0.29 | 2.01±0.46 ^a | 0.72±0.36 | 2.51±0.67 ^a |
| 对照组 | 40 | 38.11±6.05 | 39.83±4.47 ^a | 35.01±4.67 | 34.37±3.94 ^a | 1.02±0.12 | 1.11±0.14 ^a | 6.02±1.28 | 6.08±2.06 ^a | 0.64±0.26 | 0.73±0.39 ^a | 0.69±0.30 | 0.78±0.31 ^a |
| t值 | | 0.089 | 4.950 | 0.434 | 8.887 | 0.405 | 16.791 | 0.176 | 8.949 | 0.162 | 13.424 | 0.405 | 14.821 |
| P值 | | 0.929 | <0.001 | 0.688 | <0.001 | 0.687 | <0.001 | 0.861 | <0.001 | 0.871 | <0.001 | 0.687 | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

3 讨论

SSPN多发于肺外周,初期对肺结构和功能影响较小,易被忽视,导致错过最佳治疗时机^[9]。临床常通过手术切除来确定结节性质,但此方法不适用于老年患者。老年患者现多采用CT确诊并辅以药物治疗^[10]。中药汤剂因并发症少、适用范围广而备受青睐。中医将肺结节归类为“肺积”、“息贲”,认为其发病与正气不足、肺脾虚弱及六淫侵袭有关,治疗重在化痰逐瘀、补气健脾,以降低恶变风险^[11]。

本次研究发现,治疗后观察组疗效优于对照组,与常忠莲等^[12]的研究结论一致。分析原因:小柴胡汤的主要成分柴胡能够调和气机、舒展肝气;黄芩与半夏清热解毒,减少毒素聚积;人参、大枣益气滋阴、养血补肝,多药联用有助于正气祛邪,提高疗效。此外,观察组肺结节直径明显低于对照组。在肺功能方面,观察组MVV% pred和MMF指标水平上升明显且高于对照组,而Raw% pred水平下降明显且低于对照组。同时,DLCO和KCO的指标水平也低于对照组,提示小柴胡汤有效改善了肺功能。分析原因:小柴胡汤含炙甘草、大枣健脾益肺,与生姜联合顺气清火作用显著,柴胡增加血流量,改善微循环,并通过调节自主神经减轻呼吸困难症状^[13]。黄芩镇静抑制交感神经,降低呼吸频率,提高肺通气效率。小柴胡汤还可改善肺血流动力学,调节肺血管张力,减轻肺纤维化,提高肺弥散功能。免疫炎症因子的比较显示,观察组各项免疫因子指标均优于对照组,表明小柴胡汤提升了免疫功能。黄芩激活巨噬细胞和淋巴细胞,促进白介素-1分泌,进而活化T、B淋巴细胞并加快抗体生成。柴胡皂苷抑制NLRP3炎症体表达,减轻炎症反应,进一步增强免疫功能^[14]。田昆仑等^[15]的研究亦支持上述结果,证明本研究的可行性。

综上所述,小柴胡汤治疗老年SSPN具有较好的治疗效果,能显著缩小肺结节,改善肺功能,

增强免疫功能,具有较高的临床应用和推广价值。

参考文献

- [1] Senent-Valero M, Librero J, Pastor-Valero M. Solitary pulmonary nodule malignancy predictive models applicable to routine clinical practice: a systematic review[J]. Syst Rev, 2021, 10(1):308.
- [2] 王斌灿,林维凯,陈志斌. 补肺消结汤联合手术治疗孤立性肺小结节的效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(21):101-104.
- [3] 李梦乾,姜良铎,张晓梅,等. 肺结节中医药临床疗效评价体系探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10):1333-1337.
- [4] 李伟玲,周元满,卞坤鹏,等. 小柴胡汤方证及治疗皮肤病理论探析[J]. 中医研究, 2023, 36(1):18-22.
- [5] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017 [J]. Radiology, 2017, 84(1):228-243.
- [6] 尤焱南,周涛,赵霞. 《中医病证诊断疗效标准》修订中文文献研究法探析[J]. 中医药导报, 2019, 25(21):22-25.
- [7] 张海洪,杨阳,丛亚丽,等. 世界医学学会《赫尔辛基宣言》[J]. 医学与哲学, 2024, 45(21):15-17+23.
- [8] 杨永辉,李欣欣,郝孟辉,等. 孤立性肺结节的诊治分析[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(11):856-858.
- [9] 杨晓翠,张开晓,高楠. 孤立性肺结节患者血清β-Catenin、CYFRA21-1、NSE水平研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(12):2295-2298.
- [10] 薛云龙,王萌. 18F-FDG PET/CT代谢采集参数在老年孤立性肺腺癌和肺结节的诊断价值[J]. 老年医学与保健, 2024, 30(2):418-423.
- [11] Li Y, Zhang XY, He SL, et al. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2023, 48(17):4782-4788.
- [12] 常忠莲,韦薇. 小青龙合小柴胡汤加减治疗大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎临床疗效[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7):3824-3827.
- [13] 李强,张婷. 肺部感染的病原菌分布特征及白细胞介素-27基因多态性的研究[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(4):301-306.
- [14] 李峻,孟广松,陈明. 补中益气汤合小柴胡汤对肺小结节患者肺功能及免疫炎症指标的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(12):2083-2087.
- [15] 田昆仑,杨志华,苏娟,等. 小柴胡汤抗丙型肝炎病毒机制的实验研究[J]. 当代医学, 2021, 27(4):68-70.

血清 S100 β 、25(OH)D 水平与酒精依赖综合征患者认知功能的关系

张继涛¹ 王东娜^{2*} 袁红亮³ 王伟男¹ 李克松⁴

[摘要] **目的** 探讨血清中枢神经特异性蛋白(S100 β)、25-羟维生素 D[25(OH)D]水平与酒精依赖综合征(ADS)患者认知功能的关系。**方法** 根据简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分将2019年8月至2024年4月河北省第三荣军优抚医院收治的152例ADS患者分入认知正常组($n=105$)和认知障碍组($n=47$)。比较两组血清 S100 β 、25(OH)D水平;采用 Pearson 相关法探讨 ADS 患者血清 S100 β 、25(OH)D水平与 MMSE 评分的关系;采用受试者工作特性(ROC)曲线评价血清 S100 β 、25(OH)D对 ADS 患者认知功能的评估价值;采用多因素 Logistic 回归分析 ADS 患者认知功能的影响因素。**结果** 认知障碍组血清 S100 β 高于认知正常组,25(OH)D 低于认知正常组($P<0.05$)。ADS 患者血清 S100 β 与 MMSE 呈负相关,血清 25(OH)D 与 MMSE 呈正相关($P<0.05$)。血清 S100 β 、25(OH)D 及二者联合预测 ADS 患者认知功能的曲线下面积(AUC)分别为 0.867、0.754、0.905。有糖尿病史、饮酒年限长、S100 β 水平升高、25(OH)D 水平降低是 ADS 患者认知功能障碍的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 S100 β 水平升高、25(OH)D 水平降低与 ADS 患者认知功能障碍密切相关,二者可作为预测 ADS 患者认知功能的重要指标。

[关键词] 中枢神经特异性蛋白; 25-羟维生素 D; 酒精依赖综合征; 认知功能

Correlation between serum S100 β , 25(OH)D levels and cognitive function in cases with alcohol dependence syndrome

ZHANG Jitao¹, WANG Dongna^{2*}, YUAN Hongliang³, WANGN Weinan¹, LI Kesong⁴

(1. Department of Substance Dependence, 4. Department of General psychiatric, Hebei Province third military special care hospital, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Department of Clinical Laboratory, Hebei Qingyuan Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei, China, 071100; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing University of Chinese Medicine East Hospital Qinhuangdao Hospital/Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum levels of central nervous specific protein (S100 β), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and cognitive function in patients with alcohol dependence syndrome (ADS). **Methods** 152 ADS patients were admitted to the Third Rongjun Special Care Hospital in Hebei Province from August 2019 to April 2024. They were divided into a group with normal cognitive function ($n=105$) and a group with cognitive impairment ($n=47$) based on their Mini Mental State Examination (MMSE) scores. The study aimed to compare the levels of serum S100 β and 25(OH)D between the two groups, explore the relationship between serum S100 β , 25(OH)D levels and MMSE scores using the Pearson correlation method, evaluate the utility of serum S100 β and 25(OH)D in assessing cognitive function in ADS patients through receiver operating characteristic (ROC) curves, and investigate the influencing factors of cognitive function in ADS patients using multiple logistic regression analysis. **Results** The serum S100 β level in the cognitive impairment group was higher than that in the cognitive normal group, and the 25(OH)D

基金项目:河北省重点研发计划项目(18277795D)

作者单位:1. 河北省第三荣军优抚医院物质依赖科,河北,保定 071000

2. 保定市清苑区妇幼保健院检验科,河北,保定 071100

3. 北京中医药大学东方医院秦皇岛医院/秦皇岛市中医医院检验科,河北,秦皇岛 066000

4. 河北省第三荣军优抚医院普通精神科,河北,保定 071000

*通信作者:王东娜, E-mail: wdn19772024@163.com

level was lower than that in the cognitive normal group ($P<0.05$). There is a negative correlation between serum S100 β and MMSE in ADS patients, and a positive correlation between serum 25(OH)D and MMSE ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum S100 β , 25(OH)D, and their combined prediction of cognitive function in ADS patients were 0.867, 0.754, and 0.905, respectively. The history of diabetes, long drinking years, increased S100 β level and decreased 25(OH)D level were independent risk factors for cognitive dysfunction in ADS patients ($P<0.05$). **Conclusion** Increase of serum S100 β level and decrease of 25(OH)D levels are closely related to cognitive dysfunction in ADS patients, and both can serve as important indicators for predicting cognitive function in ADS patients.

[KEY WORDS] Central nervous system specific protein; 25-hydroxyvitamin D; Alcohol dependence syndrome; Cognitive function

酒精依赖综合征(alcohol dependence syndrome, ADS)是因为长期或频繁饮酒引起的一种特殊心理状况,表现为无法控制饮酒行为、情绪低落、戒断症状等,是我国一个重要的公共卫生问题^[1]。酒精具有神经毒性作用,长期大量摄入会损害大脑结构并引起认知功能障碍。对 ADS 患者而言,认知功能障碍不仅会影响日常生活和心理健康,还可能回降低戒断成功率,阻碍康复进程。因此,早期准确评估 ADS 患者的认知功能非常重要。中枢神经特异性蛋白(central nervous system specific protein, S100 β)有调节神经胶质细胞增殖与分化、营养神经等作用,其水平升高与脑梗死、帕金森病患者认知功能障碍有关^[2-3]。25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]是维生素 D 在血液中的存在形式,有预防骨质疏松、佝偻病等作用。研究表明^[4-5],血清 25(OH)D 水平降低与急性缺血性脑卒中合并脑微出血、帕金森病患者认知障碍有关。本研究主要探讨血清 S100 β 、25(OH)D 水平与 ADS 患者认知功能的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月至 2024 年 4 月河北省第三荣军优抚医院收治的 152 例 ADS 患者作为研究对象,男 146 例、女 6 例;年龄 18~74 岁,平均(48.75 \pm 5.28)岁;高中以下文化程度 86 例,高中及以上文化程度 66 例;体质指数 18.5~30 kg/m²,平均(22.74 \pm 3.86)kg/m²;吸烟史 122 例;高血压史 54 例;糖尿病史 24 例;饮酒年限 10~30 年,平均(21.46 \pm 3.52)年;日均饮酒量 150~500 g,平均(312.44 \pm 26.87)g。

纳入标准:①入组患者年龄 \geq 18 岁,对本研究知情同意;②ADS^[6]符合相关诊断标准者;③病历资料齐全。排除标准:①合并肿瘤、神经系统疾病、心肺功能不全等其他疾病者;②有药物成瘾经

历者;③由颅脑病变、长期服用抗精神病药等其他原因引起认知功能障碍;④无法配合问卷调查者。本院医学伦理委员已审核批准本次试验。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测

抽取 ADS 患者入院次日清晨的外周静脉血标本 3 mL,在转速为 3 400 r/min、离心半径为 12 cm 的条件下加速离心 15 min,将上层血清分离并保存于冰箱内待检,采用酶联免疫吸附试验检测血清 S100 β (试剂盒厂家:天津睿创生物科技有限公司)、25(OH)D(试剂盒厂家:上海纪宁实业有限公司)水平,仪器和试剂盒使用流程参照说明书。

1.2.2 认知功能评估及分组

采用简易智能精神状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)^[7]对 ADS 患者的认知功能进行评估,量表有 7 个维度、30 个条目,最高分值为 30 分,分值 \leq 20 分(学历:中学以下)或 \leq 24 分(学历:中学及以上)提示认知功能障碍。根据 MMSE 评分分为认知正常组($n=105$)和认知障碍组($n=47$)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,行 t 检验;采用 Pearson 相关法探讨 ADS 患者血清 S100 β 、25(OH)D 水平与 MMSE 评分的关系;采用受试者工作特性(ROC)曲线评价血清 S100 β 、25(OH)D 对 ADS 患者认知功能的评估价值;采用单因素及多因素 Logistic 回归分析探讨 ADS 患者认知功能的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 S100 β 、25(OH)D 水平比较

认知障碍组血清 S100 β 高于认知正常组,25(OH)D 低于认知正常组($P<0.05$)。见表 1。

表1 两组血清S100β、25(OH)D水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | S100β(μg/L) | 25(OH)D(nmol/L) |
|-------|-----|-------------|-----------------|
| 认知正常组 | 105 | 0.71±0.08 | 71.29±8.13 |
| 认知障碍组 | 47 | 1.42±0.16 | 52.06±6.44 |
| t值 | | 36.496 | 14.320 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 ADS患者血清S100β、25(OH)D水平与MMSE评分的相关性

ADS患者血清S100β与MMSE呈负相关($r=-0.468, P<0.001$),血清25(OH)D与MMSE呈正相关($r=0.571, P<0.001$)。

2.3 血清S100β、25(OH)D对ADS患者认知功能的评估价值

血清S100β、25(OH)D及二者联合预测ADS患者认知功能的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.867、0.754、0.905。见表2、图1。

表2 血清S100β、25(OH)D对ADS患者认知功能的评估价值

| 指标 | AUC | 95% CI | 截断值 | 特异度 | 灵敏度 |
|---------|-------|-------------|--------------|-------|-------|
| S100β | 0.867 | 0.814-0.920 | 1.07 μg/L | 0.672 | 0.928 |
| 25(OH)D | 0.754 | 0.701-0.807 | 61.68 nmol/L | 0.569 | 0.928 |
| 二者联合 | 0.905 | 0.852-0.958 | | 0.871 | 0.847 |

2.4 ADS患者认知功能的单因素及多因素分析

将ADS患者的认知功能作为因变量(正常=0;障碍=1),将一般资料、S100β、25(OH)D为自变量进行单因素及多因素Logistic回归分析,结果显

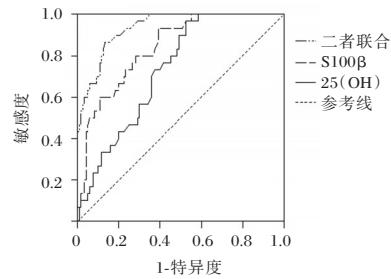


图1 ROC曲线

示,有糖尿病史、饮酒年限长、S100β水平升高、25(OH)D水平降低是ADS患者认知功能障碍危险因素($P<0.05$)。见表3~4。

3 讨论

认知功能障碍是ADS患者常见的并发症之一,如果不及时进行干预,会带来一系列的危害,比如导致生活能力下降、社交障碍、精神健康问题等。因此,寻找与ADS患者认知功能相关的检测指标具有积极的临床意义。

S100β是一种酸性钙结合蛋白,当血脑屏障遭到破坏时,S100β会从损伤部位释放到脑脊液中,随后通过血脑屏障进入血液循环^[8]。曾劲松等^[9]研究发现,血清S100β水平升高与创伤性脑损伤患者认知功能障碍有关。彭祥等^[10]研究发现,血清S100β水平越高,皮质下脑梗死患者发生血管性认知功能障碍的风险越高。本研究提示,认知障碍组血清S100β高于认知正常组,血清S100β

表3 ADS患者认知功能的单因素分析

| 变量 | 赋值 | β值 | SE值 | Wald χ ² 值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|---------|---------------------------------|--------|-------|-----------------------|--------------------|--------|
| 性别 | 女=0;男=1 | 0.279 | 0.159 | 3.079 | 1.322(0.968-1.805) | 0.079 |
| 年龄 | <60岁=0;≥60岁=1 | 0.618 | 0.164 | 14.200 | 1.855(1.345-2.559) | <0.001 |
| 文化程度 | 高中以下=0;高中及以上=1 | 0.302 | 0.181 | 2.784 | 1.353(0.949-1.929) | 0.095 |
| 体质指数 | 以原数值输入 | 0.311 | 0.185 | 2.826 | 1.365(0.950-1.961) | 0.093 |
| 吸烟 | 否=0;是=1 | 0.294 | 0.177 | 2.759 | 1.342(0.948-1.898) | 0.097 |
| 高血压史 | 无=0;有=1 | 0.364 | 0.198 | 3.380 | 1.439(0.976-2.121) | 0.066 |
| 糖尿病史 | 无=0;有=1 | 0.582 | 0.165 | 12.442 | 1.790(1.295-2.473) | <0.001 |
| 饮酒年限 | 以原数值输入 | 0.513 | 0.158 | 10.542 | 1.670(1.225-2.277) | <0.001 |
| 日均饮酒量 | 以原数值输入 | 0.506 | 0.146 | 12.011 | 1.659(1.246-2.208) | <0.001 |
| S100β | <1.07 μg/L=0;≥1.07 μg/L=1 | 0.842 | 0.201 | 17.548 | 2.231(1.565-3.442) | <0.001 |
| 25(OH)D | <61.68 nmol/L=0;≥61.68 nmol/L=1 | -0.711 | 0.177 | 16.136 | 0.491(0.347-0.695) | <0.001 |

表4 ADS患者认知功能的多因素分析

| 变量 | 赋值 | β值 | SE值 | Wald χ ² 值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|---------|---------------------------------|--------|-------|-----------------------|--------------------|--------|
| 年龄 | <60岁=0;≥60岁=1 | 0.623 | 0.341 | 3.338 | 1.865(0.956-3.638) | 0.068 |
| 糖尿病史 | 无=0;有=1 | 0.746 | 0.176 | 17.966 | 2.109(1.493-2.977) | <0.001 |
| 饮酒年限 | 否=0;是=1 | 0.844 | 0.198 | 18.170 | 2.326(1.578-3.428) | <0.001 |
| 日均饮酒量 | 以原数值输入 | 0.513 | 0.286 | 3.217 | 1.670(0.954-2.926) | 0.073 |
| S100β | <1.07 μg/L=0;≥1.07 μg/L=1 | 1.004 | 0.215 | 21.807 | 2.729(1.791-4.160) | <0.001 |
| 25(OH)D | <61.68 nmol/L=0;≥61.68 nmol/L=1 | -0.913 | 0.208 | 19.267 | 0.401(0.267-0.603) | <0.001 |

升高可能与 ADS 患者认知功能障碍有关。ADS 患者长期过量饮酒会导致多种脑部病理改变(如缺血、水肿等),这些病理改变会激活神经胶质细胞,促使 S100 β 的生成增加。同时长期过量饮酒会损伤血管内皮细胞,进而破坏血脑屏障并增加其通透性,导致大量 S100 β 进入血液循环。而血清 S100 β 水平可反映神经系统损伤程度,其水平越高提示神经系统受损越严重,越容易发生认知功能障碍^[11]。

25(OH)D 是维生素 D 经过羟基化后的产物,具有调节钙磷代谢、骨骼生长、细胞分化等作用^[12]。蒋泽文等^[13]研究发现,25(OH)D 对脑组织中的神经元和神经胶质细胞有较强的亲和力,可通过调控炎症细胞因子、神经递质的释放过程,影响认知功能。雷霄明等^[14]研究发现,低 25(OH)D 水平与脑白质损伤患者认知功能障碍有关,25(OH)D 可作为认知功能障碍潜在的预测因子。本研究结果提示,认知障碍组血清 25(OH)D 低于认知正常组,血清 25(OH)D 水平降低可能与 ADS 患者认知功能障碍有关。血清 25(OH)D 可反映人体内维生素 D 的含量,其水平降低意味着存在维生素 D 缺乏的情况。而维生素 D 具有保护神经功能的作用,当人体缺乏维生素 D 时,可能会导致炎症细胞因子释放增加,并影响神经递质(乙酰胆碱、多巴胺等)的合成,从而损害中枢神经系统,增加认知功能障碍的风险^[15]。

进一步 ROC 曲线显示,血清 S100 β 、25(OH)D 及二者联合预测 ADS 患者认知功能的 AUC 分别为 0.867、0.754、0.905。这说明血清 S100 β 、25(OH)D 可作为预测 ADS 患者认知功能的重要指标,且二者联合预测的价值更高,同时监测可以为临床治疗提供更可靠的数据支持。影响因素分析显示,有糖尿病史、饮酒年限长、S100 β 水平升高、25(OH)D 水平降低是 ADS 患者认知功能障碍的独立危险因素。这说明在 ADS 患者的管理中,需要加强对有糖尿病史、饮酒年限长等高危群体的认知状态跟踪,尽早启动预防策略,以减少认知功能障碍的发生。

综上所述,血清 S100 β 水平升高、25(OH)D 水平降低与 ADS 患者认知功能障碍密切相关,且二者可作为预测 ADS 患者认知功能的重要指标。

参考文献

- [1] Pavuluri P, Jangili S, Ryakam L, et al. The Activities of Zinc and Magnesium Among Alcohol Dependence Syndrome Patients: A Case-Control Study From a Tertiary Care Teaching Hospital in South India[J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e24502.
- [2] Xu Z, Weng X, Cao L, et al. Correlation Analysis of Serum 3-NT, NPASDP-4, and S100 β Protein Levels with Cognitive Function in Patients Diagnosed with Cerebral Infarction[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(4): 54-59.
- [3] 刘晓玲, 卫锐, 赵丰丽. 帕金森病患者血清 Lp-PLA2、S100 β 、sCD40L 水平变化及与疾病分期、认知障碍的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(23): 2487-2491.
- [4] 甄伟兰, 袁丹, 王英鹏, 等. HbA1c、25(OH)D、UA 与 AIS 合并 CMBs 患者认知功能障碍的关系研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6): 952-955.
- [5] 赵晓玲, 辜蕊, 曹娜, 等. 血清 25-羟基维生素 D 水平与帕金森病患者认知功能减退的相关性[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(5): 295-298.
- [6] First MB, Gaebel W, Maj M, et al. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5[J]. *World Psychiatry*, 2021, 20(1): 34-51.
- [7] 赵娜, 李博, 胡松涛. 老年高血压患者血清 AGEs 水平及其与认知功能障碍的相关性分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(4): 74-77.
- [8] 胡晓颖, 张彤, 张薇, 等. 血清载脂蛋白 A1、S100 β 水平预测急性脑梗死患者预后的临床效能[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(4): 459-462.
- [9] 曾劲松, 唐宁, 谢亚君, 等. 血清 5-羟色胺与 S100- β 蛋白水平在评估创伤性脑损伤后认知功能障碍中的应用价值[J]. *广西医学*, 2021, 43(3): 322-325.
- [10] 彭祥, 陈春梅, 王任华. 血清 Hcy、S100 β 、BDNF、NSE 水平与皮质下脑梗死后血管性认知功能障碍的关系[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(2): 97-101.
- [11] Jin G, Yang Y, Bi F, et al. 5-HT and S100 β values in evaluating severity of cognitive impairment after traumatic brain injury[J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(1): 47-52.
- [12] Gu Z, Sun X, Wu C, et al. Lower 25-hydroxyvitamin D is associated with severer white matter hyperintensity and cognitive function in patients with non-disabling ischemic cerebrovascular events[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(10): 107311.
- [13] 蒋泽文, 钟金, 刘贤文, 等. 血清 25(OH)D、SAA、Hcy 水平对慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(18): 2463-2466+2472.
- [14] 雷霄明, 薛孟周, 夏彬, 等. 血清 25-羟基维生素 D 和脂联素与脑白质损伤患者认知功能的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(19): 33-37.
- [15] Barmaki O, Mansour A, Moodi M, et al. Serum Vitamin D Status and Cognitive Function in Iranian Older Adults: Evidence from the Birjand Longitudinal Aging Study[J]. *J Nutr*, 2023, 153(8): 2312-2319.

血清 MIF 及外周血 *mir-26a*、*mir-154* 与急性心肌梗死后心肌纤维化的关系

梅玉华^{1*} 邹延新¹ 刘娇² 李凤林¹ 张修振³

[摘要] 目的 分析血清巨噬细胞移动抑制因子(MIF)及外周血微小RNA(*mir*)-26a、*mir-154*水平与急性心肌梗死(AMI)后心肌纤维化(MF)的关系。方法 选取2022年3月至2024年3月济南市第八人民医院收治的159例AMI患者作为观察组,患者均行心脏MR检查,根据MF病变程度分为I级组($n=41$)、II级组($n=69$)、III级组($n=49$),选取同期159例经冠状动脉造影检查阴性患者作为对照组。采集入组患者外周血,分别检测血清MIF及外周血*mir-26a*、*mir-154*水平,以及心肌纤维化指标[III型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、IV型胶原(IVC)、透明质酸(HA)],采用Pearson相关性分析外周血MIF、*mir-26a*、*mir-154*水平与心肌纤维化指标相关性。结果 观察组血清MIF及外周血*mir-154*水平均高于对照组,外周血*mir-26a*低于对照组($P<0.05$);观察组血清PⅢNP、IVC、HA水平均高于对照组($P<0.05$);AMI患者治疗前后血清MIF和外周血*mir-154*水平:III级组>II级组>I级组(均 $P<0.05$),外周血*mir-26a*水平:III级组<II级组<I级组(均 $P<0.05$)。且治疗后,三组血清MIF和外周血*mir-154*水平均下降,*mir-26a*水平升高($P<0.05$)。AMI患者治疗前后血清PⅢNP、IVC、HA水平:III级组>II级组>I级组(均 $P<0.05$)。且治疗后,三组血清PⅢNP、IVC、HA水平较治疗前均下降($P<0.05$)。血清MIF和外周血*mir-154*均与血清PⅢNP、PIVNP、HA水平呈正相关($P<0.05$);*mir-26a*与血清PⅢNP、PIVNP、HA水平均呈负相关($P<0.05$)。结论 AMI患者血清MIF和*mir-154*、*mir-26a*水平变化与AMI后MF密切相关,或能作为MF病情评估辅助性指标。

[关键词] 巨噬细胞移动抑制因子;微小RNA-226a;微小RNA-154;急性心肌梗死;心肌纤维化

Relationship between serum MIF, peripheral blood *mir-26a*, *mir-154* and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction

MEI Yuhua^{1*}, ZOU Yanxin¹, LIU Jiao², LI Fenglin¹, ZHANG Xiuzhen³

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Department of Hepatobiliary and Gastrointestinal Surgery, 3. Department of Gastroenterology, the Eighth People's Hospital of Jinan, Jinan, Shandong, China, 271104)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between serum macrophage migration inhibitory factor (MIF), peripheral blood *microRNA* (*mir*)-26a, *mir-154* and myocardial fibrosis (MF) after acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 159 patients with AMI undergoing cardiac MR examinations at The Eighth People's Hospital of Jinan were enrolled as the observation group between March 2022 and March 2024. Based on the severity of MF, they were divided into grade I group ($n=41$), grade II group ($n=69$) and grade III group ($n=49$). Additionally, a total of 159 patients with negative findings in coronary angiography during the same period were enrolled as the control group. Peripheral blood samples were collected to detect serum MIF, peripheral blood *mir-26a*, *mir-154* and MF indexes [procollagen III N-terminal peptide (PIIINP), type IV collagen (IVC), hyaluronic acid (HA)]. The correlation between peripheral blood MIF, *mir-26a*, *mir-154* and MF indexes was analyzed using Pearson correlation analysis. **Results** The levels of serum MIF and peripheral blood *mir-154* in the observation group were higher than those in the control group,

基金项目:山东省医药卫生科技项目(202403030140)

作者单位:1. 济南市第八人民医院心血管内科, 山东, 济南 271104

2. 济南市第八人民医院肝胆胃肠外科, 山东, 济南 271104

3. 济南市第八人民医院消化内科, 山东, 济南 271104

*通信作者:梅玉华, E-mail: dapinguo10086@163.com

while *mir-26a* level was lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum P III NP, IVC, and HA in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Before and after treatment, the levels of serum MIF and peripheral blood *mir-154* were the highest in the grade III group, followed by the grade II group and grade I group (all $P<0.05$), while the *mir-26a* level showed the opposite trend (all $P<0.05$). After treatment, the levels of serum MIF and peripheral blood *mir-154* decreased, while the *mir-26a* level increased in all three groups ($P<0.05$). Similarly, before and after treatment, the levels of serum P III NP, IVC, and HA were the highest in the grade III group, followed by the grade II group and grade I group (all $P<0.05$). After treatment, the levels of serum P III NP, IVC, and HA decreased in all three groups ($P<0.05$). Furthermore, the levels of serum MIF and peripheral blood *mir-154* were positively correlated with the levels of serum P III NP, IVC, and HA ($P<0.05$), while the *mir-26a* level was negatively correlated with them ($P<0.05$). **Conclusion** Changes in serum MIF, peripheral blood *mir-154* and *mir-26a* are closely related to MF after AMI. These changes may be used as auxiliary indexes to evaluate MF.

[KEY WORDS] Macrophage migration inhibition factor; MicroRNA-226a; MicroRNA-154; Acute myocardial infarction; Myocardial fibrosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后往往伴随着心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 的出现^[1]。而 MF 的出现又会加快心肌损伤、心室重构等不良事件, 加速 AMI 疾病恶性进展^[2]。巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 与缺血性心脏病具有密切关系, 既往有研究显示^[3], MIF 与 AMI 心肌梗死面积相关。诸多微小 RNA (microRNAs, *mir*) 被证实参与心血管疾病发生发展^[4-5]。*mir-26a* 具有控制心肌内皮细胞、血管生成的作用, 参与左心室功能调控^[6]。*mir-154* 参与多种肿瘤细胞的凋亡、转移、增殖等生物进展^[7]。近年有研究发现^[8], 肾纤维化疾病中 *mir-154* 呈高水平状态。本研究将对血清 MIF 及外周血 *mir-26a*、*mir-154* 与 AMI 后 MI 的关系进行分析, 以期临床诊疗提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月济南市第八人民医院收治的 159 例 AMI 患者作为观察组, 患者均行心脏 MR 检查, 根据 MF 病变程度^[9]分为 I 级组 ($n=41$)、II 级组 ($n=69$)、III 级组 ($n=49$)。选取同期 159 例经冠状动脉造影检查阴性患者作为对照组。两组基线资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究经本院伦理委员会审核通过。

纳入标准: ①观察组符合 AMI 诊断标准^[10], 对照组均经冠状动脉造影检查结果呈阴性; ②配合进行心脏 MR 检查; ③具有独立沟通能力; ④配合院内及出院后相关治疗; ⑤同意配合研究, 签署书面同意书。排除标准: ①心血管疾病既往史; ②合

并肿瘤; ③存在严重代谢性疾病或免疫系统障碍; ④存在全身性感染性疾病或血系统疾病; ⑤存在精神性疾病或心理障碍; ⑥存在先天性染色体异常。

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

| 组别 | 观察组 ($n=159$) | 对照组 ($n=159$) | t 值 | P 值 |
|--------|------------------|------------------|-------|-------|
| 性别 | | | 0.464 | 0.496 |
| 男 | 95 (59.75) | 89 (55.97) | | |
| 女 | 64 (40.25) | 70 (44.03) | | |
| 年龄 (岁) | 63.58 \pm 3.74 | 62.98 \pm 4.19 | 1.347 | 0.179 |
| 高血压 | | | 1.832 | 0.176 |
| 有 | 82 (51.57) | 94 (59.12) | | |
| 无 | 77 (48.43) | 65 (40.88) | | |
| 高血脂 | | | 0.825 | 0.364 |
| 有 | 88 (55.35) | 96 (60.38) | | |
| 无 | 71 (44.65) | 63 (39.62) | | |
| 糖尿病 | | | 1.112 | 0.292 |
| 有 | 52 (32.70) | 61 (38.36) | | |
| 无 | 107 (67.30) | 98 (61.64) | | |
| 吸烟史 | | | 0.202 | 0.653 |
| 有 | 86 (54.09) | 82 (51.57) | | |
| 无 | 73 (45.91) | 77 (48.43) | | |

1.2 方法

1.2.1 外周血 *mir-26a*、*mir-154* 检测

在入院当天 (未治疗前)、出院时 (治疗后) 分别采集入组患者外周血 5 mL, 使用 Ficollhypzue 细胞分离液 (美国 phannacia 公司) 分离出外周血单个核细胞。采用 Trizol 试剂 (上海双达生物技术有限公司) 抽提单核细胞中总 RNA, 计算 RNA 的浓度和纯度。以 RNA 为模板进行逆转录获得 cDNA 进行荧光定量 PCR 扩增, 均以 *U6* 为内参, 设置反应条件: 95 $^{\circ}$ C 10 s; 95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 20 s, 40 个循环。采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法计算 *mir-26a*、*mir-154* 的相对表达水平。

1.2.2 外周血 MIF 和心肌纤维化指标检测

在入院当天 (未治疗前)、出院时 (治疗后) 采集

入组患者外周血样本 5 mL,离心(离心半径 10 cm, 3 800 r/min, 8 min),取上清液,采用 ELISA 法检测血清 MIF 水平(试剂盒:上海烜雅生物科技有限公司),采用放射免疫法检测血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(procollagenⅢ N-terminal peptide, PⅢNP)、Ⅳ型胶原(typeⅣ collagen,ⅣC)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)水平(试剂盒:北京北方生物科技公司)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料均经检验满足正态分布且方差齐,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 Pearson 直线相关分析外周血 MIF、*mir-26a*、*mir-154* 与血清 PⅢNP、PⅣNP、HA 水平相关性。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 MIF 及外周血 *mir-26a*、*mir-154* 水平比较

观察组血清 MIF 和外周血 *mir-154* 水平均高于对照组, *mir-26a* 低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组血清 MIF 及外周血 *mir-26a*、*mir-154* 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | MIF | <i>mir-26a</i> | <i>mir-154</i> |
|------------|----------|------------|----------------|----------------|
| 观察组 | 159 | 58.38±9.77 | 3.11±0.71 | 1.80±0.37 |
| 对照组 | 159 | 40.24±7.59 | 4.13±0.25 | 0.95±0.21 |
| <i>t</i> 值 | | 18.489 | 17.087 | 25.193 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 两组血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平比较

观察组血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平均高于对照组(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | PⅢNP($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | ⅣC($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | HA($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) |
|------------|----------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 观察组 | 159 | 178.59±37.44 | 71.38±13.53 | 132.11±38.77 |
| 对照组 | 159 | 100.14±9.23 | 50.24±6.71 | 76.29±6.53 |
| <i>t</i> 值 | | 25.653 | 17.650 | 17.903 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 不同 MF 病变程度 AMI 患者血清 MIF 及外周血 *mir-26a*、*mir-154* 水平比较

AMI 患者治疗前后血清 MIF 和外周血 *mir-154* 水平:Ⅲ级组>Ⅱ级组>Ⅰ级组(均*P*<0.05),外周血 *mir-26a* 水平:Ⅲ级组<Ⅱ级组<Ⅰ级组(均*P*<0.05)。且治疗后,三组血清 MIF 和外周血 *mir-154* 水平均下降, *mir-26a* 水平升高(*P*<0.05)。见表 4。

2.4 不同 MF 病变程度 AMI 患者血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平

AMI 患者治疗前后血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平:Ⅲ级组>Ⅱ级组>Ⅰ级组(均*P*<0.05)。且治疗后,三组血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平较治疗前均下降(*P*<0.05)。见表 5。

2.5 血清 MIF、外周血 *mir-26a*、*mir-154* 与血清 PⅢNP、PⅣNP、HA 水平相关性分析

外周血 MIF、*mir-154* 均与血清 PⅢNP、PⅣNP、HA 水平呈正相关(*P*<0.05); *mir-26a* 与血清 PⅢNP、PⅣNP、HA 水平均呈负相关(*P*<0.05)。见表 6。

表 4 不同 MF 病变程度 AMI 患者血清 MIF 及外周血 *mir-26a*、*mir-154* 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | MIF($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | | <i>mir-26a</i> | | <i>mir-154</i> | |
|------------|----------|--|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| Ⅰ级组 | 41 | 47.26±4.16 | 40.24±2.63 ^c | 3.97±0.17 | 4.14±0.31 ^c | 1.47±0.21 | 1.03±0.19 ^c |
| Ⅱ级组 | 69 | 59.17±6.31 ^a | 42.18±3.25 ^{ac} | 3.25±0.24 ^a | 3.96±0.22 ^{ac} | 1.75±0.24 ^a | 1.27±0.17 ^{ac} |
| Ⅲ级组 | 49 | 66.58±8.24 ^{ab} | 44.25±3.37 ^{abc} | 2.19±0.16 ^{ab} | 3.37±0.33 ^{abc} | 2.16±0.31 ^{ab} | 1.49±0.21 ^{abc} |
| <i>F</i> 值 | | 98.486 | 18.297 | 905.430 | 97.607 | 83.240 | 66.731 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与Ⅰ级组比较,^a*P*<0.05;与Ⅱ级组比较,^b*P*<0.05;与同组治疗前比较,^c*P*<0.05。

表 5 不同 MF 病变程度 AMI 患者血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | PⅢNP($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | | ⅣC($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | | HA($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | |
|------------|----------|---|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| Ⅰ级组 | 41 | 138.59±12.34 | 105.26±14.71 ^c | 59.54±6.71 | 52.74±5.97 ^c | 83.69±6.57 | 79.74±5.95 ^c |
| Ⅱ级组 | 69 | 169.58±15.37 ^a | 131.89±16.83 ^{ac} | 66.47±7.19 ^a | 58.44±4.76 ^{ac} | 127.95±12.61 ^a | 93.57±10.68 ^{ac} |
| Ⅲ级组 | 49 | 224.76±22.18 ^{ab} | 142.57±18.54 ^{abc} | 88.19±6.98 ^{ab} | 62.25±5.99 ^{abc} | 178.48±21.56 ^{ab} | 102.71±16.37 ^{abc} |
| <i>F</i> 值 | | 299.351 | 57.306 | 216.603 | 32.298 | 453.606 | 41.933 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与Ⅰ级组比较,^a*P*<0.05;与Ⅱ级组比较,^b*P*<0.05;与同组治疗前比较,^c*P*<0.05。

表6 相关性分析

| 指标 | PⅢNP | | PⅣNP | | HA | |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | r值 | P值 | r值 | P值 | r值 | P值 |
| MIF | 0.670 | <0.001 | 0.649 | <0.001 | 0.738 | <0.001 |
| mir-26a | -0.773 | <0.001 | -0.658 | <0.001 | -0.854 | <0.001 |
| mir-154 | 0.617 | <0.001 | 0.562 | <0.001 | 0.645 | <0.001 |

3 讨论

本研究中,观察组外周血 MIF 水平高于对照组,结果提示说明 MIF 可能参与 AMI 后 MF 的发生发展。分析其原因可能是, MIF 存在于心肌细胞的细胞质中,当 AMI 发生,心肌缺血缺氧,导致大量 MIF 快速释放于细胞外,介导单核细胞趋化因子招募单核巨噬细胞,释放更多的 MIF 和炎症因子,形成恶性循环,增大 AMI 后心肌炎性反应,加速动脉粥样硬化,促进 MF 的发生发展^[3]。

mir 在心血管的生理和病理过程中占据重要作用。本研究中,观察组外周血 mir-26a 低于对照组。mir-26a 具有调节多种信号通路和细胞进程的作用,在早期心肌缺血的情况下, mir-26a 水平升高,调节心肌细胞凋亡,增加血管生成,可改善 AMI 患者左心室功能。然而随着疾病的发展,左心室负荷加重,心肌肥厚,心肌代偿功能减弱, mir-26a 水平逐渐呈下降趋势。既往研究^[11]也提出,在心脏发生重构时,心脏组织及外周血 mir-26a 表达下调。本研究与上述研究相似,提示 mir-26a 可能具有保护心肌功能、抑制 MF 发生的作用^[12]。本研究中,观察组外周血 mir-154 高于对照组,说明 mir-154 可能对 MF 的发生具有调控作用。既往 Dong 等^[13]也证实,敲除 mir-154 可显著减少心肌纤维化和细胞凋亡,其潜在机制可能与抑制 Wnt/β-连环蛋白信号通路有关。MIF 作为一种免疫调节细胞因子,在免疫系统调节中起到重要作用,可通过招募免疫细胞、拮抗糖皮质激素、启动固有性和适应性免疫等途径来介导机体对感染和应激的应答,而免疫细胞可能通过释放细胞因子和细胞外囊泡来影响 mir-26a 和 mir-154 的表达^[14],提示外周血 MIF 可能通过调节 miRNA 的表达影响 MF 的过程。本研究中,治疗后 AIM 患者外周血 MIF、mir-154 降低、mir-26a 升高,进一步提示外周血 MIF、mir-26a、mir-154 与 MF 进展有关。血清 PⅢNP、ⅣC、HA 均是 MF 标志性指标,均可反映 MF 程度。本研究结果显示, MF 组患者血清 PⅢNP、ⅣC、HA 水平高于非 MF 组。本研究还显示, AMI 患者伴 MF 者随着 MF 病变程度的上升,外周血 MIF、mir-154 水

平上升, mir-26a 水平下降,且与 MF 标志性指标 PⅢNP、ⅣC、HA 水平均具有显著相关性,进一步证实外周血 MIF、mir-26a、mir-154 与 AMI 后 MF 发生有关。

综上所述, AMI 后 MF 患者外周血 MIF、mir-154 水平上升, mir-26a 水平下调,三指标水平变化与 MF 病情程度相关,或可成为 MF 病情评估的辅助性指标。

参考文献

- [1] 刘琼,唐湘宇.血清 Lp-PLA2、H-FABP 水平与急性心肌梗死后心肌纤维化的相关性[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(16):2995-2999.
- [2] 孙帅锋,刘巍.心肌纤维化病理机制及诊疗策略进展[J].国际心血管病杂志, 2020, 47(5):264-267.
- [3] Li Y, Liu B, Chen Y, et al. Genetic Evidence for the Causal Association of Circulating Cytokines and Growth Factors With Coronary Artery Disease [J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(2):e030726.
- [4] 刘丹丹,孔洪,邱清艳,等.特发性扩张型心肌病患者 miR-34a-5p、miR-17-5p 表达水平及其与心衰的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(7):1345-1349.
- [5] Ouyang C, Huang L, Ye X, et al. Overexpression of miR-1298 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting PP2A[J]. J Thromb Thrombolysis, 2022, 53(1):136-148.
- [6] Xing X, Guo S, Zhang G, et al. mir-26a-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(2):e9106.
- [7] Zhu G, Yang S, Wang R, et al. P53/mir-154 Pathway Regulates the Epithelial-Mesenchymal Transition in Glioblastoma Multiforme Cells by Targeting TCF12 [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2021, 26(17):681-693.
- [8] Bian C, Luan Z, Zhang H, et al. miR-154-5p Affects the TGFβ1/Smad3 Pathway on the Fibrosis of Diabetic Kidney Disease via Binding E3 Ubiquitin Ligase Smurf1 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022:7502632.
- [9] 窦丽娜,胡春艾,孙卫红,等.延迟增强 MRI 对心房颤动患者左心房间肌纤维化的评估价值[J].中华放射学杂志, 2018, 52(3):172-176.
- [10] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等.急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J].中国中西医结合杂志, 2018, 38(3):272-284.
- [11] 袁苗,严定一,张超英,等. miR-26 在 Ang II 引起的高血压心脏重构时的变化[J].心脏杂志, 2018, 30(6):621-625.
- [12] 崔福胜. mir-26a-5p 在急性心力衰竭患者血浆中的表达及其与短期预后的关系[J].标记免疫分析与临床, 2022, 29(4):608-612+651.
- [13] Dong P, Liu WJ, Wang ZH. mir-154 promotes myocardial fibrosis through β-catenin signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(7):2052-2060.
- [14] Zhao J, Jiang Q, Xu C, et al. MiR-26a-5p from HucMSC-derived extracellular vesicles inhibits epithelial mesenchymal transition by targeting Adam17 in silica-induced lung fibrosis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 1(257):114950.

血清 miR-152 联合检测 AGR、NLR 水平对膀胱肿瘤经尿道电切术后复发的预测价值

王颖^{1,2*} 杜潘艳^{1,2} 李建兴³

[摘要] 目的 探讨血清 miR-152 表达及白蛋白/球蛋白(AGR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)水平与膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发的相关性。方法 选取唐山市工人医院 2022 年 8 月至 2023 年 10 月间 87 例行经尿道肿瘤电切术治疗的膀胱肿瘤患者的病历资料进行回顾性的分析。对符合纳入标准的所有研究对象按照随访期间内复发情况不同分为复发组 22 例与未复发组 65 例两组。检测患者血清 miR-152 表达及 AGR、NLR 水平。采用 logistic 回归分析患者术后复发影响因素。采用受试者特征工作曲线(ROC)分析血清 miR-152 及 AGR、NLR 对膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发的预测价值。结果 与未复发组对比,复发组患者血清 miR-152、AGR 表达显著降低($P<0.05$);NLR 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与未复发组对比,复发组患者 TNM 分期中 T3+T4 期、肿瘤直径 ≥ 4 cm、多发肿瘤占比显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析,miR-152、AGR 为影响术后复发的保护因素($P<0.05$);NLR、TNM 分期(T3+T4)、肿瘤数目(多发)为影响术后复发的危险因素($P<0.05$)。建立 ROC 曲线,miR-152、AGR、NLR 及联合检测具有较单独检测更高的曲线下面积、灵敏度及特异性,具有更高的预测价值($P<0.05$)。结论 联合检测 miR-152、AGR、NLR 对膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发具有较高的预测价值,TNM 分期、肿瘤数目均是影响患者术后复发的独立危险因素。

[关键词] miR-152; AGR; NLR; 膀胱肿瘤; 经尿道肿瘤电切术

The predictive value of serum miR-152 combined detection of AGR and NLR levels for postoperative recurrence of bladder tumors after transurethral resection

WANG Ying^{1,2*}, DU Panyan^{1,2}, LI Jianxing³

(1. Laboratory Department of Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Tangshan Key Laboratory of Molecular Medicine for Developmental Abnormalities and Related Diseases, Tangshan Hebei, China, 063000; 3. Department of Urology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[AbSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum miR-152 expression, AGR and NLR levels and recurrence of bladder tumors after transurethral tumor resection. **Methods** Retrospective analysis of medical records of 87 bladder tumor patients treated with transurethral resection of tumors at Tangshan Workers' Hospital. Their admission time ranged from August 2022 to October 2023. All research subjects who met the inclusion criteria were divided into two groups: a recurrence group (22 cases) and a non-recurrence group (65 cases) according to the recurrence status during the follow-up period. The patient's serum miR-152 expression and AGR and NLR levels were detected. Use logistic regression to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in patients. The predictive value of serum miR-152, AGR, and NLR for postoperative recurrence of bladder tumors after transurethral resection was analyzed using ROC analysis. **Results** Compared with the non-recurrence group, the serum expression of miR-152 and AGR in the recur-

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20220216)

作者单位:1. 唐山市妇幼保健院医学检验科,河北唐山,063000

2. 唐山市发育异常与相关疾病分子医学重点实验室,河北唐山 063000

3. 唐山市工人医院泌尿外二科,河北,唐山,063000

*通信作者:王颖, E-mail: lailai9680@163.com

rence group was significantly reduced ($P<0.05$); the NLR level was significantly increased ($P<0.05$). Compared with the non-recurrence group, the proportion of TNM stage T3+T4, tumor diameter ≥ 4 cm, and multiple tumors in the recurrence group were significantly higher ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that miR-152 and AGR were protective factors affecting postoperative recurrence ($P<0.05$); NLR, TNM stage (T3+T4), and tumor number (multiple) were risk factors affecting postoperative recurrence ($P<0.05$). A ROC curve was established, and miR-152, AGR, NLR and combined detection had higher area under the curve, sensitivity and specificity than individual detection, and had higher predictive value ($P<0.05$).

Conclusion The combined detection of miR-152, AGR, and NLR has high predictive value for postoperative recurrence of bladder tumors after transurethral resection. TNM staging and tumor number are independent risk factors affecting postoperative recurrence in patients.

[KEY WORDS] miR-152; AGR; NLR; bladder tumors; transurethral tumor resection

膀胱肿瘤是世界第9大常见恶性肿瘤,也是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一,在所有癌症病例中约有4.0%的患者患膀胱癌^[1]。经尿道肿瘤切除术为膀胱肿瘤诊断及早期治疗的重要方法,其在治疗膀胱肿瘤方面能够起到一定效果,并可有效延长患者的生存时间^[2-3]。但术后患者仍具有较高的复发率。虽然病理学检测虽为膀胱肿瘤良恶性诊断的金标准,却对患者创伤较大且成本较高,同时难以有效预测术后膀胱肿瘤的复发,因此,探索新的检测指标显得尤为重要。微小核糖核酸(miRNA)在肿瘤的发生、发展、侵袭和治疗中发挥着关键作用。研究发现,微小核糖核酸-152(miR-152)在膀胱癌组织和细胞中表达下调,能够抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移,促进其凋亡^[4]。癌症相关的全身炎症反应为肿瘤进展的关键指标之一。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)为全身炎症的重要指标,有研究发现,NLR与癌症患者生存具有明显关系^[5]。据报道,白蛋白/球蛋白(AGR)为血清蛋白的主要成分,高水平的AGR可能与患者更好的生存相关^[6]。但关于miR-152、AGR、NLR联合检测对膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发的预测价值尚不明确。为探讨miR-152、AGR、NLR的联合预测价值,弥补检测单一指标的不足,报道如下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

本研究经医院伦理委员会同意批准(审批号: KYLLSL-2022-070)。由 $n = \mu\alpha^2\sigma^2/\delta^2$ 计算样本量,检验水准 $\alpha=0.05$,容许误差 $\delta=1.5$, $\mu\alpha=1.96$,标准差 σ 为 6.09,考虑脱落等因素,计算得出最低样本量 87 例。选取 87 例行经尿道肿瘤电切术治疗的膀胱肿瘤患者的病历资料进行研究分析,记为

病例组,其入院时间段介于2022年8月至2023年10月。纳入标准:①患者均符合膀胱癌的诊治指南^[7],且经病理学检测确诊;②患者均为首次患膀胱癌且接受治疗;③患者均接受经尿道肿瘤电切术;④患者及其家属对研究的相关内容认知明确,并于同意书上签字确认;⑤患者可接受完整的随访。排除标准:①合并子宫癌(女性)、前列腺癌(男性)等其他恶性肿瘤的患者;②合并肝肾等器官存在功能异常的患者;③合并乙肝、艾滋病等感染性疾病的患者。对符合纳入标准的所有研究对象按照随访1年期间内复发^[8]情况不同分为复发组22例与未复发组65例两组。

1.2 实时荧光定量PCR法检测血清miR-152表达

取患者术前空腹8h以上的静脉血5mL,低速高速离心机离心15min,离心力4500r/min,取上层清液,提取血清总RNA,使用逆转录试剂盒合成cDNA,并进一步进行扩增处理。10 μ L反应体系: CXR 0.1 μ L, Master Mix 5 μ L, cDNA 1 μ L, 上下游引物各0.2 μ L, Nlease-Free Water 3.5 μ L。反应条件: 50 $^{\circ}$ C预处理2min, 95 $^{\circ}$ C预变性2min, 95 $^{\circ}$ C变性15s, 60 $^{\circ}$ C延伸1min, 42个循环。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

| mRNA | 引物序列 |
|---------|---|
| miR-152 | 下游 ACTGAATTCGCTTGTCTTGGACATATGGCACT 上游 ACTCTCGGCTTCTAAGCTGGGAACCTTTGTC |
| miR-16 | 下游 TGGCGTAG-CAGCACGTAAT 上游 GGGTCCGAGGTAT-TCGCACT |

1.3 血清miR-152表达及AGR、NLR水平检测

采用实时荧光定量PCR法检测术前血清miR-152表达;采用全自动生化分析仪检测白蛋白、球蛋白水平,并计算其比值AGR, AGR计算为

血清白蛋白(g/L)除以球蛋白(g/L)的绝对值;采用全自动血液分析仪检测中性粒细胞及淋巴细胞水平,并计算其比值NLR,NLR定义为外周血中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)与淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)之。

1.4 统计学方法

本研究中所有数据分析均通过SPSS 22.0分析,计数资料通过 $n(\%)$ 表示,组间两两比较采用 χ^2 检验, $1 \leq$ 理论频数 < 5 时用卡方检验校正公式;计量资料均符合正态分布,通过 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内及组间比较通过独立样本 t 检验;多因素分析采用Logistic回归分析。术后复发的预测价值采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清miR-152表达及AGR、NLR水平分析

与未复发组对比,复发组患者血清miR-152、AGR表达显著降低($P < 0.05$);NLR水平显著升高($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血清miR-152表达及AGR、NLR水平分析对比
($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | n | miR-152 | AGR | NLR |
|------|----|-----------|-----------|-----------|
| 复发组 | 22 | 0.25±0.07 | 1.36±0.42 | 4.35±1.14 |
| 未复发组 | 65 | 0.60±0.14 | 1.74±0.27 | 2.29±0.76 |
| t值 | | 11.066 | 4.823 | 9.634 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 影响术后复发的单因素分析

未复发组与复发组患者在年龄、性别、BMI、高血压史、糖尿病史、血压(收缩压、舒张压)方面差异无统计学意义($P > 0.05$);与未复发组对比,复发组患者TNM分期中T3+T4期、肿瘤直径 ≥ 4 cm、多发肿瘤占比显著升高($P < 0.05$)。见表3。

2.3 影响术后复发的多因素分析

Logistic回归分析,miR-152为影响术后复发的保护因素($P < 0.05$);AGR、NLR、TNM分期(T3+T4)、肿瘤数目(多发)为影响术后复发的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

2.4 血清miR-152及AGR、NLR对膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发的预测价值

建立ROC曲线,miR-152、AGR、NLR联合检测的曲线下面积为0.930,灵敏度为91.94%,特异性为94.58%,优于单一检测($P < 0.05$),当miR-152 < 0.33 、AGR < 1.50 、NLR ≥ 3.61 时是患者复发的独立危险因素。见表5。

表3 影响术后复发的单因素分析 [例(%), ($\bar{x} \pm s$)]

| 临床资料 | 复发组(n=22) | 未复发组(n=65) | t/χ^2 | P值 |
|-------------------------|-------------|-------------|------------|--------|
| 年龄(岁) | 59.15±6.06 | 57.62±7.15 | 1.000 | 0.323 |
| 性别 | | | 0.953 | 0.329 |
| 男 | 12(54.55) | 43(66.15) | | |
| 女 | 10(45.45) | 22(33.85) | | |
| BMI(kg/m ²) | 22.27±2.82 | 22.35±2.14 | 0.136 | 0.892 |
| 高血压史 | 6(27.27) | 16(24.62) | 0.061 | 0.804 |
| 糖尿病史 | 6(27.27) | 3(20.00) | 0.509 | 0.475 |
| 血压(mmHg) | | | | |
| 收缩压 | 125.16±6.35 | 123.73±7.61 | 0.896 | 0.967 |
| 舒张压 | 72.07±4.68 | 70.89±5.85 | 0.375 | 0.339 |
| TNM分期 | | | 7.050 | 0.008 |
| T1+T2 | 6(27.27) | 39(60.00) | | |
| T3+T4 | 16(72.73) | 26(40.00) | | |
| 肿瘤直径(cm) | | | 24.293 | <0.001 |
| <4 | 7(31.82) | 56(86.15) | | |
| ≥ 4 | 15(68.18) | 9(13.85) | | |
| 肿瘤数目 | | | 31.557 | <0.001 |
| 多发 | 17(77.27) | 9(13.85) | | |
| 单发 | 5(22.73) | 56(86.15) | | |

表4 影响术后复发的多因素分析

| 指标 | B值 | SE值 | Wald值 | P值 | OR值 | 95% CI |
|-----------------|--------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| miR-152 | -1.280 | 0.215 | 35.444 | <0.001 | 0.278 | 0.183~0.434 |
| AGR | -1.030 | 0.217 | 22.531 | <0.001 | 0.357 | 0.223~0.983 |
| NLR | 0.813 | 0.242 | 14.433 | <0.001 | 2.255 | 1.404~3.622 |
| TNM分期: T3+T4 | 0.774 | 0.320 | 5.850 | 0.042 | 2.168 | 1.158~4.059 |
| 肿瘤直径 | 0.735 | 0.371 | 3.925 | 0.115 | 2.085 | 1.008~4.315 |
| 肿瘤数目: 多发 | 0.593 | 0.230 | 6.647 | 0.037 | 1.809 | 1.153~2.841 |

表5 血清miR-152及AGR、NLR对膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发的预测价值

| 指标 | 曲线下面积 | 灵敏度 (%) | 特异性 (%) | Cur-off值 | 最佳截断值 | P值 | 95% CI |
|---------|-------|---------|---------|----------|-------|--------|-------------|
| miR-152 | 0.799 | 69.71 | 88.64 | 58.35 | 0.33 | <0.001 | 0.727~0.872 |
| AGR | 0.805 | 74.68 | 82.49 | 57.17 | 1.50 | <0.001 | 0.708~0.916 |
| NLR | 0.829 | 76.54 | 84.27 | 60.81 | 3.61 | <0.001 | 0.731~0.907 |
| 联合检测 | 0.930 | 91.94 | 94.58 | 86.52 | - | <0.001 | 0.852~0.983 |

3 讨论

膀胱癌是世界上仅次于前列腺癌的第二大泌尿系统恶性肿瘤,超过75%的患者表现为非肌层浸润性膀胱癌,对粘膜或粘膜下层的侵袭有限^[9]。膀胱癌最初通过经尿道切除术进行控制,后期定期进行膀胱镜检查,但患者术后复发率较高。寻找可用于预测术后复发的血清标志物,对于识别可从治疗中获益的患者具有重要的临床意义。

研究表明,miRNA可通过与真核细胞中靶基因的3'UTR相互作用来促进mRNA的降解并抑制mRNA的翻译,从而参与转录后基因调控^[10]。miRNA能够在多种恶性肿瘤中表达,其不仅可以

作为原癌基因,还可以作为抑癌基因影响肿瘤发生和癌细胞分化^[11]。据报道,miR-152在膀胱癌组织中表达下调,其能够通过特异性靶向驱动蛋白家族成员14,从而抑制膀胱癌的进展^[12]。本研究中结果发现,膀胱肿瘤患者血清miR-152水平明显降低,且复发组miR-152水平低于未复发组。说明,miR-152的血清表达水平与膀胱肿瘤病情严重程度存在一定相关性,其可能参与了疾病的发生、发展。

膀胱肿瘤的发生、发展与炎症反应存在密切关联,研究表明,炎症可通过调节和释放趋化因子、细胞因子等多种物质,在膀胱肿瘤的进程中发挥作用^[13]。同时,多项研究揭示了AGR作为多种癌症潜在预后生物标志物的价值^[14],其中包括膀胱癌。在膀胱肿瘤患者中,术前白蛋白水平较低往往预示着生存预后不良,可能成为预测复发和死亡率的关键因素^[15]。炎症反应会导致机体中性粒细胞增多、淋巴细胞减少,打破二者间的动态平衡^[16]。研究发现,高级别膀胱肿瘤患者的血清NLR水平高于低级别膀胱肿瘤患者,这表明NLR可能是促肿瘤炎症与免疫系统抗肿瘤功能平衡的重要标志物,对病情判断和预后评估具有重要意义^[17]。本研究进一步证实,膀胱肿瘤患者的血清AGR水平明显降低,而NLR水平则显著升高。复发组患者的AGR水平低于未复发组,NLR水平则高于未复发组。此外,miR-152、AGR、NLR均被证实为膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发的影响因素,且联合检测这些指标在预测术后复发方面具有较高价值。因此,miR-152、AGR、NLR的检测为膀胱肿瘤患者的病情发展和预后评估提供了重要参考。

综上所述,miR-152、AGR在膀胱肿瘤患者血清中表达水平明显降低,NLR水平明显升高,其可以作为判断患者发病与术后复发的重要指标,且联合检测对膀胱肿瘤经尿道肿瘤电切术后复发具有较高的预测价值,另外,TNM分期、肿瘤数目均是影响膀胱肿瘤患者术后的独立危险因素。但本研究中仍存在一定局限性,包括患者在招募过程中可能存在偏差,且由于该研究依赖于单个中心的数据,且研究规模较小,可能会限制结果的普遍性,后期仍需进一步验证。

参考文献

- [1] Kannan D, Sekaran PG, Sankaran S, et al. The Impact of En-bloc Transurethral Resection of Bladder Tumour on Clinical, Pathological and Oncological Outcomes: A Cohort Study[J]. *Cureus*, 2023, 15(7):e42523.
- [2] Oswald D, Pallauf M, Herrmann TRW, et al. Transurethrale Resektion von Blasen-tumoren (TUR-B) [Transurethral resection of bladder tumors (TURBT)] [J]. *Urologe A*, 2022, 61(1):71-82.
- [3] Song Y, Tian J, Yang L, et al. Prognostic value of preoperative platelet-related parameters and plasma fibrinogen in patients with non-muscle invasive bladder cancer after transurethral resection of bladder tumor [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(26):2933-2942.
- [4] 张红森,郭国营,杨翠,等. MiR-152在膀胱癌中的表达以及对ERBB3/AKT2信号通路的调节作用[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1):55-62.
- [5] 陈万臣,辛莘,郭雅丽,等. NLR,PLR,RDW检测在结直肠癌诊断、预后评估中的研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6):893-896.
- [6] Schuettfort VM, Dandrea D, Quhal F, et al. Impact of preoperative serum albumin-globulin ratio on disease outcome after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(4):e235.
- [7] Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, et al. NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 2.2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(10):1213-1224.
- [8] 王焕军,关键,郭燕,等. 膀胱DWI的初步应用:膀胱癌术后复发与术后良性改变的鉴别[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2014, 23(01):27-32.
- [9] Zhao R, Shan J, Nie L, et al. The predictive value of the ratio of the product of neutrophils and hemoglobin to lymphocytes in non-muscular invasive bladder cancer patients with postoperative recurrence [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(8):e23883.
- [10] Zhu X, Shen Z, Man D, et al. miR-152-3p Affects the Progression of Colon Cancer via the KLF4/IFITM3 Axis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020(1):8209504.
- [11] 李书林,廖艺琳,周子杰,等. miR-4306通过下调SATB2表达抑制骨肉瘤细胞增殖,迁移与侵袭[J]. *江苏大学学报:医学版*, 2023, 33(1):42-48.
- [12] Meng F, Zhang Z. MicroRNA-152 specifically targets kinesin family member 14 to suppress the advancement of bladder cancer cells via PI3K/AKT pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 692(1):149337.
- [13] 邓智轩,阳宁. 炎症反应标志物与膀胱癌预后关系的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4):621-624.
- [14] 甄洪涛,杜鹏,易强,等. 白蛋白与球蛋白比值对膀胱癌患者术后生存情况的预测作用[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(10):816-820.
- [15] Shen C, Zhou K, Wang W, et al. The prognostic value of preoperative serum albumin in patients with bladder urothelial carcinoma undergoing transurethral resection of bladder tumor: A prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(27):e26548.
- [16] Zhang Q, Lai Q, Wang S, et al. Clinical Value of Postoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Change as a Detection Marker of Bladder Cancer Recurrence [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(1):849-860.
- [17] Chen H, Wu X, Wen Z, et al. The Clinicopathological and Prognostic Value of NLR, PLR and MLR in Non-Muscular Invasive Bladder Cancer [J]. *Arch Esp Urol*, 2022, 75(5):467-471.

CEUS-FNAC 联合血清 CA153、VEGF 检测对乳腺癌转移 SLN 的诊断价值

杨乐¹ 张宇^{2*} 徐鑫³ 李璇² 徐培璐⁴

[摘要] 目的 分析超声造影引导下细针穿刺细胞学检查(CEUS-FNAC)联合血清糖类抗原153(CA153)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)检测对乳腺癌转移前哨淋巴结(SLN)的诊断价值。方法 选取开滦精神卫生中心2021年3月至2023年6月期间收治的150例乳腺癌患者为研究对象,均行CEUS-FNAC检查,并检测血清CA153、VEGF水平,根据患者是否出现SLN转移分为转移组及非转移组,以患者病理活检为金标准,分析CEUS-FNAC诊断乳腺癌转移SLN的准确率,采用多因素Logistic回归分析乳腺癌转移SLN发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF对乳腺癌转移SLN的诊断效能。结果 150例乳腺癌患者经病理活检结果显示,有35例患者发生SLN转移,未转移115例。CEUS检测到SLN共183个,所有患者均行CEUS-FNAC,检测到31例患者SLN转移,未转移119例;CEUS-FNAC诊断乳腺癌转移SLN准确率为89.33%(134/150);CEUS-FNAC与病理活检诊断一致性较高(Kappa=0.621, $P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,血清CA153、VEGF水平是乳腺癌转移SLN发生的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF诊断乳腺癌转移SLN的曲线下面积(AUC)、特异度及灵敏度分别为0.950、94.30%、95.70%,联合诊断效能显著高于三者单独诊断($P<0.05$)。结论 CEUS-FNAC诊断乳腺癌转移SLN准确率较高,与血清CA153和VEGF联合可提高对乳腺癌转移SLN的诊断效能。

[关键词] 乳腺癌;前哨淋巴结转移;超声造影;细针穿刺细胞学检查;糖类抗原153;血管内皮细胞生长因子

Diagnostic value of CEUS-FNAC combined with serum CA153 and VEGF for SLN metastasis in breast cancer

YANG Le¹, ZHANG Yu^{2*}, XU Xin³, LI Xuan², XU Peilu⁴

(1. Department of Radiology, Kailuan Mental Health Center, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Ultrasound, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 3. CT Room, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 4. Department of Radiology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (CEUS - FNAC) combined with serum carbohydrate antigen 153 (CA153) and vascular endothelial growth factor (VEGF) for sentinel lymph node (SLN) metastasis in breast cancer. **Methods** A total of 150 patients with breast cancer admitted to the hospital from March 2021 to June 2023 were selected as study subjects. CEUS-FNAC was performed and serum CA153 and VEGF levels were detected. The patients were divided into the metastasis group and non-metastasis group based on whether they had SLN metastasis. The accuracy of CEUS-FNAC for diagnosing SLN metastasis in breast cancer was analyzed using

基金项目:河北省医学科学研究课题项目(20240439)

作者单位:1. 开滦精神卫生中心放射科,河北,唐山 063000

2. 唐山中心医院超声科,河北,唐山 063000

3. 唐山弘慈医院CT室,河北,唐山 063000

4. 开滦总医院放射科,河北,唐山 063000

*通信作者:张宇, E-mail: duledu198549@163.com

biopsy as the gold standard. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing SLN metastasis in breast cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of CEUS-FNAC combined with serum CA153 and VEGF for SLN metastasis in breast cancer. **Results** Pathological results from patients enrolled in the study showed that there were 35 patients with SLN metastasis and 115 patients without it. CEUS detected a total of 183 SLNs, while CEUS-FNAC found 31 patients with SLN metastasis and 119 patients without it. The accuracy of CEUS-FNAC in diagnosing SLN metastasis in breast cancer was 89.33% (134/150) with high consistency with pathological diagnosis ($Kappa=0.621$, $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum CA153 and VEGF levels were independent risk factors for SLN metastasis in breast cancer ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC), specificity and sensitivity of CEUS-FNAC combined with serum CA153 and VEGF for diagnosing SLN metastasis in breast cancer were 0.950, 94.30% and 95.70% respectively. The efficacy of the combined diagnosis was significantly higher than that of each individual indicator ($P<0.05$). **Conclusion** CEUS-FNAC is highly accurate in diagnosing SLN metastasis in breast cancer. The combined use of CEUS-FNAC, serum CA153 and VEGF can improve the diagnostic efficacy for SLN metastasis in breast cancer.

[KEY WORDS] Breast cancer; Sentinel lymph node metastasis; Contrast-enhanced ultrasound; Fine-needle aspiration cytology; Carbohydrate antigen 153; Vascular endothelial growth factor

乳腺癌是常见女性癌症,其复杂性及多样性对临床医师识别及评估产生影响。近些年该疾病发病风险逐渐升高,对女性生命健康造成威胁^[1]。随着手术联合放化疗方案的不断完善,此类患者5年总生存率得到显著提高^[2]。前哨淋巴结(Sentinel lymph node, SLN)是癌细胞转移的第一淋巴结,当乳腺癌患者出现SLN转移,提示病情已发展至中晚期,故SLN转移情况对于临床分期、治疗方案制定及预后评估均有重要的临床意义。超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术可显示淋巴结内部的真实血流灌注情况,继而准确提示转移部位^[3]。超声造影结合细针穿刺细胞学检查(Contrast enhanced ultrasound combined with fine needle aspiration cytology examination, CEUS-FNAC)具有创伤小、诊断准确率高等优势^[4]。经研究证实CEUS-FNAC对甲状腺癌患者是否发生转移性淋巴结具备较高的诊断价值^[5]。此外,肿瘤标志物糖类抗原153(Carbohydrate antigen 153, CA153)、血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)在乳腺癌病情发展及预后评估中发挥重要作用^[6-7]。本次研究分析CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF检测对乳腺癌转移SLN的诊断价值,为临床提供诊断提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取开滦精神卫生中心2021年3月至2023年6月期间收治的150例乳腺癌患者为研究对象。纳

入标准:①均满足乳腺癌相关诊疗指南中的诊断标准^[8];②无CEUS检查禁忌症;③年龄超过18岁;④患者及其家属均知情本次研究目的、风险及获益等,且签署知情同意书。排除标准:①精神异常者;②合并免疫性疾病者;③既往存在放疗史;④既往有乳房手术者;⑤临床基线资料、影像学资料等不完善。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 CEUS-FNAC 检查

使用彩色超声诊断仪(飞利浦IUELITE)对患者进行CEUS检查,探头频率为7.5 MHz;取患者仰卧位,并告知患者手臂外侧外展,充分暴露乳房、腋窝等,首先对乳晕及周围皮肤进行消毒,以乳晕为圆心选取4点,皮下注射超声造影剂,每点注射剂量为0.3 mL,注射完毕后轻按摩,以促进造影剂吸收,然后进行CEUS检查,将机械指数调节为0.06,扫查范围为造影剂注射部位延伸至腋窝方向,发现淋巴结显影则持续跟踪,穿刺点选取造影异常增强区域,并观察淋巴结与周围结构的关系,以选取最佳穿刺点。首先对穿刺点周围进行常规消毒处理,在CEUS引导下进针,并调节进针角度,达到穿刺的SLN边缘后,针尖行多角度提插以获取淋巴结细胞样本,并将其置于滤纸上后使用10%甲醛固定,然后送至病理检查,由经验丰富的细胞病理医生在显微镜下观察细胞涂片,确定是否存在SLN转移。以上检查均由同一组经验丰富的医师完成。

1.2.2 血清CA153、VEGF检测

取患者入院时空腹静脉血5 mL,放置离心机

中行常规离心操作,设置转速为3 000 r/min,半径为10 cm,时间为10 min;离心完毕取上清液,采用电化学发光法检测血清CA153水平,酶联免疫吸附法检测血清VEGF水平。

1.2.3 病理活检

CEUS-FNAC检查完成后,对SLN进行穿刺活检,将活检组织样本送病理科进行石蜡切片和HE染色,病理医生根据组织学特征明确诊断是否存在转移。

1.2.4 资料收集

根据患者电子病历,收集患者年龄、体质量指数(BMI)、绝经情况、病理类型、患侧、肿瘤位置及肿瘤直径等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 呈现,用 χ^2 检验或Fisher精确检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 呈现,两组之间的差异通过 t 检验;采用Kappa检验诊断的一致性;多因素Logistic回归分析乳腺癌转移SLN发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF(串联试验)对乳腺癌转移SLN的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS-FNAC检查结果与病理活检诊断的一致性比较

150例乳腺癌患者经病理活检结果显示,有35例患者发生SLN转移,未转移115例。CEUS检测到SLN共183个,所有患者均行CEUS-FNAC,检测到31例患者SLN转移,未转移119例;与病理活检结果对照见表1。CEUS-FNAC诊断乳腺癌转移SLN准确率为89.33%(134/150);CEUS-FNAC与病理活检诊断一致性较高(Kappa=0.621, $P < 0.05$)。

2.2 乳腺癌转移SLN单因素分析

根据患者是否出现SLN转移分为转移组($n=35$)及非转移组($n=115$);转移组血清CA153、VEGF水平显著高于对照组,比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 乳腺癌转移SLN单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

| 指标 | 转移组($n=35$) | 非转移组($n=115$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------|---------------|-----------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 53.25±6.35 | 52.48±7.12 | 0.574 | 0.567 |
| BMI(kg/m ²) | 23.14±1.36 | 22.85±1.48 | 1.034 | 0.303 |
| 绝经情况 | | | 2.238 | 0.135 |
| 是 | 26(74.29) | 98(85.22) | | |
| 否 | 9(25.71) | 17(14.78) | | |
| 病理类型 | | | 2.970 | 0.227 |
| 浸润性导管癌 | 25(74.43) | 97(84.35) | | |
| 浸润性小叶癌 | 3(8.57) | 5(4.35) | | |
| 其他 | 7(20.00) | 13(11.30) | | |
| T分期 | | | 0.002 | 0.969 |
| T1 | 19(54.29) | 62(53.91) | | |
| T2 | 16(45.71) | 53(46.09) | | |
| 患侧 | | | 2.875 | 0.090 |
| 左侧 | 15(42.86) | 68(59.13) | | |
| 右侧 | 20(57.14) | 47(40.87) | | |
| 肿瘤位置 | | | 0.426 | 0.984 |
| 乳晕 | 3(8.57) | 10(8.70) | | |
| 内上象限 | 7(20.00) | 21(18.26) | | |
| 内下象限 | 8(22.86) | 25(21.74) | | |
| 外上象限 | 10(28.57) | 30(26.09) | | |
| 外下象限 | 7(20.00) | 29(25.22) | | |
| 肿瘤直径(mm) | 14.63±1.89 | 14.21±2.06 | 1.076 | 0.284 |
| CA153(U/mL) | 25.63±3.77 | 20.65±2.53 | 9.011 | <0.001 |
| VEGF(pg/mL) | 254.41±32.42 | 204.75±25.69 | 9.394 | <0.001 |

2.3 乳腺癌转移SLN的多因素Logistic回归分析

以乳腺癌患者是否出现SLN转移为因变量(是=1,否=0),将血清CA153、VEGF水平作为自变量,多因素Logistic回归分析结果显示,血清CA153、VEGF水平是乳腺癌转移SLN发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 乳腺癌转移SLN的多因素Logistic回归分析

| 指标 | β 值 | SE值 | Wald χ^2 值 | OR值 | 95% CI | P 值 |
|-------|-----------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|
| CA153 | 0.525 | 0.255 | 4.239 | 1.690 | 1.026~2.787 | 0.040 |
| VEGF | 0.741 | 0.329 | 5.073 | 2.098 | 1.101~3.998 | 0.025 |

2.4 CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF对乳腺癌转移SLN的诊断效能

ROC曲线分析结果显示,CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF诊断乳腺癌转移SLN的曲线下面积(AUC)、特异度及灵敏度分别为0.950、94.30%、95.70%,联合诊断效能显著高于三者单独诊断($P < 0.05$)。见表3、图1。

表3 CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF对乳腺癌转移SLN的诊断效能

| 检查指标 | AUC | 标准误 | 95% CI | 临界值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | P 值 |
|-----------|-------|-------|-------------|--------------|--------|--------|--------|
| CEUS-FNAC | 0.835 | 0.048 | 0.742~0.929 | | 71.40 | 95.70 | <0.001 |
| CA153 | 0.855 | 0.044 | 0.769~0.942 | 24.30 U/mL | 74.30 | 93.00 | <0.001 |
| VEGF | 0.883 | 0.036 | 0.812~0.955 | 235.31 pg/mL | 77.10 | 88.70 | <0.001 |
| 三者联合 | 0.950 | 0.025 | 0.900~0.999 | | 94.30 | 95.70 | <0.001 |

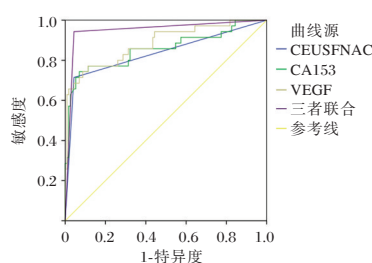


图1 ROC曲线图

3 讨论

乳腺癌的早期诊断及治疗是提高生存率及改善预后的关键,其中SLN是否转移是病情判断及预后评估的重要指标,也是治疗方案制定的重要依据。乳腺癌SLN转移可通过多种影像学方式进行诊断,近些年随着造影技术的发展,CEUS引导下的FNAC检查在医学诊断领域逐步得到应用,为乳腺癌SLN的检出及定性提供可能^[9]。

本次研究收集150例乳腺癌患者临床资料,病理活检结果显示有35例患者发生SLN转移,未转移115例;本次研究结果显示所有患者均行CEUS-FNAC,CEUS-FNAC诊断乳腺癌转移SLN准确率为89.33%;CEUS-FNAC与病理活检诊断一致性较高,说明CEUS-FNAC对乳腺癌转移SLN具有一定的诊断价值。CEUS是一种新的可行的SLN检查技术,其原理是由于造影剂内气体与血液存在显著的声阻抗差异,提高血液的背向散射水平获得对比增强图像,可实现器官和组织的实时血液灌注成像,能够在一定程度上反映SLN转移情况^[10]。CEUS能够实现对SLN的精确定位。通过皮下注射微泡造影剂,可以实时观察造影剂在淋巴管内的引流情况,从而确定SLN的位置^[11]。FNAC是一项简单易行的微创技术,超声引导下的FNAC诊断腋窝淋巴结转移敏感性较低,但特异性高,在临床上使用广泛。虽然FNAC不能直接定位SLN,但结合CEUS使用,可以先利用CEUS定位可疑的SLN,然后对其进行FNAC。这样可以提高诊断的准确性,减少不必要的活检。此外血清指标在乳腺癌淋巴结转移中发挥着重要作用^[12]。在本次研究中,转移组血清CA153、VEGF水平显著高于对照组,且以上血清指标是乳腺癌转移SLN的独立危险因素,说明血清CA153、VEGF对乳腺癌转移SLN具有一定的诊断价值。其原因在于CA153是一种肿瘤标志物,其浓度通常与体内肿瘤负荷成正比,在乳腺癌患者体内呈高水平表

达。乳腺癌患者出现SLN转移,意味着肿瘤负荷增加,其水平显著升高^[13]。VEGF是一种促血管生成因子,乳腺癌细胞通过分泌大量VEGF来促进新生血管形成,从而获得更多的营养和氧气,支持自身的快速生长、扩散和转移^[14]。肿瘤生长、浸润及转移等均受到新血管形成的影响,高水平的VEGF与肿瘤进展有关,能促进乳腺癌细胞的增殖和转移^[15]。故动态监测以上血清指标的变化有助于早期发现乳腺癌SLN转移情况,从而及时采取相应的治疗措施。但单纯血清指标诊断效能有限,将CEUS-FNAC联合血清指标进行诊断,ROC曲线分析结果显示,CEUS-FNAC联合血清CA153、VEGF诊断乳腺癌转移SLN的AUC、特异度及灵敏度分别为0.950、94.30%、95.70%,联合诊断效能显著高于三者单独诊断。说明CEUS-FNAC联合血清CA153和VEGF检测在诊断乳腺癌转移SLN中具有较高的临床价值,能够显著提高诊断效能,为乳腺癌的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。

综上所述,CEUS-FNAC联合血清CA153和VEGF可提高对乳腺癌转移SLN的诊断效能。

参考文献

- [1] Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern [J]. *Br J Radiol*, 2022, 95 (1130): 20211033.
- [2] Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021 [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(10): 1216-1235.
- [3] 唐文静,朱婷,方静. 超声造影联合超声弹性成像技术对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的诊断价值 [J]. *中国临床研究*, 2022, 35(2): 226-229.
- [4] 袁芊芊,侯晋轩,李金朋,等. 细针穿刺细胞学检查与粗针穿刺活检术对甲状腺结节的诊断效能比较 [J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(5): 772-779.
- [5] 唐艳,高阿维,白玲娇,等. 超声造影联合细针穿刺细胞学检查对甲状腺乳头状癌患者颈淋巴结转移的诊断价值 [J]. *海南医学*, 2023, 34(7): 998-1002.
- [6] 王绪麟,孟娟,李慧璇,等. 彩色多普勒超声结合血清CA153、MUC1、GDF3对早期乳腺癌的诊断价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(16): 3169-3172.
- [7] 王绪麟,刘新梅,孟娟,等. 血清CA50和sAx1及VEGF-C检测在乳腺癌前哨淋巴结转移中的预测价值 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(4): 508-511.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺癌肿瘤学组,邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092-1186.

(下转第934页)

腰背痛患者中 D-dimer 水平对椎体骨质疏松压缩性骨折的诊断价值

孙岩岩* 苏鹏 彭建刚

[摘要] 目的 评估血浆 D-二聚体(DD)在腰背痛患者中对椎体骨质疏松压缩性骨折(OVCF)诊断的价值。方法 回顾性分析 2021 年 2 月至 2024 年 1 月在怀远县中医院就诊的 124 例腰背痛患者数据,根据核磁共振成像(MRI)结果是否患有 OVCF 分为 OVCF 组($n=72$)和非 OVCF 组($n=52$),单变量分析两组患者的各变量差异,并采用 Logistic 回归方法分析各变量与椎体骨质疏松压缩性骨折的相关性,据此绘制 ROC 曲线进一步分析 DD 水平对椎体骨质疏松压缩性骨折的诊断效能。结果 两组患者的年龄、性别、DD 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,年龄大、性别男、DD 水平高表达为椎体骨质疏松压缩性骨折独立风险因素($OR=2.033$)。ROC 曲线分析表明,DD 在 OVCF 诊断中的 AUC 为 0.878,敏感性和特异性均为 0.800,提示 DD 对 OVCF 具有良好的诊断效能。结论 DD 作为便捷的实验室指标,在影像受限时对 OVCF 筛查诊断具潜在价值,虽非特异性但诊断性能佳,是有前景的生物标志物。

[关键词] 腰背痛; D-二聚体; 椎体骨质疏松; 压缩性骨折; 诊断价值

The diagnostic value of D-dimer level in patients with low back pain for vertebral osteoporotic compression fractures

SUN Yanyan*, SU Peng, PENG Jiangang

(Orthopedics Department, Huaiyuan County Traditional Chinese Medicine Hospital, Bengbu, Anhui, China, 233400)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the diagnostic value of plasma D-dimer (DD) in patients with low back pain for osteoporotic vertebral compression fractures (OVCF). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of 124 patients with low back pain who visited our hospital from 2021 to 2024. Based on the results of magnetic resonance imaging (MRI), they were divided into two groups: OVCF group ($n=72$) and non-OVCF group ($n=52$) depending on the presence of OVCF. Univariate analysis was conducted to assess the differences in various variables between the two groups of patients. Logistic regression was then used to analyze the correlation between various variables and vertebral compression fractures caused by osteoporosis. Subsequently, ROC curves were drawn to further analyze the diagnostic efficacy of DD level for identifying vertebral compression fractures caused by osteoporosis. **Results** There were statistically significant differences in age, gender, and DD levels between the two groups of patients ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that older age, male gender, and high DD levels were independent risk factors for vertebral osteoporotic compression fractures ($OR=2.033$). The ROC curve analysis demonstrated that the AUC of DD in diagnosing OVCF was 0.878, with a sensitivity and specificity of 0.800, indicating that DD has good diagnostic efficacy for OVCF. **Conclusions** DD, as a convenient laboratory indicator, has potential value in screening and diagnosing OVCF when imaging is limited. Although non-specific, it has good diagnostic performance and is a promising biomarker.

[KEY WORDS] Lower back pain; D-dimer; Vertebral osteoporosis; Compression fracture; Diagnostic value

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a009)

作者单位:怀远县中医院骨科,安徽,蚌埠 233400

*通信作者:孙岩岩, E-mail:qyzsyy@126.com

椎体压缩性骨折(osteoporotic vertebral compression fractures, OVCF)是骨质疏松症患者中最常见的并发症^[1]。OVCF患者常因腰背部疼痛而就诊,这种疼痛可能源于骨折导致的脊柱及周围组织损伤,严重影响患者的生活质量^[2]。传统的X线片虽然能够初步评估椎体的压缩情况,但其灵敏度有限,容易导致漏诊,从而延误治疗^[3]。磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)不仅能准确判断骨折的新鲜程度,还能发现隐匿性椎体骨折,为患者提供更为精确的诊断信息。然而,MRI检查存在一些局限性,如体内非钛类金属存留的患者无法接受检查,部分患者因无法长时间保持体位静止而感到不适^[4]。因此,寻找一种快速、准确的筛查方法对于及时诊断和治疗OVCF至关重要。研究表明^[5],骨折患者的血浆D二聚体(D-dimer, DD)水平显著升高,这可能与骨折后的炎症反应和凝血状态变化有关。因此,DD水平可能成为诊断OVCF的一个重要生物标志物^[6]。为了验证这一假设,本研究回顾性分析了本中心的诊治数据,旨在评估DD作为腰背痛患者中OVCF筛选或风险评估生物标志物的可行性,以期提高OVCF早期诊断的便捷性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入了怀远县中医院自2021年2月至2024年1月于急诊、骨科门诊及骨科住院病房就诊的患者数据,筛选出以腰背痛为主诉并进行了影像学检查以明确是否有压缩性骨折诊断的患者,共644例。本研究排除了以下疾病导致的腰背痛患者:重大创伤、椎体肿瘤转移、感染性疾病、其他骨科或运动医学相关性较低的疾病,并排除了诊治过程中未检测DD水平的病例。最终分析队列中共含124例病例。该研究已获得伦理审查委员会批准。相关的数据均由本院数据库中的样本检测数据及影像学数据获得,且为涉及患者的个人信息,故知情同意得到豁免。根据核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)结果是否患有OVCF分为OVCF组($n=72$)和非OVCF组($n=52$)。

1.2 MRI诊断

对所有患者行椎体MRI检查:采用了XGY-OPEN-1.5T型号的开放式永磁型磁共振扫描仪,配备特制的脊柱阵列线圈,扫描涵盖冠状位、轴位及

矢状位等多个维度,旨在精准捕捉椎体信号。扫描参数设置为矩阵规格为200 mm×200 mm,层厚保持在4 mm,层间距则在1至2 mm之间优化,螺距设定为1.375, T1WI(采用TSE序列)的参数设置为TE 12 ms, TR 450 ms;而T2WI(同样采用TSE序列)则调整为TE 18 ms, TR 550 ms;此外, T2WI脂肪抑制序列的特定参数设定为TE 110 ms, TR 4 400 ms。在正式扫描前,会向患者体内注射适量(0.1~0.2 mmol/kg)的Gd-DTPA对比剂,以增强图像的对比度,随后再次进行扫描。所有获得的MRI影像学图像均由两位具有丰富经验的资深专家医师并行审阅,以确保诊断的准确性。当患者的MRI图像呈现出以下特征时,可高度怀疑为骨质疏松性椎体压缩骨折: T1WI上,骨折区域边界显得模糊且不规则,信号强度明显降低,且信号影边缘呈现出水平线条状或广泛片状改变;在T2WI上,则可观察到骨皮质及骨腔内信号同样减弱,而在骨皮质周围存在明显的高信号水肿带;进一步在脂肪抑制序列中,骨折区域以高信号的片状影呈现。

1.3 指标检测

采集清晨空腹状态下的静脉血液样本3 mL,随后通过离心技术将血清与血细胞分离,对两组均进行血样采集和检测,并进行血常规及生化指标等常规检查。收集并分析以下主要指标:DD、血红蛋白(hemoglobin, Hb),白细胞(white blood cell, WBC),血小板(platelet, Plt),血浆白蛋白(Albumin, Alb),活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。同时收集两组患者年龄、性别情况结合以上指标进行对比分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,组间行 t 检验;计数资料及等级资料用 $n(\%)$ 表示,组间行 χ^2 检验;相关性采用Pearson相关系数分析;采用多因素Logistic回归分析影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对预测模型的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 椎体骨质疏松压缩性骨折的单因素分析

单因素分析结果显示,两组Hb、WB、Plt、Alb、APTT、PT比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组年

龄、性别、DD水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 椎体骨质疏松压缩性骨折的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

| 因素 | OVCF组 (n=72) | 非OVCF组 (n=52) | χ^2/t 值 | P值 |
|------------------------|-----------------|------------------|--------------|--------|
| 性别 | | | 8.648 | 0.003 |
| 男 | 20(27.78) | 28(53.85) | | |
| 女 | 52(72.22) | 24(46.15) | | |
| 年龄 | 77.51±9.82 | 69.46±11.75 | 4.146 | <0.001 |
| D二聚体(mg/mL) | 5.47±2.21 | 2.36±0.79 | 9.701 | <0.001 |
| Hb(g/L) | 14.15±2.01 | 14.56±2.09 | 1.102 | 0.273 |
| WBC($\times 10^9/L$) | 8.05±1.10 | 7.94±1.26 | 0.517 | 0.606 |
| Plt($\times 10^9/L$) | 198.54±81.04 | 215.68±96.44 | 1.073 | 0.286 |
| Alb(g/L) | 3.87±0.55 | 4.01±0.47 | 1.485 | 0.140 |
| APTT(s) | 28.54±3.55 | 27.59±4.16 | 1.368 | 0.174 |
| PT(s) | 12.41±1.12 | 12.47±1.25 | 0.280 | 0.780 |

2.2 椎体骨质疏松压缩性骨折的多因素 Logistic 回归分析

建立非条件 Logistic 回归模型,以本研究资料为样本,以是否存在 OVCF 为因变量,赋值 1=是,0=否,以单因素分析中呈现显著的 3 个因素为自变量进行回归分析。结果显示,年龄大、性别女、DD 水平高表达均是椎体骨质疏松压缩性骨折的独立危险因素($OR > 1$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 DD 水平对椎体骨质疏松压缩性骨折的诊断价值

ROC 曲线分析显示,DD 水平与诊断 OVCF 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.878, 95%CI 为 0.801-0.936。根据 Youden 指数分析,采用 DD 3.26 mg/mL 为临界值时,其敏感度及特异度分别为 0.800 和 0.800。见表 3、图 1。

表3 DD水平对椎体骨质疏松压缩性骨折的诊断价值

| 检测指标 | 最佳截断值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | P值 |
|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| D二聚体(mg/mL) | 0.851 | 0.878 | 0.801-0.936 | 0.800 | 0.800 | <0.001 |

3 讨论

OVCF 作为老年人群中的常见骨骼健康问题,其发病率的上升与全球人口老龄化趋势紧密相连^[7]。这一趋势不仅体现在发达国家,也在发展中

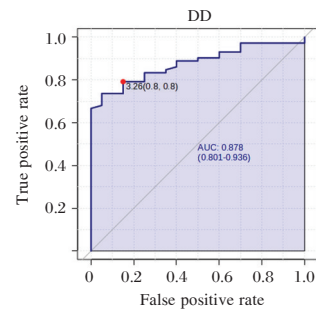


图1 ROC曲线图

国家如中国日益显著^[8]。随着社会经济的快速发展和医疗保健水平的不断提升,人们的预期寿命延长,但同时也伴随着一系列与年龄相关的健康问题,OVCF 便是其中之一^[9]。在中国,随着老年人口基数的不断扩大,OVCF 的发病率呈现出稳步增长的态势,对个人健康、家庭负担乃至社会经济都构成了不小的挑战^[10]。目前,MRI 作为诊断 OVCF 的金标准,以其高分辨率和无辐射的优势,能够精确显示骨折的形态学改变、椎体内部信号变化以及周围软组织受累情况,对于评估骨折的严重程度、制定治疗方案及预测预后具有重要意义^[11]。然而,MRI 的高昂成本、设备资源的有限性以及患者对于检查环境的适应性限制,使得这一技术在某些地区或特定人群中难以广泛应用^[12]。因此,探索更为经济、便捷且有效的诊断方法显得尤为重要。在此背景下,生物标志物的研究成为了一个热点方向。DD 作为一种反映体内凝血与纤溶系统动态平衡的指标,其水平的变化与多种疾病状态密切相关^[13]。在 OVCF 的病理生理过程中,骨折导致的局部炎症反应、血管损伤以及随后的组织修复过程,都可能触发凝血系统的激活和纤溶系统的反应,导致血浆中 DD 水平升高^[14]。

本研究结果表明,年龄和性别是 OVCF 的独立危险因素。首先,年龄是 OVCF 的一个已知风险因素^[15],随着年龄的增长,骨骼质量逐渐下降,骨密度降低,骨质疏松的发生率增加,从而提高了 OVCF 的风险。这与既往研究^[16]结果一致,强调了年龄因素在 OVCF 诊断中的重要性。而老年女性群体在经历绝经后,体内雌激素水平会经历一个急剧的下

表2 椎体骨质疏松压缩性骨折的多因素 Logistic 回归分析

| 因素 | 赋值 | β 值 | S.E 值 | Wald χ^2 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|-------------|---------|-----------|-------|---------------|-------|-------------|--------|
| 年龄 | 连续变量 | 0.674 | 0.213 | 8.558 | 1.842 | 1.564-2.646 | <0.001 |
| 性别 | 1=女,0=男 | 0.545 | 0.187 | 10.520 | 1.704 | 1.133-2.412 | <0.001 |
| D二聚体(mg/mL) | 连续变量 | 0.723 | 0.259 | 8.037 | 2.033 | 1.327-3.248 | <0.001 |

滑过程^[17]。雌激素作为骨骼健康的重要守护者,其水平的降低直接削弱了其对骨骼的保护效应,进而加速了骨质的流失速度,使得这一群体更易受到骨质疏松及其相关并发症的威胁,从而成为 OVCF 的高发人群^[18]。DD 是由纤维蛋白降解产物组成的标志物,其水平升高通常反映体内存在高凝状态或纤溶亢进^[19]。在 OVCF 患者中,由于骨折导致的局部炎症反应和血管损伤,可能引发凝血系统的激活和纤溶系统的亢进,从而导致 DD 水平升高^[20]。本研究结果显示,DD 水平高表达是 OVCF 的独立危险因素,进一步证实了 DD 在 OVCF 诊断中的潜在价值。通过 ROC 曲线分析,本研究发现,DD 在 OVCF 诊断中的 AUC 为 0.878,敏感性和特异性均为 0.800,这表明 DD 对 OVCF 具有良好的诊断效能。这一结果不仅为 DD 作为 OVCF 诊断标志物提供了有力的证据支持,也为临床实践中利用 DD 水平辅助诊断 OVCF 提供了新的思路和方法。

综上所述,DD 作为便捷的实验室指标,在影像受限时对 OVCF 筛查诊断具潜在价值,虽非特异性但诊断性能佳,是有前景的生物标志物。

参考文献

- [1] 赵加庆,赵子豪,于先凯,等.骨质疏松椎体压缩性骨折研究进展[J].国际医药卫生导报,2022,28(13):1806-1809.
- [2] Wen B, Zhang Y, He J, et al. Causal impact of DNA methylation on refracture in elderly individuals with osteoporosis - a prospective cohort study[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2024, 25(1).
- [3] 张海锋,周华亮,朱镛辉,等.骨质疏松椎体压缩性骨折治疗现状及展望[J].中国老年保健医学,2023,21(6):85-91.
- [4] 夏秋俊,夏巍巍,姜新林.多层螺旋CT与MRI在腰椎压缩性骨折中的诊断价值对比分析[J].世界复合医学,2023,9(6):20-22+30.
- [5] 冯刚,韩伟杰.凝血指标、D-二聚体及 FDP 水平联合检测对骨折病人的诊断价值[J].血栓与止血学,2021,27(4):590-591.
- [6] 徐翠英.D-二聚体检测在下肢骨折诊断和治疗中的应用价值[J].双足与保健,2019,28(1):95-96.
- [7] Ju G, Liu X. A nomogram prediction model for refracture in elderly patients with osteoporotic vertebral compression fractures after percutaneous vertebroplasty [J]. Eur Spine J, 2023 (11):32.
- [8] 李娜,杨燕飞,鲁兰莫,等.老年骨质疏松性椎体压缩性骨折术后疼痛影响因素 Meta 分析[J].中国老年保健医学,2024,22(4):58-62.
- [9] 张球良,梁国坚,彭波,等.骨质疏松性胸腰椎压缩骨折患者椎旁肌退变与矢状位平衡关系研究[J].医学研究与战创伤救治,2024,37(8):830-837.
- [10] 陈善堂.老年骨质疏松性椎体压缩性骨折椎体成形术后继发骨折的影响因素[J].中国老年学杂志,2020,40(8):1654-1657.
- [11] Joo BY, Kim MY, Park CY, et al. Evaluating Meniscus, Ligament and Soft Tissue Injury Using MRI in Tibial Plateau Fractures: A Tscherne Classification Approach [J]. Medicina, 2024, 60(12):2073-2073.
- [12] 陈雪松,宋超,肖国庆,等.地舒单抗和唑来膦酸用于 OVCF 经 PKP 后的疗效对比[J].中国骨质疏松杂志,2025,31(1):44-48.
- [13] 郑燕丽,马雄飞,张海峰,等.MRI 联合骨代谢指标在骨质疏松椎体压缩性骨折术后疗效评估及不良预后预测中的应用价值[J].中国现代医生,2024,62(22):32-36.
- [14] 姜天洪,葛泽峰,田新月,等.骨质疏松性椎体压缩性骨折经皮椎体成形术后继发椎体再骨折的相关因素分析[J].脊柱外科杂志,2023,21(1):21-25.
- [15] 李秋江,房晓敏,王胤斌,等.骨质疏松性椎体压缩性骨折椎体强化术后椎体再骨折的相关因素[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2021,14(3):252-260.
- [16] Huang X, Jiao W, Zhai YL, et al. [Effect of injury degree of osteoporotic vertebral compression fracture on bone cement cortical leakage after percutaneous kyphoplasty]. [J]. Zhongguo xue fu chong jian wai ke za zhi, 2023, 37 4:452-456.
- [17] 欧阳少明,饶放萍,刘辉,等.绝经后妇女骨质疏松性压缩骨折 PVP、PKP 治疗效果及优劣势比较[J].中国老年学杂志,2020,40(1):99-102.
- [18] 唐晶晶,何嘉辉,梁梓扬,等.PKP 治疗有无裂隙骨质疏松椎体压缩骨折骨水泥渗漏比较[J].中国矫形外科杂志,2020,28(20):1825-1829.
- [19] 刘爱兵,李荷明,陈小武,等.血浆 D 二聚体水平在急性冠脉综合征、急性肺栓塞、主动脉夹层鉴别诊断中的应用价值研究[J].智慧健康,2020,6(17):10-12.
- [20] 徐丙,王雪艳,冯建立,等.凝血指标联合 D 二聚体诊断脑卒中的价值[J].临床研究,2023,31(7):131-134.

(上接第 930 页)

- [9] 邵春晖,罗永科,姜珏,等.超声造影特征及定量参数诊断 C-TIRADS 4 类细针穿刺细胞学检查不明确甲状腺结节的价值[J].实用临床医药杂志,2023,27(16):1-6.
- [10] 乔旭东.超声引导下甲状腺细针穿刺细胞学检查与超声造影联合检查对甲状腺结节定性诊断的价值[J].中国医药导报,2022,19(34):149-153.
- [11] 王晓庆,梁轩,李德毅,等.超声造影联合超声引导细针穿刺对胰腺恶性肿瘤的诊断价值[J].中国肿瘤临床,2024,51(9):480-481.
- [12] 孙思杰,覃左涛,文思,等.超声造影与细针穿刺细胞学活检对甲状腺微小癌的诊断价值[J].中国医学装备,2023,20(6):72-76.
- [13] 刘春海,周虎,刘文静,等.超声联合 PET/CT 及 CA153 监测乳腺癌术后颈部淋巴结转移的价值[J].中国超声医学杂志,2023,39(3):261-265.
- [14] 刘瑞杰,程树杰,魏淑强,等.乳腺癌血清 TPS, CA153, VEGF 水平及意义[J].河北医药,2021,43(6):911-914.
- [15] 胡东玉,李慧,刘海英,等.乳腺癌手术切除患者放疗前后外周血 VEGF, VCAM-1 水平变化及临床意义[J].中华内分泌外科杂志,2024,18(4):559-563.

补体 C3、C4、CysC 及尿微量白蛋白检测对过敏性紫癜患儿早期肾损伤的评估价值

赵扬扬* 陈欢欢 王昕 李娟 邝美丽 朱江伟

[摘要] **目的** 探究补体 C3、C4、胱抑素 C(CysC)及尿微量白蛋白(mALB)检测对过敏性紫癜(HSP)患儿早期肾损伤的评估价值。**方法** 选取2019年1月至2023年12月河南科技大学附属黄河三门峡医院190例HSP患儿为研究组,另选取同期190名健康体检儿童为对照组,比较两组血清补体 C3、C4、CysC 及 mALB 水平。根据是否发生早期肾损伤将 HSP 患儿分为肾损伤组($n=72$)和非肾损伤组($n=118$),比较两组一般资料、血清补体 C3、C4、CysC 及 mALB 水平,分析影响 HSP 患儿早期肾损伤的相关因素及血清补体 C3、C4、CysC 及 mALB 对 HSP 患儿早期肾损伤的评估价值。**结果** 研究组血清补体 C3、补体 C4 水平显著低于对照组,血清 CysC 和 mALB 水平均显著高于对照组($P<0.05$);肾损伤组关节肿胀、持续皮疹、消化道出血占比、WBC、PLT、Fib、血清 IgA、CysC 和 mALB 水平显著高于非肾损伤组,血清补体 C3、C4 水平显著低于非肾损伤组($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,持续皮疹、关节肿胀、消化道出血、血清 CysC 及 mALB 升高是影响 HSP 患儿并发早期肾损伤的危险因素($P<0.05$),血清补体 C3、C4 升高是保护因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清补体 C3、C4、CysC 和 mALB 单独及联合诊断 HSP 患儿早期肾损伤的 AUC 分别为 0.718、0.725、0.832、0.745、0.911,联合诊断价值更高。**结论** 补体 C3、C4、CysC 及 mALB 联合检测对 HSP 患儿早期肾损伤具有较高的评估价值,可作为重要参考指标辅助临床病情评估。

[关键词] 补体 C3; 补体 C4; 胱抑素 C; 尿微量白蛋白; 过敏性紫癜; 早期肾损伤

Evaluated value of complements C3 and C4, CysC and urine microalbuminuria on early renal injury in children with Henoch-Schonlein purpura

ZHAO Yangyang*, CHEN Huanhuan, WANG Xin, LI Juan, KUANG Meili, ZHU Jiangwei

(Department of Pediatrics, Yellow River Sanmenxia Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Sanmenxia, Henan, China, 472000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the evaluated value of complements C3 and C4, cystatin C (CysC) and urine microalbuminuria (mALB) on the early renal injury in children with Henoch-Schonlein purpura (HSP). **Methods** The data of 190 children with HSP at Sanmenxia Hospital of Huanghe, Henan University of Science and Technology from January 2019 to December 2023 were selected as the study group, and 190 healthy children from physical examinations were chosen as the control group. The levels of serum complement C3 and C4, CysC and mALB were compared between groups. Based on the occurrence of early renal injury, the children with HSP were divided into the renal injury group ($n=72$) and the non-renal injury group ($n=118$), and general data and levels of serum complements C3 and C4, CysC, and mALB were compared, the related factors affecting early renal injury in children with HSP and the diagnostic value of serum complements C3 and C4, CysC, and mALB in early renal injury in children with HSP were analyzed. **Results** The levels of serum complement C3 and complement C4 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of serum CysC and urine mALB were significantly higher ($P<0.05$). The proportions of joint swelling, persistent rash and gastrointestinal bleeding and levels of WBC, PLT, FIB, serum IgA, CysC, and urine mALB in the renal injury group were significantly higher ($P<0.05$), while

基金项目:三门峡市科技攻关项目(2022002088)

作者单位:河南科技大学附属黄河三门峡医院儿科,河南,三门峡 472000

*通信作者:赵扬扬, E-mail: zyy2066@163.com

the levels of serum complements C3 and C4 were significantly lower compared to the non-renal injury group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that persistent rash, joint swelling, gastrointestinal bleeding, and elevated serum CysC and mALB were risk factors for early renal injury in children with HSP ($P<0.05$), and elevated serum complements C3 and C4 were protective factors ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that the AUC of serum complements C3 and C4, CysC, and urine mALB alone and in combination in the diagnosis of early renal injury in children with HSP were 0.718, 0.725, 0.832, 0.745 and 0.911 respectively. The combined diagnostic value was higher. **Conclusion** The combined detection of complements C3 and C4, CysC, and mALB has a high evaluated value for early renal injury in children with HSP. It can be used as an important reference indicator to assist in the clinical assessment of the disease condition.

[KEY WORDS] Complement C3; Complement C4; Cystatin C; Urine microalbuminuria; Henoch-Schonlein purpura; Early renal injury

过敏性紫癜(henoch schonlein purpura, HSP)是临床上较为常见的血管变态反应性疾病,以儿童及青少年为高发群体,临床表现为腹部阵发性或持续性疼痛、关节疼痛、蛋白尿或血尿等^[1]。肾损伤是HSP临床常见的并发症,若未及时治疗可发展为肾病甚至是终末期肾炎^[2]。补体C3、C4可介导体液免疫反应,在机体感染状态下其水平会发生异常。有研究显示^[3],补体C3、C4与肾损伤关系密切。胱抑素C(cystatin C, Cys C)是反映肾功能的指标,其水平升高往往预示着肾小球过滤能力异常^[4]。尿微量白蛋白(microalbuminuria, mALB)是指尿液中出现的微量白蛋白水平,肾脏病变情况下,mALB水平升高^[5]。本研究拟探讨补体C3、C4、CysC及mALB检测在HSP患儿早期肾损伤评估中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年12月河南科技大学附属黄河三门峡医院190例HSP患儿资料为研究组。纳入标准:①符合HSP临床诊断标准^[6],首次发病;②年龄 ≥ 3 岁;③发病一周内确诊;④临床资料完整。排除标准:①合并其他急、慢性肾病、糖尿病肾病者;②合并全身性感染或血液系统疾病者;③合并严重器质性疾病、恶性肿瘤者;④合并免疫系统性疾病者;⑤既往有泌尿系统或肾病史者。其中男113例,女77例,年龄3~11岁,平均(7.39 \pm 2.53)岁;另选同期190名健康体检儿童为对照组,对照组除无HSP疾病外其他纳入、排除标准同研究组。其中男106名,女84名,年龄3~12岁,平均(7.43 \pm 2.26)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准,受试患儿监护人已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有患儿性别、年龄、病程、关节肿胀、持续皮疹、消化道出血症状、血红蛋白浓度(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、IgA、IgE、血浆活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(Fib)。

1.2.2 补体C3、C4、CysC及mALB测定

于入院24 h内采集患儿空腹静脉血3 mL(对照组于体检时空腹状态下采集),3 500 rpm下离心5 min(离心半径为10 cm)分离血清,采用免疫透射比浊法测定血清补体C3、C4、CysC水平;采集受试者新鲜尿液样本10 mL,3 500 rpm下离心10 min(离心半径为10 cm)取上清,采用免疫散射比浊法检测mALB水平。

1.2.3 早期肾损伤诊断

参考文献^[7]中早期肾损伤的诊断标准进行诊断。经诊断,本研究190例HSP患儿中合并早期肾损伤72例,归肾损伤组;未发生肾损伤者118例,归非肾损伤组。

1.3 观察指标

①比较研究组和对照组血清补体C3、C4、CysC和mALB水平;②比较肾损伤组和非肾损伤组临床资料;③比较肾损伤组和非肾损伤组血清补体C3、C4、CysC和mALB水平;④分析影响HSP患儿早期肾损伤的相关因素;⑤分析血清补体C3、C4、CysC和mALB水平对HSP患儿早期肾损伤的预测价值。

1.4 统计学方法

应用SPSS 26.0对数据进行统计学分析,计量资料经由Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,采用二元Logistic回归法对单因素

中有差异性的指标进行分析,探究影响HSP患儿早期肾损伤的相关因素;通过二元Logistic回归分析构建拟合方程,计算预测概率,再采用预测概率和实际标签计算ROC曲线的真阳性率和假阳性率,并绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算AUC值,通过敏感度、特异度及AUC值分析血清补体C3、C4、CysC和mALB水平对HSP患儿早期肾损伤的评估价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清补体C3、C4、CysC和mALB水平比较

研究组血清补体C3、补体C4水平显著低于对照组,血清CysC和mALB水平均显著高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 研究组和对照组血清补体C3、C4、CysC和mALB水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 补体C3 (g/L) | 补体C4 (g/L) | CysC (mg/L) | mALB (mg/L) |
|-----|-----|------------|------------|-------------|-------------|
| 研究组 | 190 | 0.90±0.24 | 0.29±0.08 | 0.99±0.30 | 30.78±7.47 |
| 对照组 | 190 | 1.15±0.33 | 0.37±0.11 | 0.63±0.18 | 21.36±5.22 |
| t值 | | 8.592 | 9.152 | 14.415 | 14.249 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 肾损伤组和非肾损伤组HSP患儿的临床资料比较

肾损伤组关节肿胀、持续皮疹、消化道出血占比、WBC、PLT、FIB、血清IgA水平显著高于非肾损伤组($P<0.05$)。见表2。

2.3 肾损伤组和非肾损伤组血清补体C3、C4、CysC和mALB水平比较

肾损伤组血清补体C3、C4水平显著低于非肾损伤组,血清CysC和mALB水平显著高于非肾损伤组($P<0.05$)。见表3。

2.4 影响HSP患儿并发早期肾损伤的因素分析

多因素Logistic回归分析显示,持续皮疹、关节肿胀、消化道出血、血清CysC及mALB升高是影响HSP患儿并发早期肾损伤的危险因素($P<0.05$),血

表2 肾损伤组和非肾损伤组HSP患儿的临床资料比较

| 临床资料 | | [n(%), ($\bar{x}\pm s$)] | | χ^2 值 | P值 |
|------------------------|---|----------------------------|---------------|------------|--------|
| | | 肾损伤组 (n=72) | 非肾损伤组 (n=118) | | |
| 性别 | 男 | 42(58.33) | 71(60.17) | 0.063 | 0.803 |
| | 女 | 30(41.67) | 47(39.83) | | |
| 年龄(岁) | | 7.67±2.38 | 7.22±2.61 | 1.181 | 0.239 |
| 病程(月) | | 2.22±0.54 | 2.15±0.56 | 0.841 | 0.401 |
| 关节肿胀 | | 62(86.11) | 82(69.49) | 6.731 | 0.009 |
| 持续皮疹 | | 34(47.22) | 24(20.34) | 15.238 | <0.001 |
| 消化道出血 | | 21(29.17) | 14(11.86) | 8.908 | 0.003 |
| Hb(g/L) | | 118.68±11.43 | 121.16±12.21 | 1.393 | 0.165 |
| WBC($\times 10^9/L$) | | 12.17±0.77 | 11.84±0.61 | 3.084 | 0.003 |
| PLT($\times 10^9/L$) | | 312.49±32.59 | 295.63±40.17 | 3.162 | 0.002 |
| IgA(g/L) | | 5.48±1.52 | 4.62±1.33 | 4.082 | <0.001 |
| IgE(g/L) | | 135.53±7.13 | 137.66±8.66 | 1.754 | 0.081 |
| APTT(s) | | 29.64±2.56 | 30.22±1.87 | 1.651 | 0.101 |
| PT(s) | | 12.56±0.85 | 12.66±0.73 | 0.867 | 0.387 |
| Fib(g/L) | | 3.32±0.64 | 2.87±0.87 | 4.119 | <0.001 |

表3 肾损伤组和非肾损伤组血清补体C3、C4、CysC和mALB水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 补体C3 (g/L) | 补体C4 (g/L) | CysC (mg/L) | mALB (mg/L) |
|-------|-----|------------|------------|-------------|-------------|
| 肾损伤组 | 72 | 0.78±0.21 | 0.25±0.06 | 1.21±0.25 | 34.90±6.82 |
| 非肾损伤组 | 118 | 0.97±0.23 | 0.31±0.08 | 0.86±0.25 | 28.27±6.72 |
| t值 | | 5.769 | 5.991 | 9.345 | 6.567 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表5 血清补体C3、C4、CysC和mALB水平对HSP患儿早期肾损伤的评估价值分析

| 指标 | AUC | Cut-off值 | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 | 95% CI |
|------------|-------|----------|-------|-------|-------|-------------|
| 补体C3 | 0.718 | 0.935 | 0.764 | 0.559 | 0.323 | 0.645~0.791 |
| 补体C4 | 0.725 | 0.275 | 0.694 | 0.661 | 0.355 | 0.653~0.797 |
| CysC(mg/L) | 0.832 | 0.945 | 0.847 | 0.661 | 0.508 | 0.774~0.889 |
| mALB | 0.745 | 28.190 | 0.875 | 0.525 | 0.400 | 0.676~0.815 |
| 联合检测 | 0.911 | | 0.903 | 0.856 | 0.759 | 0.866~0.955 |

清补体C3、C4升高是保护因素($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清补体C3、C4、CysC和mALB水平对HSP患儿早期肾损伤的评估价值分析

ROC曲线分析显示,血清补体C3、C4、CysC和尿mALB单独及联合诊断HSP患儿早期肾损伤的AUC分别为0.718、0.725、0.832、0.745、0.911,联合诊断价值更高。见表5、图1。

表4 影响HSP患儿并发早期肾损伤的因素分析

| 变量 | 赋值 | β 值 | S.E值 | Wald χ^2 值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|-------|----------|-----------|-------|-----------------|-------|--------------|--------|
| 关节肿胀 | 0=否, 1=是 | 1.359 | 0.650 | 4.380 | 3.894 | 1.090~13.909 | 0.036 |
| 持续皮疹 | 0=否, 1=是 | 1.238 | 0.571 | 4.693 | 3.448 | 1.125~10.567 | 0.030 |
| 消化道出血 | 0=否, 1=是 | 1.644 | 0.639 | 6.606 | 5.173 | 1.477~18.117 | 0.010 |
| 补体C3 | 连续变量 | -2.985 | 1.263 | 5.585 | 0.051 | 0.004~0.601 | 0.018 |
| 补体C4 | 连续变量 | -7.521 | 3.809 | 3.898 | 0.001 | 0.000~0.947 | 0.048 |
| CysC | 连续变量 | 2.283 | 1.014 | 5.063 | 9.801 | 1.342~71.576 | 0.024 |
| mALB | 连续变量 | 0.164 | 0.043 | 14.402 | 1.178 | 1.082~1.282 | <0.001 |

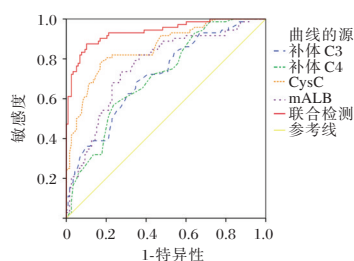


图1 ROC曲线图

3 讨论

肾脏损伤是过敏性紫癜患者预后不良的主要因素,加强对早期肾损伤的诊断有助于尽早采取应对措施。临床上主要采用血清肌酐和肌酐清除率反映肾损伤情况,但肌酐监测具有滞后性,且肌酐清除率计算比较复杂,因而需寻求更为灵敏的指标用于监测早期肾损伤的发生^[8]。C3、C4是补体系统中的核心因子,补体 C3 缺乏可导致机体防御功能下降,增加感染、炎症风险,补体 C4 缺乏可增加感染风险^[9]。研究发现^[10],急性肾损伤患者血清补体 C3、C4 水平明显降低,提示肾损伤发生与机体免疫调节异常有关。正常情况下,CysC 可由肾小球过滤并在肾小管中被重吸收和分解,且不受其他因素的影响,而当肾小球滤过功能下降时,血清 CysC 水平升高^[11]。传统尿蛋白检测是指 24 h 尿蛋白定量,然该检测方式样本收集较为繁琐复杂,尤其低龄儿童很难配合采集样本。mAlb 是一种蛋白质,正常情况下 mAlb 难以通过肾小球滤过膜进入尿液,但在肾小球受到刺激性损伤时,mAlb 水平升高^[12]。以上研究提示,HSP 肾损伤患者机体炎症、感染可能与补体 C3、C4 的异常表达有关,且 CysC、mAlb 对早期肾损伤具有一定的评估价值。

本研究结果显示,与健康对照组相比,HSP 患儿血清补体 C3、C4 水平均显著下降,提示补体 C3、C4 可能参与 HSP 发病的免疫、炎症机制。CysC 及 mALB 显著升高,提示 HSP 病情进展过程中很可能存在肾功能损伤。对比肾损伤 HSP 患儿和单纯 HSP 患儿临床资料发现,肾损伤组关节肿胀、持续皮疹、消化道出血占比、Hb、WBC、PLT、血清 IgA、CysC 和 mALB 水平更高,血清补体 C3、C4 水平更低,说明肾损伤组 HSP 症状更严重。分析其原因,HSP 病情发展过程中免疫复合物沉积于肾小球基底膜上,这些复合物通过激活补体系统产生炎症介质加重肾脏损伤,因而,病情越严重,对肾小球的损伤越大。潘伟等^[13]研究发现,HSP 早期肾损

伤患儿血清补体 C3、C4 水平显著低于正常儿童,说明补体 C3、C4 参与 HSP 早期肾损伤中。易雪琳等^[14]研究显示,肾损伤患者血清 CysC 水平显著升高,说明 CysC 水平升高对早期肾损伤具有指示作用。乐高钟等^[15]研究显示,HSP 早期肾损伤患儿 mAlb 水平显著高于单纯 HSP 患儿,说明 HSP 病情加重可引起患儿尿蛋白水平增加。以上研究与本研究结果一致,提示补体 C3、C4、血清 CysC、mAlb 可能与 HSP 早期肾损伤存在一定的关联。多因素 Logistic 回归分析发现,持续皮疹、关节肿胀、消化道出血、血清 CysC 及 mALB 升高是影响 HSP 患儿并发早期肾损伤的危险因素,血清补体 C3、C4 升高是保护因素。ROC 曲线分析显示,补体 C3、C4、CysC 和 mALB 四者联合检测对 HSP 患儿早期肾损伤的评估价值高于任一指标单独检测结果,临床上可根据多指标综合诊断识别 HSP 肾损伤高危患儿。

综上所述,补体 C3、C4、CysC 及 mALB 联合检测对 HSP 患儿早期肾损伤具有较高的评估价值,可作为重要参考指标辅助临床病情评估。

参考文献

- [1] 翟达,王文婷,柳琳,等.血清 IgE、IgA 及 MMP-13 水平在复发性过敏性紫癜患儿中的表达及临床意义[J].保健医学研究与实践,2024,21(5):106-110.
- [2] 吴琳,彭寅,朱颖,等.血清 FIB 及尿 RBP、NAG、TRF 与紫癜性肾炎患儿肾脏病理分级的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(8):1555-1558+1563.
- [3] Zhang Y, Duan SW, Chen P, et al. Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephropathy based on propensity score matching[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(6): 631-637.
- [4] Yang H, Lin C, Zhuang C, et al. Serum Cystatin C as a predictor of acute kidney injury in neonates: a meta-analysis[J]. J Pediatr (Rio J), 2022, 98(3): 230-240.
- [5] Huang JX, Casper TC, Pitts C, et al. Association of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis With Risk of Microalbuminuria in Children With Type 1 Diabetes[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(2): 169-175.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫学组,中华儿科杂志编辑委员会,中国儿童风湿免疫病联盟.中国儿童 IgA 血管炎诊断与治疗指南(2023)[J].中华儿科杂志,2023,61(12):1067-1076.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组.紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J].中华儿科杂志,2017,55(9):647-651.
- [8] 郭诚,叶方雄,杨定平.脓毒症急性肾损伤氧化应激损伤机制的研究进展[J].感染、炎症、修复,2022,23(4):240-244.
- [9] Kamel MH, Jaber A, Gordon CE, et al. The Complement System in the Modern Era of Kidney Transplantation: Mechanisms of Injury and Targeted Therapies[J]. Semin Nephrol, 2022, 42(1): 14-28.

血清 *miR-9* 及 PTEN 水平与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的关系

张倩* 贾丽华 邵晓梅

【摘要】目的 研究血清微小RNA-9(*miR-9*)及人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源蛋白(PTEN)水平与高危型人乳头瘤病毒(HPV)阳性患者发生宫颈癌的关系。**方法** 选择2021年3月至2024年10月北京市通州区妇幼保健院收治的85例高危型HPV阳性的宫颈癌患者作为研究组,同期诊断为HPV阳性的70例宫颈良性疾病患者作为对照组。比较两组患者一般资料及血清*miR-9*、PTEN水平的差异,采用logistic回归分析高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的影响因素,绘制*miR-9*、PTEN诊断高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的ROC曲线。**结果** 研究组的血清*miR-9*表达水平高于对照组,PTEN水平低于对照组($P<0.05$);研究组中,FIGO分期Ⅲ~Ⅳ期患者的血清*miR-9*表达水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者、PTEN水平低于Ⅰ~Ⅱ期患者,有淋巴结转移患者的血清*miR-9*表达水平高于无淋巴结转移患者、PTEN水平低于无淋巴结转移患者($P<0.05$);*miR-9*、PTEN是高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的影响因素;血清*miR-9*及PTEN水平单独和联合诊断高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的曲线下面积分别为0.808(95%CI:0.738~0.879)、0.797(95%CI:0.729~0.865)和0.922(95%CI:0.879~0.964)。**结论** 血清*miR-9*水平增加、PTEN水平降低与高危型HPV阳性患者发生宫颈癌有关。

【关键词】 宫颈癌; 高危型人乳头瘤病毒; *miR-9*; PTEN

The relationship between serum *miR-9* and PTEN levels and the development of cervical cancer in high-risk HPV-positive patients

ZHANG Qian*, JIA Lihua, TAI Xiaomei

(Department of Obstetrics and Gynecology, Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital, Beijing, China, 010110)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the relationship between serum levels of microRNA-9 (*miR-9*) and phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) and the development of cervical cancer in high-risk human papillomavirus (HPV)-positive patients. **Methods** A total of 85 high-risk HPV-positive cervical cancer patients were admitted to Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital from March 2021 to October 2024 and selected as the study group, and 70 patients diagnosed with HPV-positive benign cervical diseases during the same period were chosen as the control group. The general characteristics and serum levels of *miR-9* and PTEN were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to identify factors influencing the development of cervical cancer in high-risk HPV-positive patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to assess the diagnostic value of *miR-9* and PTEN in predicting cervical cancer in high-risk HPV-positive patients. **Results** The serum *miR-9* expression level was significantly higher in the study group than in the control group, while the PTEN level was significantly lower ($P<0.05$). Among the study group, patients with FIGO stage Ⅲ~Ⅳ had higher serum *miR-9* expression levels and lower PTEN levels compared to those with stage Ⅰ~Ⅱ. Similarly, patients with lymph node metastasis had higher *miR-9* expression levels and lower PTEN levels than those without lymph node metastasis ($P<0.05$). *miR-9* and PTEN were influential factors for cervical cancer in high-risk HPV-positive patients. The area under the ROC

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金资助项目(2023-5-158)

作者单位:北京市通州区妇幼保健院妇二科,北京010110

*通信作者:张倩, E-mail:zhangqian15801@163.com

curve for serum *miR-9* and PTEN levels alone and in combination in diagnosing cervical cancer in high-risk HPV-positive patients were 0.808 (95%CI: 0.738~0.879), 0.797 (95%CI: 0.729~0.865) and 0.922 (95%CI: 0.879~0.964). **Conclusion** Elevated serum *miR-9* levels and reduced PTEN levels are linked to the onset of cervical cancer in high-risk HPV-positive patients.

[KEY WORDS] Cervical cancer; High-risk human papillomavirus; *miR-9*; PTEN

宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一,也是女性生命健康、导致女性癌症死亡的主要病因之一。高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是宫颈癌的明确生物学因素,高危型 HPV 感染可能通过改变宫颈上皮细胞基因表达、促进细胞恶性转化等途径导致宫颈癌的发生和进展^[1-2]。因此,寻找与高危型 HPV 感染患者发生宫颈癌相关的分子机制有助于发现早期诊断和预测疾病的分子标志物。微小 RNA (microRNA, miRNA) 通过在转录后水平负调控靶基因表达发挥广泛的生物学作用,研究资料显示^[3],高危型 HPV 感染的宫颈癌细胞中 *miR-9* 表达增加、抑癌基因人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达降低,高危型 HPV 感染通过增加 *miR-9* 表达并靶向抑制 PTEN 表达的方式促进宫颈癌细胞增殖。本研究将 *miR-9* 和 PTEN 作为血清标志物,分析两者与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的关系,旨在发现能够诊断和预测高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的血清标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 3 月至 2024 年 10 月北京市通州区妇幼保健院收治的 85 例高危型 HPV 阳性的宫颈癌患者作为研究组。纳入标准:①经病理确诊为宫颈癌^[4];②经 PCR-反向点杂交法检测高危型 HPV 阳性;③临床资料完整;④留取血清样本。排除标准:①合并子宫肌瘤、妇科炎症;②合并其他部位恶性肿瘤;③接受过放化疗等抗肿瘤治疗;④妊娠或哺乳。另取同期诊断为 HPV 阳性的 70 例宫颈息肉患者作为对照组。两组患者均取得知情同意,研究获得医院临床伦理委员会批准。

1.2 血清 *miR-9* 及 PTEN 检测

入组患者收集空腹外周静脉血 3 mL,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心分离血清备用。

用翌圣生物科技(上海)股份有限公司生产的试剂盒进行 *miR-9* 检测。首先使用血液 RNA 提取

试剂盒(货号:19241ES50)提取血清 RNA,然后使用第一链 cDNA 合成试剂盒(货号:11148ES50)对 RNA 进行加 A 法反转录,得到 cDNA 后采用 Hieff miRNA 荧光定量 PCR Master Mix 进行荧光定量 PCR 反应,*miR-9* 的特异性正向引物序列:5'-CT-TATCGGATCGTAGCTA-3',反向引物为 Hieff miRNA 荧光定量 PCR Master Mix 试剂盒内配套;*U6* 的特异性正向引物:5'-CGAATATCGATCG-TAGCTA-3'、特异性反向引物:5'-CGAATCGGC-TATATAGCTA-3'。按照试剂盒完成荧光定量 PCR 反应,根据循环阈值(Ct)并以 *U6* 为内参计算 *miR-9* 的表达水平。

采用人 PTEN 酶联免疫吸附法试剂盒(货号:EH1661,武汉菲恩生物科技有限公司)对血清中 PTEN 的水平进行检测。

1.3 高危 HPV 检测

入组患者首先进行宫颈脱落上皮细胞采集,取样医生将宫颈刷在宫颈口顺时针旋转 5 圈,取出宫颈刷并放入取样管内,管内含有专用细胞保存液。采用人乳头瘤病毒基因分型检测试剂盒(PCR-反向点杂交法,杭州迪安生物技术有限公司,国械注准 20243401947)对宫颈脱落上皮细胞中的 HPV 核酸 DNA 进行分型鉴定。PCR 产物在全自动核酸分子杂交仪(HBHM-9000A)中进行杂交,Biotin 对照显色且 HPV 对应分型点也显色判断为高危型 HPV 阳性。

1.4 临床病理资料收集

收集研究组和对照组的一般临床资料,包括年龄、体质量指数、月经状态、生育史、HPV 分型,收集研究组的宫颈癌病理特征,包括 FIGO 分期以及淋巴结转移状态。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行独立 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验;高危 HPV 阳性患者发生宫颈癌的影响因素采用多因素 logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 *miR-9* 及 PTEN 对高危 HPV 阳性患者发生宫颈癌的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、体质量指数、月经状态、生育史、HPV分型比较,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 | <i>n</i> | 年龄(岁) | 体质量指数(kg/m ²) | 月经状态(绝经/未绝经) | 生育史(是/否) | HPV分型(HPV16/HPV18/其他) |
|-----------------------|----------|------------|---------------------------|--------------|----------|-----------------------|
| 研究组 | 85 | 57.59±6.11 | 22.84±4.41 | 60/25 | 72/13 | 23/26/36 |
| 对照组 | 70 | 56.86±5.85 | 22.29±3.89 | 46/24 | 58/12 | 20/18/32 |
| <i>t</i> / χ^2 值 | | 0.755 | 0.815 | 0.422 | 0.097 | 0.452 |
| <i>P</i> 值 | | 0.452 | 0.417 | 0.516 | 0.755 | 0.798 |

2.2 两组血清 miR-9、PTEN 水平比较

研究组的血清 miR-9 表达水平高于对照组, PTEN 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清 miR-9、PTEN 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | miR-9 表达水平 | PTEN 水平(pg/mL) |
|-----------------------|----------|------------|----------------|
| 研究组 | 85 | 1.74±0.22 | 6.51±0.94 |
| 对照组 | 70 | 1.00±0.15 | 8.95±1.28 |
| <i>t</i> / χ^2 值 | | 23.926 | 13.664 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3 研究组中血清 miR-9、PTEN 水平与临床病理特征的关系

FIGO 分期 III~IV 期患者的血清 miR-9 表达水平高于 I~II 期患者、PTEN 水平低于 I~II 期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);有淋巴结转移患者的血清 miR-9 表达水平高于无淋巴结转移患者、PTEN 水平低于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 研究组中血清 miR-9、PTEN 水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x}\pm s$)

| 临床病理特征 | 分类 | <i>n</i> | miR-9 | <i>t</i> / <i>P</i> 值 | PTEN(pg/mL) | <i>t</i> / <i>P</i> 值 |
|---------|-----------------------|----------|-----------|-----------------------|-------------|-----------------------|
| 年龄 | <50岁 | 22 | 1.78±0.29 | 0.819/0.415 | 6.77±0.98 | 1.499/0.138 |
| | ≥50岁 | 63 | 1.73±0.23 | | 6.42±0.93 | |
| 体质量指数 | <24 kg/m ² | 52 | 1.76±0.26 | 0.877/0.383 | 6.43±0.98 | 0.940/0.350 |
| | ≥24 kg/m ² | 33 | 1.71±0.25 | | 6.64±1.04 | |
| 月经状态 | 绝经 | 60 | 1.72±0.27 | 1.077/0.284 | 6.55±1.06 | 0.552/0.593 |
| | 未绝经 | 25 | 1.79±0.28 | | 6.41±1.08 | |
| 生育史 | 是 | 72 | 1.73±0.24 | 0.660/0.511 | 6.53±1.05 | 0.405/0.686 |
| | 否 | 13 | 1.78±0.31 | | 6.40±1.15 | |
| 病理类型 | 鳞癌 | 68 | 1.73±0.25 | 0.696/0.488 | 6.48±0.98 | 0.546/0.586 |
| | 腺癌 | 17 | 1.78±0.32 | | 6.63±1.14 | |
| FIGO 分期 | I~II | 48 | 1.49±0.20 | 10.946/<0.001 | 5.72±0.88 | 8.584/<0.001 |
| | III~IV | 37 | 2.06±0.28 | | 7.66±1.14 | |
| 淋巴结转移 | 是 | 50 | 2.01±0.29 | 11.477/<0.001 | 5.07±0.91 | 11.255/<0.001 |
| | 否 | 35 | 1.36±0.20 | | 7.52±1.09 | |

2.4 高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的 logistic 回归分析

以高危险 HPV 阳性患者是否发生宫颈癌作为因变量(发生=1、未发生=0),以血清 miR-9 和 PTEN 为自变量,进行 logistic 回归分析的结果显示:miR-9 是高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的危险因素,PTEN 是高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的保护因素。见表4。

表4 高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的 logistic 回归分析

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | OR(95% CI)值 | <i>P</i> 值 |
|------------|--------|-------|-----------------|--------------------|------------|
| miR-9(实测值) | 0.294 | 0.061 | 6.913 | 1.342(1.089~1.894) | 0.012 |
| PTEN(实测值) | -0.085 | 0.041 | 7.635 | 0.919(0.803~0.968) | 0.007 |

2.5 血清 miR-9、PTEN 水平对高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的诊断价值

以高危险 HPV 阳性患者是否发生宫颈癌作为状态变量,绘制 miR-9、PTEN 的 ROC 曲线,结果显示:血清 miR-9、PTEN 水平联合对高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌具有诊断价值,曲线下面积为 0.922,优于单一检测($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 血清 miR-9、PTEN 水平对高危险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的诊断价值

| 诊断指标 | AUC | 95% CI | 截断值 | 敏感度(%) | 特异度(%) | <i>P</i> 值 |
|------------|-------|-------------|------|--------|--------|------------|
| miR-9 | 0.808 | 0.738~0.879 | 1.95 | 74.12 | 72.86 | <0.001 |
| PTEN | 0.797 | 0.729~0.865 | 6.85 | 70.59 | 72.86 | <0.001 |
| miR-9+PTEN | 0.922 | 0.879~0.964 | | 89.41 | 82.86 | <0.001 |

3 讨论

高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生发展的已知危险因素,该病毒是一种双链 DNA 病毒,感染宿主细胞后通过信号传导通路、表观遗传学调控

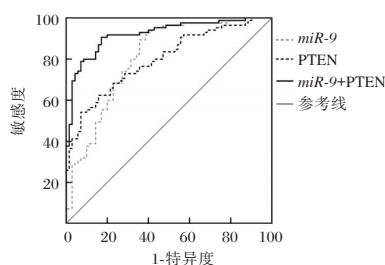


图1 ROC曲线

等机制改变多种癌基因表达,进而引起细胞出现过度增殖、迁移、侵袭等恶性改变,最终导致宫颈上皮内瘤变以及宫颈癌的发生发展^[5-6]。由于高危型 HPV 阳性人群具有较高的宫颈癌发生风险,因此对该人群进行宫颈癌的筛查和预测有助于疾病的早期诊治,进而提升宫颈癌的治疗状况、改善宫颈癌患者的预后。

相关研究证实^[7-8],宫颈癌的发生发展中存在许多 miRNAs 异常表达,且多种 miRNAs 的表达变化与高危型 HPV 感染相关。高危型 HPV 编码的 E6 及 E7 蛋白是关键的促癌蛋白,其在宫颈癌细胞中的促癌作用与调控多种 miRNAs 的表达有关^[9-10]。卢庭婷等^[3]的细胞实验证实,高危型 HPV 阳性的宫颈癌细胞中 miR-9 表达上调,敲低 miR-9 对高危型 HPV 阳性宫颈癌细胞的增殖具有抑制作用、凋亡具有促进作用。本研究的结果显示:高危型 HPV 阳性的宫颈癌患者血清 miR-9 表达水平较高危型 HPV 阳性的宫颈良性病变患者升高,且随着 FIGO 分期增加以及淋巴结发生转移、血清 miR-9 表达水平进一步升高。以上血清中 miR-9 表达水平的变化与高危型 HPV 阳性宫颈癌细胞中 miR-9 表达的变化及生物学功能一致,提示 miR-9 表达增加与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌以及宫颈癌进展相关。

MiR-9 的促癌作用受到广泛关注,在甲状腺癌细胞、骨肉瘤细胞、高危型 HPV 阳性的宫颈癌细胞中,miR-9 通过靶向抑癌基因 PTEN 发挥促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭的作用^[3,11-12]。PTEN 是重要的抑癌基因,宫颈癌组织及细胞中 PTEN 的表达水平均显著下降,过表达 PTEN 对宫颈癌细胞的恶性特征具有抑制作用^[13-14]。本研究结果显示:高危型 HPV 阳性的宫颈癌患者血清 PTEN 水平较高危型 HPV 阳性的宫颈良性病变患者降低,且随着 FIGO 分期增加以及淋巴结发生转移、血清 PTEN 水平进一步降低。以上结果提示 PTEN 表达降低与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌以及宫颈癌进展相关。

李彦等^[15]的研究表明,具有抑癌作用的 miR-149、miR-132 是高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的保护因素。本研究 Logistic 回归分析的结果显示:对于高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌,miR-9 是危险因素、而 PTEN 是保护因素。这一结果与 miR-9 发挥促癌作用、PTEN 发挥抑癌作用的生物学效应吻合,进而提示在高风险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的过程中,miR-9 发挥促进作用、因而是危险因素,PTEN 发挥抑制作用、因而是保护因素。ROC 曲线分析显示:血清 miR-9 和 PTEN 两项标志物均对高风险 HPV 阳性患者发生宫颈癌具有诊断价值。

综上所述,血清 miR-9 水平增加、PTEN 水平降低与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌有关,血清 miR-9 和 PTEN 可作为高风险 HPV 阳性患者发生宫颈癌的诊断标志物。

参考文献

- [1] Abdoudaim MS, Mohamed Abdellahi MV, Mohamed Baba ND, et al. Human Papillomavirus Genotypes Distribution in High-Grade Cervical Lesions and Invasive Cervical Carcinoma in Women Living in Mauritania: Implications for Cervical Cancer Prevention and HPV Prophylactic Vaccination [J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(17):1986.
- [2] Chen S, Hu S, Yin J, et al. Ranking the attribution of high-risk genotypes among women with cervical precancers and cancers: a cross-sectional study in Ningbo, China [J]. Infect Agent Cancer, 2024, 19(1):43.
- [3] 卢庭婷, 陈基强, 黄艳, 等. miR-9 靶向调控 PTEN 在 HPV16+ 及 HPV18+ 宫颈癌细胞凋亡中的作用 [J]. 病毒学报, 2023, 39(2): 427-435.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 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.
- [5] Sais D, Hill M, Deutsch F, et al. The lncRNA and miRNA regulatory axis in HPV16-positive oropharyngeal cancers [J]. Virology, 2024, 5(600): 110220.
- [6] Yang F, Niu X, Zhou M, et al. Development and validation of a novel disulfidptosis-related lncRNAs signature in patients with HPV-negative oral squamous cell carcinoma [J]. Sci Rep, 2024, 14(1):14436.
- [7] Pulliero A, Cassatella G, Astuni P, et al. The Role of microRNA Expression and DNA Methylation in HPV-Related Cervical Cancer: A Systematic Review [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12714.
- [8] Feitosa PSF, Fernandes FL, Pereira TP, et al. Alterations in miRNA Expression and Their Role in the Pathogenesis of Cervical Cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2024, 25(10): 3533-3541.
- [9] Janiszewska J, Kostrzewska-Poczekaj M, Wierzbicka M, et al. HPV-driven oncogenesis-much more than the E6 and E7 oncoproteins [J]. J Appl Genet, 2025, 66(1):63-71.

(下转第 947 页)

BUT联合DEX麻醉对扁桃体腺样体切除术患儿应激反应、麻醉效果及苏醒质量的影响

张婷^{1*} 经俊² 黄永连¹ 沈雅丽¹

[摘要] **目的** 探究布托啡诺(BUT)联合右美托咪定(DEX)麻醉对扁桃体腺样体切除术(TA)患儿麻醉效果及苏醒质量的影响。**方法** 选取2022年7月至2024年8月郎溪县人民医院接收的92例TA患儿,按随机信封法分成对照组($n=46$ 例,行DEX麻醉)与观察组($n=46$ 例,行BUT联合DEX麻醉),对比两组血流动力学及应激反应指标、自主呼吸恢复及拔管时间、术后疼痛量表(CHIPPS)及躁动量化评分表(PAED)评分、并发症发生率的差异。**结果** 插管时(T1)、手术开始5 min(T2)、手术开始15 min(T3)、术毕(T4),观察组HR、MAP均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);T2、T4时,观察组血糖、肾上腺素、皮质醇水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组呼吸恢复时间、拔管时间低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组并发症发生率(4.35%)低于对照组(17.39%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** BUT联合DEX麻醉应用可改善TA患儿血流动力学指标及麻醉效果,降低应激反应、躁动情况及并发症发生率。

[关键词] 布托啡诺;右美托咪定;扁桃体腺样体切除术;小儿;苏醒质量

Influence of BUT combined with DEX anesthesia on stress response, anesthesia effect and recovery quality in children with tonsillectomy and adenoidectomy

ZHANG Ting^{1*}, JING Jun², HUANG Yonglian¹, SHEN Yali¹

(1. Department of Anesthesiology, Langxi Hospital, Clinical College of Hangzhou Normal University, Xuancheng, Anhui, China, 242100; 2. Department of Anesthesiology, Maanshan People's Hospital, Maanshan, Anhui, China, 243000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influence of butorphanol (BUT) combined with dexmedetomidine (DEX) anesthesia on anesthesia effect and recovery quality in children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy (TA). **Methods** 92 children with TA at Langxi County People's Hospital were selected from July 2022 to August 2024. They were divided into the control group ($n=46$, DEX anesthesia) and the observation group ($n=46$, BUT combined with DEX anesthesia) based on the random envelope method. The differences in hemodynamics, stress response indexes, spontaneous breathing recovery time, extubation time, post-operative pain scale (CHIPPS) score, agitation quantitative score (PAED) score, and incidence rates of complications were compared between the two groups. **Results** Before anesthesia induction (T0), there were no statistical differences in HR and MAP between groups and SpO₂ at various time points ($P>0.05$). However, the HR and MAP in the observation group were lower than those in the control group at intubation (T1), 5 min after the beginning of surgery (T2), 15 min after the beginning of surgery (T3) and after the end of surgery (T4) ($P<0.05$). At T0, there were no statistical differences in blood glucose, epinephrine and cortisol between groups ($P>0.05$), and the levels of blood glucose, epinephrine and cortisol in the observation group at T2 and T4 were lower than those in the control group, with statistical differences ($P<0.05$). Compared to the control group, the recovery time of spontaneous breathing and extubation time in the observation group were shorter,

基金项目:马鞍山市卫生健康科研项目(MASWI2023a016)

作者单位:1.郎溪县人民医院·杭州师范大学临床医学院附属郎溪医院麻醉科,安徽,宣城242100

2.马鞍山市人民医院麻醉科,安徽,马鞍山243000

*通信作者:张婷, E-mail: 18756352926@163.com

and the postoperative CHIPPS score and PAED score were lower, with statistical differences ($P<0.05$). The incidence of complications in observation group (4.35%) was lower than that in the control group (17.39%), with a statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The use of both BUT and DEX anesthesia in children with TA can enhance hemodynamic indexes and anesthesia effectiveness, while also decreasing the stress response, agitation and incidence of complications.

[KEY WORDS] Butorphanol; Dexmedetomidine; Tonsillectomy and adenoidectomy; Children; Recovery quality

扁桃体腺样体肥大常见于学龄前和学龄期儿童,不及时治疗可能干扰儿童的神经和生理发展。扁桃体腺样体切除术(Tonsillectomy and adenoidectomy, TA)是该病症临床治疗手段之一,该手术操作快捷,对患儿的创伤相对较小^[1]。然而,患儿在麻醉恢复期经常会出现躁动现象,这不仅可能导致手术部位出血,还可能引发误吸^[2]。因此,在进行该手术时确保高质量的麻醉并有效预防麻醉相关的不良反应至关重要。布托啡诺(Butorphanol, BUT)是一种具备良好镇痛效果的新型阿片类药物,比较其他阿片类药物,其引起恶心、呕吐的风险较低^[3]。右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)因镇痛、镇静和抗焦虑的功能被广泛应用于临床麻醉,然而其单一用药可能会导致镇痛镇静不足,或剂量过大引起低血压和心动过缓的风险,通常需要与其他麻醉药物联合使用。有研究证明^[4], BUT联合DEX具有强化镇静镇痛的效果。本研究将探讨BUT联合DEX对TA患儿的镇静镇痛价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年7月至2024年8月郎溪县人民医院接收的92例行全身麻醉下TA的患儿,按随机信封法分成对照组($n=46$ 例,行DEX麻醉)与观察组($n=46$ 例,行BUT联合DEX麻醉)。纳入标准:①计划进行首次TA;②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)^[5]分级为I~II级;③患儿年龄2~12岁;④临床资料无缺失;⑤监护人对本研究知情同意。排除标准:①神经

系统疾病:如癫痫,脑血管疾病等;②凝血异常患儿;③认知障碍的患儿;④近期有服用镇静镇痛药物者;⑤急性上呼吸道感染者;⑥对BUT过敏者;⑦对DEX过敏者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究获本院伦理委员会批准。

1.2 方法

患儿入院后给予术前常规检查,麻醉前评估,嘱术前禁食、禁饮,测量身高、体重。患儿进入手术室后,经静脉注射锦州奥鸿药业有限公司生产的戊乙奎醚0.01 mg/kg(批准字H20020606,规格:1 mL:1 mg)。

对照组在术前静脉泵注辰欣药业股份有限公司生产的DEX(批准字H20130027,规格:2 mL:200 μ g),前10 min静脉泵注1 μ g/kg DEX,10 min后以0.2~0.7 μ g/(kg·h)进行持续泵注至手术结束。

观察组在麻醉诱导前5~10 min,静脉注射成都苑东生物制药股份有限公司产生的BUT(批准字H20243406,规格:1 mL:1 mg)0.02 mg/kg,术前静脉泵注辰欣药业股份有限公司生产的DEX(批准字H20130027,规格:2 mL:200 μ g),前10 min静脉泵注1 μ g/kg DEX,10 min后以0.2~0.7 μ g/(kg·h)进行持续泵注至手术结束。

两组均在超前镇痛10 min后实施麻醉诱导:静脉注射广东嘉博制药有限公司生产的丙泊酚3 mg/kg(批准字H20163405,规格:20 mL:200 mg);静脉注射宜昌人福药业有限责任公司生产的舒芬太尼0.3 μ g/kg(批准字H20205068,规格:1 mL:50 μ g);江苏恒瑞医药股份有限公司生产的苯磺

表1 两组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | n | 性别 | | 年龄(岁) | 体重(kg) | 手术时间(min) | 手术方式 | | |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------------|------------------|------------------|-----------|---------|-----------|
| | | 男 | 女 | | | | 腺样体切除 | 扁桃体切除 | 扁桃体腺样体切除 |
| 观察组 | 46 | 28(60.87) | 18(39.13) | 7.63 \pm 2.65 | 29.01 \pm 3.71 | 42.54 \pm 4.71 | 19(41.30) | 1(2.17) | 26(56.52) |
| 对照组 | 46 | 30(65.22) | 16(34.78) | 7.86 \pm 2.44 | 30.27 \pm 3.59 | 41.54 \pm 4.42 | 20(43.48) | 3(6.52) | 23(50.00) |
| χ^2 值 | | 0.187 | | 0.433 | 1.655 | 1.050 | 1.348 | | |
| P 值 | | 0.666 | | 0.666 | 0.101 | 0.297 | 0.510 | | |

顺阿曲库铵注射液 0.1 mg/kg(批准字 H20183024, 规格:5 mL:10 mg);待肌肉松弛后行气管插管,连接麻醉机进行机械通气;术中给予上海恒瑞医药有限公司生产的吸入用七氟烷 2%~3%(批准字 H20213735,规格 120 mL)、宜昌人福药业有限责任公司生产的瑞芬太尼 0.1~0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ (批准字 H20030199,规格:2 mg)维持麻醉,手术完成后停止给药。

1.3 观察指标

1.3.1 血流动力学指标

记录两组 HR、MAP、脉搏 SpO_2 ,记录时间点包括以下 5 点:麻醉诱导前,记为 T0;插管时,记为 T1;手术开始后 5 min,记为 T2;手术开始后 15 min,记为 T3;术毕,记为 T4。

1.3.2 应激反应指标

T0、T2、T4 时,记录两组血糖(Glucose, GLU)、皮质醇(Cortisol, COR)、血清肾上腺素(Adrenaline, A)。

1.3.3 麻醉情况

记录两组自主呼吸恢复时间、拔管时间。

1.3.4 苏醒阶段疼痛及躁动情况

在苏醒时及苏醒 15min 记录两组苏醒阶段疼痛及躁动情况。疼痛评定标准:婴幼儿术后疼痛量表(Children's and Infants Postoperative Pain Scale, CHIPPS)^[6],满分 10 分,分值越高表示疼痛感越强;躁动评定标准:躁动量化评分表(Pediatric Anesthesia Emergence Delirium, PAED)^[7],满分 20 分,分值越高表示躁动情况越强烈。

1.3.5 不良反应

记录两组术后躁动、恶心呕吐、喉痉挛等发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血流动力学指标比较

在 T1、T2、T3、T4 各个时间点,观察组 HR、MAP 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);T0 时两组 HR、MAP 值及各个时间点的 SpO_2 值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 两组应激反应指标比较

T0 时,两组 GLU、A、COR 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),T2、T3 时,观察组 GLU、A、COR 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组应激反应指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 组别 | n | T0 | T2 | T4 |
|--------------|------------|----|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| GLU (mmol/L) | 观察组 | 46 | 4.56 \pm 0.43 | 4.71 \pm 0.48 | 4.81 \pm 0.53 |
| | 对照组 | 46 | 4.46 \pm 0.39 | 5.02 \pm 0.49 ^a | 5.37 \pm 0.61 ^a |
| | <i>t</i> 值 | | 1.168 | 2.571 | 4.700 |
| | <i>P</i> 值 | | 0.246 | 0.003 | <0.001 |
| A (pg/mL) | 观察组 | 46 | 118.47 \pm 10.67 | 123.45 \pm 11.78 | 125.34 \pm 12.35 |
| | 对照组 | 46 | 118.37 \pm 11.23 | 132.24 \pm 13.25 ^a | 145.35 \pm 14.36 ^a |
| | <i>t</i> 值 | | 0.044 | 3.363 | 7.165 |
| | <i>P</i> 值 | | 0.965 | 0.001 | <0.001 |
| COR (nmol/L) | 观察组 | 46 | 225.34 \pm 15.34 | 229.67 \pm 16.23 | 233.54 \pm 17.35 |
| | 对照组 | 46 | 224.12 \pm 14.38 | 238.24 \pm 17.36 ^a | 246.26 \pm 19.47 ^a |
| | <i>t</i> 值 | | 0.394 | 2.446 | 3.308 |
| | <i>P</i> 值 | | 0.695 | 0.016 | 0.001 |

注:与同组 T0 比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组麻醉情况比较

观察组呼吸恢复时间、拔管时间低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 组别 | n | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 |
|--------------------|------------|----|------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| HR(次/min) | 观察组 | 46 | 99.46 \pm 9.15 | 89.26 \pm 10.7 ^a | 91.76 \pm 12.95 ^a | 87.25 \pm 15.64 ^a | 103.47 \pm 10.21 ^a |
| | 对照组 | 46 | 98.58 \pm 9.07 | 95.96 \pm 11.9 ^a | 98.49 \pm 15.04 ^a | 96.45 \pm 14.78 ^a | 108.14 \pm 11.76 ^a |
| | <i>t</i> 值 | | 0.463 | 2.840 | 2.300 | 2.900 | 2.034 |
| | <i>P</i> 值 | | 0.644 | 0.006 | 0.024 | 0.005 | 0.045 |
| MAP(mmHg) | 观察组 | 46 | 71.46 \pm 7.15 | 64.26 \pm 10.75 ^a | 66.76 \pm 8.95 ^a | 65.95 \pm 7.64 ^a | 70.12 \pm 8.87 ^a |
| | 对照组 | 46 | 72.58 \pm 8.07 | 70.96 \pm 11.96 ^a | 72.49 \pm 9.04 ^a | 69.45 \pm 8.78 ^a | 74.20 \pm 9.76 ^a |
| | <i>t</i> 值 | | 0.705 | 2.826 | 3.055 | 2.040 | 2.098 |
| | <i>P</i> 值 | | 0.483 | 0.006 | 0.003 | 0.044 | 0.039 |
| SpO_2 (%) | 观察组 | 46 | 98.46 \pm 0.65 | 99.26 \pm 0.55 | 98.76 \pm 0.95 | 98.12 \pm 1.23 | 99.12 \pm 0.37 |
| | 对照组 | 46 | 98.58 \pm 0.21 | 98.96 \pm 0.96 | 98.49 \pm 1.04 | 98.45 \pm 1.15 | 99.20 \pm 0.46 |
| | <i>t</i> 值 | | 1.191 | 1.839 | 1.300 | 1.329 | 0.919 |
| | <i>P</i> 值 | | 0.237 | 0.069 | 0.197 | 0.187 | 0.361 |

注:与同组 T0 比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组麻醉情况比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{min}]$

| 组别 | n | 呼吸恢复时间 | 拔管时间 |
|-----|----|-----------|------------|
| 观察组 | 46 | 5.66±1.26 | 6.16±1.65 |
| 对照组 | 46 | 9.58±2.07 | 11.96±2.76 |
| t值 | | 10.971 | 12.233 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

2.4 两组苏醒时、苏醒 15 min 的 CHIPPS 评分及 PAED 评分比较

观察组苏醒时、苏醒 15 min 后的 CHIPPS 评分、PAED 评分均低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表5 两组 CHIPPS 评分及 PAED 评分比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

| 组别 | n | CHIPPS 评分 | | PAED 评分 | |
|-----|----|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | | 苏醒时 | 苏醒 15 min | 苏醒时 | 苏醒 15 min |
| 观察组 | 46 | 3.66±0.43 | 2.16±0.65 ^a | 5.21±1.45 | 3.61±0.78 ^a |
| 对照组 | 46 | 3.98±0.85 | 2.96±0.76 ^a | 6.49±1.67 | 4.83±1.23 ^a |
| t值 | | 2.278 | 5.426 | 3.925 | 5.681 |
| P值 | | 0.025 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与同组苏醒时比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组并发症发生率比较

观察组并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 6。

表6 两组并发症发生率比较 $[n(\%)]$

| 组别 | n | 术后躁动 | 恶心呕吐 | 喉痉挛 | 总发生率 |
|------------|----|------|------|-----|----------|
| 观察组 | 46 | 1 | 1 | 0 | 2(4.35) |
| 对照组 | 46 | 3 | 3 | 2 | 8(17.39) |
| χ^2 值 | | | | | 4.039 |
| P值 | | | | | 0.044 |

3 讨论

MAP、HR 是反映术中患者应激反应的重要生命体征指标^[8]。Uusalo 等^[9]研究指出,DEX 不仅有助于稳定血液动力学,还能抑制相关腺体的活动,同时可以对患者的交感神经系统活跃度和神经传导束的兴奋性产生影响,降低应激反应,实现对患者血流动力学的平衡。另有研究表明^[10], κ 受体与脑干区域的呼吸中枢有关,主要分布于痛觉、呼吸区域,而 BUT 可以激动 κ 受体、拮抗 μ 受体,既能达到中枢止痛的作用,又能降低呼吸抑制,使血液动力学达到较好的状态。俞晓东等^[11]研究也发现,BUT 与 DEX 联合用药可以增强镇痛效果,改善血液流变学状态,维持血流动力学稳定,促使 HR、MAP 的稳定。本研究显示,在 T1、T2、T3、T4 各个时间点上,观察组 MAP 和 HR 波动都很小,且较之对照组更低;T2、T4 时,观察组 GLU、A、COR 水平均低于对照组。结果表明 BUT 联合 DEX 麻

醉能更好地控制血流动力学波动,在一定程度上减轻患儿的应激反应。可能是因为 DEX 具有良好的镇静作用,能减少术中觉醒风险,同时抑制腺体活动,减轻因术中刺激引起的代谢和内分泌应激反应,BUT 联合 DEX 麻醉可进一步稳定血流动力学,减少交感神经系统的过度激活,降低 MAP 和 HR 波动^[12]。

本研究显示,观察组呼吸恢复时间、拔管时间低于对照组,表明 BUT 复合 DEX 具有优良麻醉效果。BUT 具备优秀的镇痛性能,在苏醒期间可给予儿童适当的 BUT 镇静,有助于儿童呼吸功能的恢复^[13]。本研究亦发现,观察组苏醒时及苏醒 15 min 后的 CHIPPS 评分及 PAED 评分显著低于对照组。分析原因:①BUT 经静脉注射后,可快速通过血脑屏障作用于中枢神经系统,具有强烈的镇静作用。BUT 主要激活 $\kappa 1$ 受体,同时对其有轻微的阻断作用,适用于中度至重度疼痛的缓解,另外,给药 0.02 mg/kg BUT 后,15 min 内就可以开始发挥作用,血浆浓度在 30~60 min 内可达峰值^[14]。②DEX 能与阿片类药物的协同作用大幅减少患者围术期内疼痛介质的释放,进而减轻患者围术期的疼痛感受^[15]。就并发症发生率而言,观察组为 4.35%,低于对照组 17.39%,表明 BUT 有助于减少并发症。可能是因为 BUT 超前镇痛通过维持稳定的血流动力学参数来减少疼痛介质的产生,阻止疼痛信号向脑中枢传输,抑制患者躁动,保持生理指标的稳定性,从而降低并发症的发生风险^[16]。冯彦红等^[17]研究也指出,使用 μ 受体激动剂会引发患者发生恶心、呕吐和呼吸抑制等现象,而 BUT 对 μ 受体的拮抗作用,能够抑制胃肠道功能,减少术后呕吐和应激反应,同时减轻苏醒期的躁动。

综上所述,BUT 联合 DEX 麻醉应用可以改善 TA 患儿血流动力学指标及麻醉效果,同时减少疼痛感、应激反应、躁动现象及并发症发生率。

参考文献

- [1] Shen F, Zhang Q, Xu Y, et al. Effect of Intranasal Dexmedetomidine or Midazolam for Premedication on the Occurrence of Respiratory Adverse Events in Children Undergoing Tonsillectomy and Adenoidectomy: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Netw Open, 2022,5(8):e2225473-e2225473.
- [2] 周纳武. 右美托咪啶与氯胺酮对小儿扁桃体切除术麻醉苏醒期的影响效果比较[J]. 中国临床研究, 2015,28(1): 84-86.

- [3] 程晓燕,赵峰,宰晓哲,等.布托啡诺复合依托咪酯在无痛胃镜检查中的麻醉效果[J].临床与病理杂志,2023,43(3):515-521.
- [4] 刘燃,刘海旺,李玲,等.布托啡诺联合右美托咪定用于腹腔镜平面阻滞与腰方肌阻滞对妇科肿瘤腹腔镜手术患者的镇痛效果及加速康复的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,22(19):2110-2114.
- [5] Gen L, Walco JP, Mueller DA, et al. Reliability of the ASA physical status classification system in predicting surgical morbidity: a Retrospective Analysis[J]. J Med Syst, 2021, 45(9): 83-83.
- [6] 陆敏,栗红琳,骆喜宝,等.右美托咪定联合盐酸纳美芬在小儿喉罩麻醉中的应用[J].广西医学,2019,41(5):552-556.
- [7] 薛建铭,孙硕,郭云飞,等.艾司氯胺酮对学龄前扁桃体切除患儿术后不良行为改变的影响[J].天津医药,2023,51(9):1002-1006.
- [8] 戴丹,刘婷婷,高静.咪达唑仑口服溶液对扁桃体联合腺样体切除术患儿术前镇静、血流动力学及苏醒期躁动的影响[J].中国医师杂志,2024,26(4):514-518.
- [9] Uusalo P, Seppänen S, Järvisalo JM. Feasibility of intranasal Dexmedetomidine in treatment of postoperative restlessness, agitation, and pain in geriatric orthopedic patients[J]. Drugs Aging, 2021,38(5):1-10.
- [10] 张治明,简思容,李君玲,等.高密度监测下观察布托啡诺对老年患者全麻诱导期血流动力学的影响[J].中华老年医学杂志,2021,40(1):116-119.
- [11] 俞晓东,杨洁,付强.布托啡诺联合右美托咪定对急性循环衰竭患者镇静效果及血流动力学影响[J].创伤与危重医学,2019,7(1):54-56.
- [12] 高蓝天,李春萍.布托啡诺联合右美托咪定超前镇痛对于麻醉苏醒期躁动的影响[J].中国实验诊断学,2020,24(3):418-421.
- [13] 郭俊,严首春.瑞芬太尼联合布托啡诺在机械通气患者中的应用效果及其对呼吸动力学的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(1):103-107.
- [14] 关文川,杨彦军,高金勇.布托啡诺在脾切除中对血流动力学及麻醉镇痛效果的影响[J].中国现代普通外科进展,2022,25(7):567-570.
- [15] 金英杰.多模式超前镇痛对腹式全子宫切除术患者炎症因子、疼痛介质、应激激素及免疫功能影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(1):97-101.
- [16] Zhu RY, Xiang SQ, Chen DR. Combined lumbar muscle block and perioperative comprehensive patient-controlled intravenous analgesia with butorphanol in gynecological endoscopic surgery[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(34): 10540-10548.
- [17] 冯彦红,孙利红,付利英,等.布托啡诺注射液对小儿扁桃体切除术后应激反应、苏醒期躁动及血清相关因子水平的影响[J].中国药业,2024,33(17):114-118.

(上接第 938 页)

- [10] 李品霞,崔建波,徐国新,等.血清补体 C3、C4 联合 β 2-MG 对脓毒症并发急性肾损伤的预测价值研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(11):1454-1457.
- [11] Hong C, Zhu Q, Li Y, et al. Acute kidney injury defined by cystatin C may be superior for predicting the outcomes of liver cirrhosis with acute gastrointestinal bleeding [J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 398-406.
- [12] 管琳.尿微量白蛋白检测对诊断妊娠糖尿病早期肾损伤作用分析[J].检验医学与临床,2019,16(S02):115-118.
- [13] 潘伟,张爱华.抗中性粒细胞胞浆抗体在儿童过敏性紫癜早期肾脏损伤中的预测作用[J].现代免疫学,2023,43(4):296-300.
- [14] 易雪琳,欧阳亮,虞玲.血清 CysC、UmAlb、Scr 在脓毒症合并急性肾损伤患者中的表达及疾病预测价值[J].国际泌尿系统杂志,2022,42(1):72-76.
- [15] 乐高钟,吴小秧,吴志坚,等.血清补体 C1q、RBP 及尿 mALB 联合检测在儿童过敏性紫癜早期肾损伤中的临床意义[J].检验医学与临床,2021,18(3):318-321.

(上接第 942 页)

- [10] Castro-Oropeza R, Piña-Sánchez P. Epigenetic and Transcriptional Regulation Landscape in HPV+ Cancers: Biological and Clinical Implications [J]. Front Genet, 2022, 14(13): 886613.
- [11] Zhao L, Zhou N, Zhao P. Expression level of NEAT1 differentiates benign and malignant thyroid nodules by regulating NEAT1/miR-9/PTEN and NEAT1/miR-124/PDCD6 signalling [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(5):1661-1670.
- [12] Yao P, Ni Y, Liu C. Long Non-Coding RNA 691 Regulated PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway in Osteosarcoma Through miRNA-9-5p [J]. Onco Targets Ther, 2020, 22(13): 4597-4606.
- [13] Nimura R, Kondo E, Yoshida K, et al. Cancer-associated gene analysis of cervical cytology samples and liquid-based cytology significantly improve endometrial cancer diagnosis sensitivity [J]. Oncol Lett, 2022, 24(4):376.
- [14] Pasha A, Kumar K, Heena SK, et al. Inhibition of NF- κ B and COX-2 by andrographolide regulates the progression of cervical cancer by promoting PTEN expression and suppressing PI3K/AKT signalling pathway [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12020.
- [15] 李彦,徐宁,李元宏,等.血清 miR-149、miR-132 水平与高危型 HPV 阳性感染者宫颈癌发生的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(12):2261-2264+2269.

血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平对子痫前期孕妇病情的影响

朱淳^{1,2} 龙旭胤² 莫佳琪² 张银华^{1*}

[摘要] **目的** 研究血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、可溶性人类白细胞抗原-G(sHLA-G)及glycodelin水平对子痫前期孕妇病情的影响。**方法** 选择湖南省妇幼保健院2022年1月至2024年12月收治的子痫前期患者作为子痫前期组($n=80$),健康孕妇作为对照组($n=75$),检测并比较两组血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平的差异。根据子痫前期严重程度分为轻度($n=43$)和中重度($n=37$),采用logistic回归分析中重度子痫前期的影响因素,采用ROC曲线分析血清指标对中重度子痫前期的诊断价值。**结果** 子痫前期组的血清NGAL水平高于对照组,sHLA-G及glycodelin水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);子痫前期组的中重度患者年龄、孕前体质量指数、血清NGAL水平高于轻度患者,sHLA-G及glycodelin水平低于轻度患者,差异有统计学意义($P<0.05$);年龄以及血清NGAL是中重度子痫前期的危险因素,血清sHLA-G及glycodelin是中重度子痫前期的保护因素;血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平单独及联合诊断中重度子痫前期的曲线下面积(AUC)分别为0.791、0.801、0.798、0.916($P<0.05$)。**结论** 血清NGAL水平的增加、sHLA-G及glycodelin水平的降低与子痫前期发生及病情加重相关,三项指标对子痫前期具有诊断和病情评估价值。

[关键词] 子痫前期;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;可溶性人类白细胞抗原-G;glycodelin

Effects of serum NGAL, sHLA-G and glycodelin levels on the severity of pregnant women with preeclampsia

ZHU Chun^{1,2}, LONG Xuyin², MO Jiaqi², ZHANG Yinhu^{1*}

(1. Graduate School of Nursing, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China, 410208; 2. Hunan Maternal and Child Health Hospital, Delivery Room, Changsha, Hunan, China, 410008)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effects of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and glycodelin levels on the severity of pregnant women with preeclampsia. **Methods** Patients with preeclampsia admitted from January 2022 to December 2024 were selected as the preeclampsia group ($n=80$), while healthy pregnant women made up the control group ($n=75$). Serum levels of NGAL, sHLA-G and glycodelin levels were measured and compared between the two groups. Based on the severity of preeclampsia, patients were further divided into mild ($n=43$) and moderate-to-severe ($n=37$) subgroups. Logistic regression was used to analyze the factors influencing moderate to severe preeclampsia, and ROC curve was used to determine the diagnostic value of serum biomarkers for moderate to severe preeclampsia. **Results** The serum NGAL level in the preeclampsia group was higher than that in the control group, while the serum sHLA-G and glycodelin levels were lower than that in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The age, pre-pregnancy body mass index (BMI) and serum NGAL level of moderate-to-severe patients in the preeclampsia group were higher than those in mild patients, while sHLA-G and glycodelin levels were lower than those in mild patients. The differences were statistically significant ($P<0.05$). Age and serum NGAL were identified as risk factors for moderate-to-severe preeclampsia, whereas se-

项目基金:湖南省科技创新计划项目(2020SK50602)

作者单位:1. 湖南中医药大学研究生护理学院, 湖南, 长沙 410208

2. 湖南省妇幼保健院产房, 湖南, 长沙 410008

*通信作者:张银华, E-mail:986165435qq.com

rum sHLA-G and glycodelin were protective factors. The areas under the curve (AUC) of serum NGAL, sHLA-G, and glycodelin in the diagnosis of moderate-to-severe preeclampsia alone and when combined were 0.791, 0.801, 0.798, and 0.916 respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The increase in serum NGAL, the decrease in sHLA-G and glycodelin are associated with the occurrence and progression of preeclampsia. These three biomarkers are valuable in the diagnosis and evaluation of preeclampsia.

[KEY WORDS] Preeclampsia; Neutropil gelatinase-associated lipocalin; Soluble human leukocyte antigen G; Glycodelin

子痫前期是妊娠期特有的疾病,同时危害母婴健康和安,与多种不良妊娠结局以及孕产妇死亡相关^[1]。相关研究认为^[2-3],子痫前期的病理生理机制涉及胎盘滋养细胞侵入不足、血管内皮细胞损伤、母胎界面免疫耐受异常等,各个病理生理机制涉及多种生物学分子表达的变化,相应分子可以作用诊断疾病以及评估病情的生物标志物。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutropil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种细胞外蛋白,可通过增强蛋白酶活性促进滋养细胞细胞侵袭。人类白细胞抗原-G(human leukocyte antigen G, HLA-G)和糖蛋白 glycodelin 是两种重要的免疫调节分子,能够在母胎界面抑制免疫应答、调节滋养细胞侵袭。研究结果显示^[4-5],子痫前期患者的血清及胎盘组织中 NGAL 表达增加,而血清可溶性 sHLA-G 及 glycodelin 水平下降。因此,本研究旨在分析血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平对子痫前期孕妇病情的影响,并评估其作为子痫前期诊断和病情评估标志物的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 1 月至 2024 年 12 月湖南省妇幼保健院收治的子痫前期患者作为子痫前期组($n=80$),纳入标准:①符合指南中子痫前期的诊断标准^[6];②单胎妊娠;③临床资料完整;④留取血清样本待测。排除标准:①合并胆汁淤积、妊娠期高血压等妊娠期并发症;②合并自身免疫性疾病、甲状腺疾病、肿瘤。选择同期产检且一般资料与子痫前期组匹配的健康孕妇作为对照组($n=75$)。子痫前期组平均年龄(30.58 ± 4.28)岁,孕次 ≤ 2 次 54 例,孕前体质量指数(23.58 ± 3.12) kg/m^2 ;对照组平均年龄(29.94 ± 3.94)岁,孕次 ≤ 2 次 45 例,孕前体质量指数(22.91 ± 3.35) kg/m^2 。两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究经医院伦理委员会批准,入组受试者签署知情同意书。

1.2 血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平的检测

取两组受试者的空腹外周血 5 mL,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10cm 分离血清并采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海西塘生物科技有限公司)检测 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 的水平。按照试剂盒说明书对待测血清样本及标准品进行检测,根据标准品的检测结果绘制标准曲线,将待测血清样本的检测结果代入标准曲线、计算 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 的水平。由同一名人员按照试剂盒说明书完成操作。

1.3 一般资料收集

收集子痫前期患者的一般资料,包括年龄、孕次、产次、孕前体质量指数、分娩孕周,根据指南评估子痫前期的病情严重程度^[6],分为轻度($n=43$)和中重度($n=37$)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行独立 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;子痫前期严重程度的影响因素采用 logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,以曲线下面积(AUC)分析血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平对子痫前期的诊断价值及病情评估价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平比较

子痫前期组的血清 NGAL 水平高于对照组, sHLA-G 及 glycodelin 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平对子痫前期的诊断价值

以是否发生子痫前期作为状态变量绘制 ROC 曲线,血清 NGAL、sHLA-G 及 glycodelin 水平联合诊断子痫前期的 AUC 高于单独诊断($P<0.05$)。见表 2、图 1。

表1 两组血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NGAL (ng/mL) | sHLA-G (ng/mL) | Glycodelin (pg/mL) |
|-------|----|--------------|----------------|--------------------|
| 子痫前期组 | 80 | 105.51±15.86 | 6.12±0.94 | 120.57±17.68 |
| 对照组 | 75 | 72.46±10.15 | 10.83±1.38 | 169.35±21.33 |
| t值 | | 15.339 | 24.970 | 15.539 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表2 血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平对子痫前期的诊断价值

| 指标 | AUC | 95% CI | 截断值 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | P值 |
|------------|-------|-------------|--------|---------|---------|--------|
| NGAL | 0.815 | 0.744~0.885 | 103.17 | 85.00 | 73.33 | <0.001 |
| sHLA-G | 0.826 | 0.762~0.890 | 6.09 | 72.50 | 76.00 | <0.001 |
| Glycodelin | 0.802 | 0.729~0.875 | 118.54 | 75.00 | 72.00 | <0.001 |
| 三指标联合 | 0.907 | 0.859~0.955 | | 90.00 | 80.00 | <0.001 |

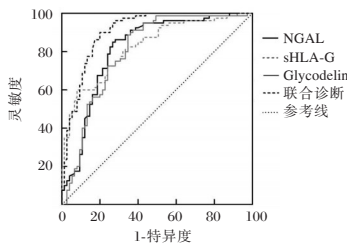


图1 血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平诊断子痫前期的ROC曲线

2.3 子痫前期组中不同病情患者临床资料及血清NGAL、sHLA-G、glycodelin水平比较

子痫前期组的中重度患者年龄、孕前体质量指数、血清NGAL水平高于轻度患者，sHLA-G及glycodelin水平低于轻度患者，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 子痫前期组中不同病情患者临床资料及血清NGAL、sHLA-G、glycodelin水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 年龄 | 分类 | 轻度患者 (n=43) | 中重度患者 (n=37) | t/ χ^2 值 | P值 |
|----------------------------|-----|--------------|--------------|---------------|--------|
| 年龄(岁) | | 28.52±3.51 | 32.97±4.51 | 4.958 | <0.001 |
| 分娩孕周(周) | | 37.81±4.41 | 37.25±4.61 | 0.555 | 0.581 |
| 体质量指数 (kg/m ²) | | 23.25±3.09 | 23.96±3.31 | 0.991 | 0.325 |
| 孕次 | ≤2次 | 29 | 28 | 0.657 | 0.417 |
| | >1次 | 14 | 9 | | |
| 产次 | ≤2次 | 32 | 24 | 0.864 | 0.353 |
| | >1次 | 11 | 13 | | |
| NGAL (ng/mL) | | 86.11±12.11 | 128.06±17.52 | 12.595 | <0.001 |
| sHLA-G (ng/mL) | | 7.66±1.14 | 4.33±0.89 | 14.387 | <0.001 |
| Glycodelin (pg/mL) | | 138.26±19.44 | 100.01±15.12 | 9.704 | <0.001 |

2.4 子痫前期病情影响因素的logistic回归分析

以子痫前期病情作为自变量(赋值:中重度=1、轻度=0),以年龄、孕前体质量指数以及血清NGAL、

sHLA-G及glycodelin水平作为自变量,进行logistic回归分析,结果显示,年龄以及血清NGAL是中重度子痫前期的危险因素,血清sHLA-G及glycodelin是中重度子痫前期的保护因素。见表4。

表4 子痫前期病情影响因素的logistic回归分析

| 自变量 | β 值 | Wald值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|------------|-----------|-------|-------|-------------|-------|
| 年龄 | 0.251 | 6.182 | 1.285 | 1.044~1.651 | 0.009 |
| 体质量指数 | 0.093 | 1.421 | 1.097 | 0.831~1.442 | 0.187 |
| NGAL | 0.115 | 7.584 | 1.122 | 1.074~1.248 | 0.004 |
| sHLA-G | 0.358 | 8.411 | 1.430 | 1.229~1.658 | 0.001 |
| Glycodelin | 0.077 | 7.112 | 1.080 | 1.013~1.852 | 0.007 |

2.5 血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平对子痫前期病情的评估价值

以子痫前期病情作为状态变量,绘制血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平单独及联合评估的ROC曲线,血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平单独及联合均对中重度子痫前期具有诊断价值 ($P < 0.05$)。见表5、图2。

表5 血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平对子痫前期病情的评估价值

| 指标 | AUC | 95% CI | 截断值 | 灵敏度 | 特异度 | P值 |
|------------|-------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| NGAL | 0.791 | 0.684~0.899 | 126.48 | 81.40% | 75.68% | <0.001 |
| sHLA-G | 0.801 | 0.699~0.903 | 4.49 | 79.07% | 75.68% | <0.001 |
| Glycodelin | 0.798 | 0.696~0.899 | 98.59 | 79.07% | 72.97% | <0.001 |
| 三指标联合 | 0.916 | 0.851~0.981 | | 88.64% | 86.49% | <0.001 |

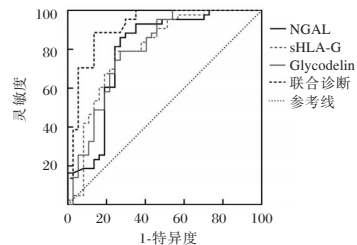


图2 血清NGAL、sHLA-G及glycodelin水平评估子痫前期病情的ROC曲线

3 讨论

子痫前期的发病机制复杂且未完全阐明,现有研究认为母胎界面免疫微环境紊乱、滋养细胞侵入受限、子宫螺旋动脉重构障碍等病理生理因素均会引起胎盘缺血缺氧、内皮细胞受损,最终引起血压升高以及肾脏等靶器官功能受损^[7-8]。在临床实践中,血清标志物的检测可为子痫前期的早期诊断和病情评估提供重要参考,从而有助于指导治疗并改善妊娠结局。

NGAL是脂质运载蛋白超家族的成员,在胎盘中表达,并参与胚胎发育、胎盘植入等多个妊娠环节的调控。NGAL的生物学作用是增强基质金属

蛋白酶的水解活性,进而在胚胎发育和胎盘植入过程中促进滋养细胞侵入^[9]。在肾损伤的过程中,缺血缺氧等刺激因素可使肾小管中NGAL的表达增加,并由肾小管上皮细胞释放进入尿液和血液,因此,多项研究将NGAL作为预测急性肾损伤的标志物^[10-11]。本研究的检测结果显示:子痫前期患者的血清NGAL水平显著高于健康孕妇,与既往研究结果一致^[4]。进一步分析发现,中重度子痫前期患者的血清NGAL水平高于轻度子痫前期患者,提示NGAL水平增加与子痫前期的发病以及病情加重相关。这一现象可能原因是随着子痫前期病情加重,胎盘缺血缺氧和肾脏损害也相应加重,进而使NGAL的表达和释放进一步增加。

HLA-G是位于母胎界面的一种特异性免疫抑制分子,主要表达于胎盘滋养细胞,能与NK细胞、巨噬细胞和T细胞表面受体结合后传递免疫抑制信号,从而有利于建立免疫耐受并促进滋养细胞侵入^[12-13]。Glycodelin是一种子宫内膜合成的糖蛋白,在母胎界面主要表达于蜕膜细胞和滋养细胞,通过调节辅助性T细胞的功能以及血管内皮生长因子的释放,促进免疫耐受的建立并增加胎盘血管新生^[14]。HLA-G和glycodelin表达不足会导致母胎界面免疫应答异常并引起子痫前期的发生^[5]。本研究的检测结果显示:子痫前期患者的血清HLA-G及glycodelin水平低于健康孕妇,与既往研究结果一致。进一步分析发现,中重度子痫前期患者的血清HLA-G及glycodelin水平低于轻度子痫前期患者。这一结果提示HLA-G及glycodelin水平降低与子痫前期的发病以及病情加重有关。

子痫前期的发病受到多种临床因素影响,其中年龄是已知的危险因素之一^[15]。本研究logistic回归模型分析结果显示:年龄以及血清NGAL是中重度子痫前期的危险因素,而血清sHLA-G及glycodelin是中重度子痫前期的保护因素。其中年龄与子痫前期关系的结果与既往研究结果一致^[15],血清指标与子痫前期关系的结果与NGAL、HLA-G及glycodelin的生物学功能吻合。最后,ROC曲线分析表明,三项血清指标均对中重度子痫前期具有诊断价值,且联合检测的诊断效能优于单项指标。

综上所述,血清NGAL水平增加、可溶性sHLA-G及glycodelin水平降低与子痫前期的发生及病情加重相关,三项指标对子痫前期具有诊断和病情评估的重要价值。

参考文献

- [1] Chai L, Li S, Yin B, et al. Prevalence, risk factors, and adverse perinatal outcomes in Chinese women with preeclampsia: a large retrospective cohort study [J]. *J Health Popul Nutr*, 2025, 44(1): 32.
- [2] MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia [J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103780.
- [3] MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia [J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103780.
- [4] 李聪, 陈茜松. 子痫前期孕妇血清尿酸、NGAL和KIM-1水平的改变及分娩后的变化趋势[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(13): 1567-1571.
- [5] Maghsudlu S, Ghazanfari Hashemi M, Talebi V, et al. Association between Serum HLA-G Levels in The First Trimester of Pregnancy and The Onset of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis Study [J]. *Int J Fertil Steril*, 2023, 17(4): 231-235.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.
- [7] Dickerson AG, Joseph CA, Kashfi K. Current Approaches and Innovations in Managing Preeclampsia: Highlighting Maternal Health Disparities [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(4): 1190.
- [8] Bierens J, Severens-Rijvers C, Hildebrand S, et al. Imaging and quantification of placental terminal villi microvasculature and nuclear characteristics in preeclampsia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2025, 7, 308: 181-189.
- [9] 姜亚倩, 毛冰昆, 付安冉, 等. 中性粒细胞膜酶相关脂质运载蛋白在妇产科领域中的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(5): 189-191.
- [10] Jou-Valencia D, Volbeda M, Zijlstra JG, et al. Longitudinal NGAL and cystatin C plasma profiles present a high level of heterogeneity in a mixed ICU population [J]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1): 43.
- [11] Stoops C, Gavigan H, Krallman K, et al. The Utility of Urinary NGAL as an Alternative for Serum Creatinine to Detect Acute Kidney Injury in Infants Exposed to Nephrotoxic Medications in the Neonatal Intensive Care Unit [J]. *Neonatology*, 2024, 121(2): 203-212.
- [12] Tantengco OAG, Richardson L, Lee A, et al. Utilizing primary HLA-G+ extravillous trophoblasts and HLA-G+ EVT-like cell lines to study maternal-fetal interactions [J]. *Star Protoc*, 2023, 4(2): 102276.
- [13] Tantengco OAG, Richardson L, Lee A, et al. Histocompatibility Antigen, Class I, G (HLA-G)'s Role during Pregnancy and Parturition: A Systematic Review of the Literature [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 1061.
- [14] Farag AH, Farid A, Nasr El-Din MH, et al. Serum and cervico-vaginal glycodelin concentrations as predictors of successful implantation after embryo transfer [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(3): 464-471.
- [15] 康辉, 薄耀杨, 王纯静, 等. 血清Gal-13、FGF-21水平诊断子痫前期和评估病情的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(11): 2156-2160.

血清 MMP-13、Galectin-3 水平对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值

陈思 刘畅* 张海森 刘朝晖 王春雷 李龙杰

[摘要] **目的** 探讨血清基质金属蛋白酶-9(MMP-13)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值。**方法** 选取2020年1月至2023年12月于沧州市中心医院行肩关节镜下肩袖修复术治疗的183例患者,根据患者术后随访6个月是否发生疼痛综合征分入未发生组($n=167$)与发生组($n=16$)。比较两组血清MMP-13、Galectin-3水平。绘制受试者工作特性(ROC)曲线评价血清MMP-13、Galectin-3对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值。采用多因素logistic回归分析探讨肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的影响因素。**结果** 发生组血清MMP-13、Galectin-3水平均高于未发生组($P<0.05$)。血清MMP-13、Galectin-3及两者联合预测肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的AUC(95%CI)分别为0.732(0.687~0.777)、0.815(0.765~0.860)、0.924(0.879~0.969)。多因素分析显示:HADS评分 ≥ 9 分($OR=2.277$, 95%CI: 1.280~4.052), PSQI ≥ 5 分($OR=2.385$, 95%CI: 1.388~4.096), 血清MMP-13 ≥ 29.22 $\mu\text{g/L}$ ($OR=3.171$, 95%CI: 1.872~5.372), 血清 ≥ 11.21 ng/mL ($OR=3.572$, 95%CI: 1.980~6.443)是患者肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的影响因素($P<0.05$)。**结论** 肩关节镜下肩袖修复术后发生疼痛综合征的患者血清MMP-13和Galectin-3水平均升高,两者有望成为预测其术后疼痛综合征的生物学指标。

[关键词] 肩袖损伤; 肩袖修复术; 肩关节镜; 基质金属蛋白酶-9; 半乳糖凝集素-3

The predictive value of serum MMP-13 and Galectin-3 levels for pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair surgery

CHEN Si, LIU Chang*, ZHANG Haisen, LIU Chaohui, WANG Chunlei, LI Longjie

(Department of Sports Medicine, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061012)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-13) and galectin-3 levels for postoperative pain syndrome in rotator cuff repair under arthroscopy. **Methods** From January 2020 to December 2023, 183 patients who underwent shoulder arthroscopic rotator cuff repair at our hospital were selected. Serum MMP-13 and galectin-3 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before operation. Patients were divided into the non-occurrence group ($n=167$) and the occurrence group ($n=16$) based on whether pain syndrome occurred at the 6-month follow-up. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of serum MMP-13 and galectin-3 in predicting pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair. The influencing factors of pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair were explored by Multivariate logistic regression analysis. **Results** The serum levels of MMP-13 and galectin-3 were higher in patients with the disease than in those without the disease ($P<0.05$). The AUC (95%CI) of serum MMP-13, galectin-3, and their combination in predicting pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair were 0.732 (0.687~0.777), 0.815 (0.765~0.860), and 0.924 (0.879~0.969), respectively. Multivariate analysis showed that HADS score ≥ 9 points ($OR=2.277$, 95%CI: 1.280~4.052), PSQI ≥ 5 points ($OR=2.385$, 95%CI: 1.388~4.096), serum MMP-13 ≥ 29.22 $\mu\text{g/L}$

基金项目:沧州市重点研发计划项目(213106019)

作者单位:沧州市中心医院运动医学科,河北,沧州 061000

*通信作者:刘畅, E-mail: czszxyky@163.com

($OR=3.171$, $95\%CI: 1.872\sim 5.372$), and serum galectin-3 ≥ 11.21 ng/mL ($OR=3.572$, $95\%CI: 1.980\sim 6.443$) were influential factors for pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of MMP-13 and galectin-3 are elevated in patients with pain syndrome after shoulder arthroscopic rotator cuff repair. The combination of MMP-13 and galectin-3 may serve as a biological indicator to predict the development of postoperative pain syndrome.

[KEY WORDS] Rotator cuff injury; Rotator cuff prosthesis; Shoulder arthroscope; Matrix metalloproteinase-9; Galectin-3

肩袖损伤多见于中老年人及肩部重复性劳损或撞击的职业人群,可引起肩关节疼痛和功能障碍,严重影响患者的生活质量^[1-2]。肩关节镜下肩袖修复术是肩袖损伤患者的首选治疗方法,但部分患者术后会出现疼痛综合征,不仅会延长患者的康复时间,而且可能导致肩关节功能恢复不佳,影响手术效果。基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)是一种能够降解细胞外基质成分的基质金属蛋白酶,在胶原蛋白的降解过程中起关键作用^[3]。研究显示^[4],MMP-13在多种关节疾病中高度表达,提示其在炎症和组织损伤中扮演重要角色。半乳凝素-3(Galectin-3)广泛参与细胞信号传导、凋亡和炎症反应等过程,是心脑血管疾病的重要标记物^[5]。研究表明^[6],血清 Galectin-3 在髋关节骨折患者髋关节置换术后慢性疼痛的发生和维持过程中起着重要的作用。本研究主要探讨血清 MMP-13 和 Galectin-3 水平对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年12月于沧州市中心医院行肩关节镜下肩袖修复术治疗的183例患者作为研究对象,其中男性患者65例,女性患者118例,年龄范围40~85岁,平均年龄(57.65±8.20)岁。纳入标准:①符合《2019年美国骨科医师学会(AAOS)肩袖损伤临床实践指南解读》^[7]中肩袖损伤的诊断标准;②在本院行肩关节镜下肩袖修复术;③临床资料完整;④术后至少随访6个月;⑤全部患者签署知情同意书,医学伦理委员已审核本研究。排除标准:①肩部手术治疗史;②合并其他严重肩部疾病或损伤;③肝肾等重要脏器严重损伤;④合并恶性肿瘤;⑤合并严重脑器质性疾病;⑥认知功能障碍。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集183例患者的临床资料,包括年龄、体质量指数(BMI)、性别、手术时间、住院时间、病程、损伤原因、撕裂程度、全层撕裂、手术侧别、锚钉数量、医院焦虑抑郁量表(HADS)评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分、吸烟史、饮酒史。

1.2.2 血清MMP-13、Galectin-3水平检测

采集患者术前空腹静脉血2 mL,以3 500 r/min离心10 min,离心机半径10 cm,分离出的血清置于-80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测所有患者的血清MMP-13和Galectin-3水平。

1.2.3 术后疼痛综合征判定标准及分组

疼痛综合征具体标准^[8]:术后6个月,患者仍持续存在中度至重度的肩关节疼痛,且视觉模拟评分法(VAS) $\geq 4/10$ 分,伴有肩关节功能受限(肩关节Constant-Murley评分量表 <80 分)。符合上述标准的患者分入发生组,其余患者分入未发生组。

1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。绘制受试者工作特性(ROC)曲线评价血清MMP-13、Galectin-3对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值,采用二分类Logistic逐步回归分析探讨肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清MMP-13、Galectin-3水平比较

随访6个月,未发生疼痛综合征患者167例,纳入未发生组,发生疼痛综合征患者16例,纳入发生组。发生组血清MMP-13、Galectin-3水平均高于未发生组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清MMP-13、Galectin-3水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MMP-13($\mu\text{g/L}$) | Galectin-3(ng/mL) |
|------|-----|---------------------------|------------------------------|
| 未发生组 | 167 | 20.59 \pm 4.73 | 8.21 \pm 1.48 |
| 发生组 | 16 | 41.36 \pm 8.25 | 15.90 \pm 3.16 |
| t值 | | 15.517 | 17.448 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 血清MMP-13、Galectin-3对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值

血清MMP-13、Galectin-3及两者联合预测肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的AUC(95%CI)分别为0.732(0.687~0.777)、0.815(0.765~0.860)、0.924(0.879~0.969)。见表2、图1。

表2 血清MMP-13、Galectin-3对肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的预测价值

| 检测指标 | AUC | 95% CI | 截点值 | 特异度 | 灵敏度 |
|-------------------|-------|-------------|-----------------------|-------|-------|
| MMP-13 | 0.732 | 0.687~0.777 | 29.22 $\mu\text{g/L}$ | 0.528 | 0.904 |
| Galectin-3 | 0.815 | 0.765~0.860 | 11.21 ng/mL | 0.656 | 0.904 |
| MMP-13+Galectin-3 | 0.924 | 0.879~0.969 | | 0.858 | 0.869 |

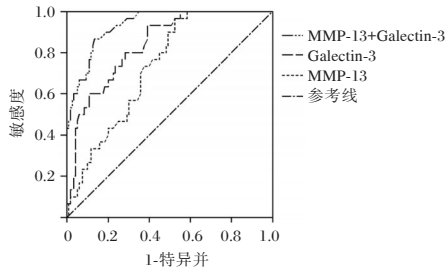


图1 ROC曲线图

2.3 肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的单因素分析

两组性别、HADS评分、PSQI评分、吸烟史比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的多因素分析

以肩关节镜下肩袖修复术后患者是否出现疼痛综合征作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析有意义的指标以及血清MMP-13、Galectin-3作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示:HADS评分 ≥ 9 分($OR=2.277$, 95%CI: 1.280~4.052), PSQI ≥ 5 分($OR=2.385$, 95%CI: 1.388~4.096), 血清

表3 肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

| 指标 | 未发生组 (n=167) | 发生组 (n=16) | t/ χ^2 值 | P值 |
|------------------------|--------------------|--------------------|---------------|--------|
| 年龄(岁) | 57.25 \pm 8.09 | 57.63 \pm 8.31 | 0.179 | 0.858 |
| BMI(kg/m^2) | 23.49 \pm 2.67 | 23.17 \pm 2.79 | 0.456 | 0.649 |
| 性别 | | | | |
| 男 | 63(37.72) | 2(12.50) | 4.056 | 0.044 |
| 女 | 104(62.28) | 14(87.50) | | |
| 手术时间(min) | 132.54 \pm 30.48 | 146.71 \pm 42.54 | 1.711 | 0.089 |
| 住院时间(d) | 8.15 \pm 2.28 | 8.49 \pm 2.13 | 0.573 | 0.567 |
| 病程 | | | 0.363 | 0.547 |
| >3 个月 | 113(67.66) | 12(75.00) | 0.363 | 0.547 |
| ≤ 3 个月 | 54(32.34) | 4(25.00) | | |
| 损伤原因外伤 | 52(31.14) | 6(37.50) | 0.273 | 0.601 |
| 非外伤 | 115(68.86) | 10(62.50) | | |
| 撕裂程度全层撕裂 | 135(80.84) | 14(87.50) | 0.428 | 0.513 |
| 非全层撕裂 | 32(19.16) | 2(12.50) | | |
| 手术侧别 | | | | |
| 左侧 | 58(34.73) | 5(31.25) | 0.078 | 0.780 |
| 右侧 | 109(65.27) | 11(68.75) | | |
| 锚钉数量 | | | | |
| ≥ 2 枚 | 82(49.10) | 9(56.25) | 0.298 | 0.585 |
| < 2 枚 | 85(50.90) | 7(43.75) | | |
| HADS评分 | | | | |
| ≥ 9 分 | 13(7.78) | 6(37.50) | 13.857 | <0.001 |
| < 9 分 | 154(92.22) | 10(62.50) | | |
| PSQI评分 | | | | |
| ≥ 5 分 | 8(4.79) | 4(25.00) | 9.733 | 0.002 |
| < 5 分 | 159(95.21) | 12(75.00) | | |
| 吸烟史 | | | | |
| 有 | 43(25.75) | 0(0.00) | 4.048 | 0.044 |
| 无 | 124(74.25) | 16(100.00) | | |
| 饮酒史 | | | | |
| 有 | 46(27.54) | 3(18.75) | 0.215 | 0.643 |
| 无 | 121(72.46) | 13(81.25) | | |

MMP-13 $\geq 29.22 \mu\text{g/L}$ ($OR=3.171$, 95%CI: 1.872~5.372), 血清 $\geq 11.21 \text{ ng/mL}$ ($OR=3.572$, 95%CI: 1.980~6.443)是患者肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的影响因素($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

肩袖损伤常导致患者肩部疼痛和功能障碍,一般由外伤和反复运动造成。尽管肩关节镜下肩袖修复术能够减少创伤并加快恢复,但术后疼痛综合征仍是困扰患者的主要问题。因此,寻找有效的预测指标和干预措施,对于改善患者的预后至关重要。

MMP-13属于基质金属蛋白酶(MMPs)家族,主要参与细胞外基质的降解。研究发现,MMP-13能降解关节炎中的胶原蛋白,加剧软骨破坏和炎

表4 肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的多因素分析

| 变量 | 赋值 | β 值 | SE值 | Wald χ^2 值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|------------|---|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| HADS评分 | < 9 分=0; ≥ 9 分=1 | 0.823 | 0.294 | 7.836 | 2.277(1.280~4.052) | 0.005 |
| PSQI评分 | < 5 分=0; ≥ 5 分=1 | 0.869 | 0.276 | 9.913 | 2.385(1.388~4.096) | 0.002 |
| MMP-13 | $< 29.22 \mu\text{g/L}$ =0; $\geq 29.22 \mu\text{g/L}$ =1 | 1.154 | 0.269 | 18.404 | 3.171(1.872~5.372) | <0.001 |
| Galectin-3 | $< 11.21 \text{ ng/mL}$ =0; $\geq 11.21 \text{ ng/mL}$ =1 | 1.273 | 0.301 | 17.886 | 3.572(1.980~6.443) | <0.001 |

症反应^[9]。Yves等^[10]研究发现,下调MMP-13水平可以减轻膝盖不适受试者的疼痛并改善关节功能。Galectin-3广泛存在于多种组织和细胞中,参与多种生理和病理过程。Sideris-Lampretsas等^[11]构建炎性关节炎的K/BxN血清转移模型,发现感觉神经元来源的Galectin-3通过小胶质细胞TLR4调节的促伤害性介质释放来促进异常性疼痛,而鞘内注射Galectin-3抑制剂可减轻这种异常性疼痛。本研究发现,发生组血清MMP-13和Galectin-3水平均高于未发生组。究其原因,高水平的MMP-13意味着胶原蛋白降解的增强,从而导致肩袖组织的结构和功能受损,进一步增加了术后疼痛的风险^[12]。肩袖损伤处的胶原蛋白降解不仅会影响组织的稳定性和愈合能力,还可能引发局部机械敏感性和炎症介质的释放,导致持续性疼痛。高Galectin-3则可能反映了患者体内炎症反应的活跃状态。Galectin-3通过促进炎症细胞的聚集和活化,加剧肩袖损伤患者局部炎症反应,直接影响肩袖组织的修复过程,并且可能引起周围神经的炎症和敏化^[13]。神经敏化是指神经元对刺激的反应性增加,这在慢性炎症和组织损伤中尤为常见。术前Galectin-3可能通过炎症介质的作用,使患者的神经系统处于高敏感状态,从而在术后更易产生疼痛反应。此外,Galectin-3还参与了组织修复过程,高表达的Galectin-3可能导致不完全的或异常的修复,进一步加剧术后疼痛综合征的发生。

进一步绘制ROC曲线评价血清MMP-13、Galectin-3对术后疼痛综合征的预测价值,发现两者联合预测的AUC为0.924,高于单一指标的AUC,说明两者联合可以提高预测准确性。多因素Logistic回归分析显示,HADS评分 ≥ 9 分,PSQI ≥ 5 分是患者肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征的影响因素。HADS评分 ≥ 9 分表明患者存在严重焦虑或抑郁状态,这种心理因素可能通过中枢敏化机制加剧疼痛感知,影响患者对疼痛的耐受性和术后康复的依从性^[14]。PSQI ≥ 5 分则提示患者睡眠质量较差,会降低患者疼痛阈值,进一步加剧术后疼痛^[15]。

综上所述,术前血清MMP-13和Galectin-3水平升高与肩关节镜下肩袖修复术后疼痛综合征有关,两指标有望成为预测其术后疼痛综合征的生物学指标。

参考文献

- [1] 张芳,李海艳,李华.快速康复干预在肩袖损伤患者护理中的应用效果[J].保健医学研究与实践,2023,20(1):162-166.
- [2] 邱玮,李汶玲.肩袖修复术后愈合不良影响因素的研究进展[J].感染、炎症、修复,2023,24(1):49-53.
- [3] Boldeanu MV, Boldeanu L, Cristea OM, et al. MMP-13, VEGF, and Disease Activity in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(9): 1653.
- [4] 郭健,邢乾龙,胡滨,等. IL-1 β 、IL-1和MMP-13在膝关节炎性关节中的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(8):1363-1366.
- [5] Huang XX, Zhang QQ, Pang XX, et al. Role of galectin-3 in cardiac dysfunction induced by subarachnoid hemorrhage[J]. Exp Neurol, 2023, 65: 114418.
- [6] 赵克锋,王大伟,潘洪,等.髋关节置换术后慢性疼痛危险因素及术前血清MMP-9、Galectin-3的预测价值[J].创伤外科杂志,2024,26(4):272-278.
- [7] 张凯搏,唐新,李箭,等.2019年美国骨科医师学会(AAOS)肩袖损伤临床实践指南解读[J].中国运动医学杂志,2020,39(5):403-412.
- [8] Imai T, Gotoh M, Fukuda K, et al. Clinical outcome in patients with hand lesions associated with complex regional pain syndrome after arthroscopic rotator cuff repair[J]. Clin Shoulder Elb, 2021, 24(2): 80-87.
- [9] Boldeanu MV, Boldeanu L, Cristea OM, et al. MMP-13, VEGF, and Disease Activity in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(9): 1653.
- [10] Yves H, Herman J, Uebelhoer M, et al. Oral supplementation with fish cartilage hydrolysate in an adult population suffering from knee pain and function discomfort: results from an innovative approach combining an exploratory clinical study and an ex vivo clinical investigation[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 748.
- [11] Sideris-Lampretsas G, Oggero S, Zeboudj L, et al. Galectin-3 activates spinal microglia to induce inflammatory nociception in wild type but not in mice modelling Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3579.
- [12] Yang MC, Nakamura M, Mayanagi M, et al. Immunohistochemical characterization of the mandibular condyle for type I and II collagen, aggrecan, MMP-9, and MMP-13 in MMP-2-deficient mice[J]. Biomed Res, 2023, 44(2): 65-72.
- [13] Udomsinprasert W, Ungsudechachai T, Wunthong S, et al. Effect of galectin-3 on synovial inflammation in knee osteoarthritis via stimulating phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110673.
- [14] 邓鸿元,刘显勤,骆昌全,等.疼痛耐受性与脑出血患者术后疼痛的相关性:睡眠质量和焦虑抑郁的中介效应[J].现代医学,2023,51(8):1052-1056.
- [15] 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(6):61-65.

非小细胞肺癌组织中 USP24、NCOR2 的表达水平及对预后的影响

汤金星 朱晓明 杨冬 董冠中 杨壮壮 何苾*

[摘要] 目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)组织中泛素特异性肽酶 24(USP24)、核受体辅助抑制因子 2(NCOR2)的表达水平及对患者预后的影响。方法 选取 2018 年 2 月至 2021 年 2 月于河南省人民医院诊治的 122 例 NSCLC 患者,收集患者手术过程中切除的癌组织标本和距肿瘤边缘 3 cm 处的癌旁组织标本,检测两组 USP24、NCOR2 表达水平。分析 USP24、NCOR2 与 NSCLC 患者病理特征的关系,比较不同 USP24、NCOR2 表达 NSCLC 患者预后差异,采用多因素 Cox 回归分析探讨 NSCLC 患者预后影响因素。结果 NSCLC 患者癌组织 USP24、NCOR2 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$)。USP24、NCOR2 阳性 NSCLC 患者中Ⅲ~Ⅳ期、中低分化、有淋巴结转移占比明显高于 USP24、NCOR2 阴性患者($P<0.05$)。USP24、NCOR2 阳性患者 3 年总生存率明显低于 USP24、NCOR2 阴性表达($P<0.05$)。USP24、NCOR2 阳性表达组患者Ⅲ~Ⅳ期、中低分化、有淋巴结转移占比均高于 USP24、NCOR2 阴性表达组患者($P<0.05$)。多因素分析显示,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、中低分化程度、淋巴结转移及 USP24 阳性表达、NCOR2 阳性表达是 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 NSCLC 患者癌组织中 USP24、NCOR2 表达均升高,二指标对预后评估具有临床指导意义。

[关键词] 非小细胞肺癌;组织泛素特异性肽酶 24;核受体辅助抑制因子 2;预后

Influence of USP24 and NCOR2 expression levels on prognosis of non-small cell lung cancer

TANG Jinxing, ZHU Xiaoming, YANG Dong, DONG Guanzhong, YANG Zhuangzhuang, HE Yi*

(Department of Thoracic Surgery, Henan Provincial People's Hospital/Zhengzhou University People's Hospital/Henan University People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450003)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of ubiquitin-specific peptidase 24 (USP24) and nuclear receptor co-inhibitor 2 (NCOR2) expression levels on prognosis of cases with NSCLC. **Methods** A total of 122 cases of NSCLC from February 2018 to February 2021 were selected. Cancer tissue specimens removed during surgery and adjacent tissues 3cm away from the tumor margin were collected. USP24 and NCOR2 expression in the tissues were explored through immunohistochemical staining. The correlation between USP24, NCOR2, and clinicopathological features of NSCLC was analyzed. The prognosis of NSCLC cases with different USP24 and NCOR2 expression levels was compared using Kaplan-Meier analysis. Factors affecting the prognosis of NSCLC cases were analyzed using Cox proportional risk regression. **Results** The positive rates of USP24 and NCOR2 in cancer tissues of NSCLC patients were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The proportion of stage III to IV, low differentiation and lymph node metastasis in cases with USP24 and NCOR2 positive expression was higher than those in cases with USP24 and NCOR2 negative expression ($P<0.05$). The 3-year overall survival rates of USP24 and NCOR2-positive cases were 48.72% and 48.33%, respectively, which were lower than those of USP24 and NCOR2-negative cases ($P<0.05$). TNM stages III~IV, middle and low differentiation, lymph node metastasis, USP24 positive, and NCOR2 positive were independent risk factors for prognosis in NSCLC cases ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of USP24 and NCOR2 in cancer tissues of NSCLC patients are both elevated. The expressions of both can affect the

基金项目:河南省科学技术项目(222102310132)

作者单位:河南省人民医院/郑州大学人民医院/河南大学人民医院胸外科,河南,郑州 450003

*通信作者:何苾, E-mail:13903866310@163.com

prognosis of patients, which has clinical guiding significance for prognosis assessment.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Tissue ubiquitin specific peptidase 24; Nuclear receptor co-inhibitor 2; Prognosis

非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是发病率和致死率较高的恶性肿瘤之一。近年来我国医疗水平已得到显著提升,手术、放化疗等方案有效延长了NSCLC患者生存期,并为治愈带来了更多可能。然而,统计数据显示^[1-2],肺癌5年死亡率仍高达15%,是威胁我国患者生命安全的严重疾病。因此,寻找与NSCLC预后相关的早期诊断生物指标对提高生存率具有重要的意义。泛素特异性肽酶24(ubiquitin-specific protease 24, USP24)是泛素化蛋白酶家族成员,在多种疾病发生、发展中发挥重要作用^[3]。既往研究报道^[4],USP24过度表达可通过肿瘤细胞代谢调控肝细胞癌的进展,与肝细胞癌预后密切相关。核受体辅助抑制因子2(nuclear receptor corepressor 2, NCOR2)又称维甲酸甲状腺素受体沉默因子(silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors, SMRT),是核受体辅助抑制因子家族成员。既往研究报道^[5],NCOR2异常表达可影响癌细胞生长和侵袭能力,与肿瘤复发及预后不良显著相关。本研究主要分析NSCLC患者癌组织中USP24、NCOR2的表达水平及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月至2021年2月于河南省人民医院确诊并进行治疗的122例NSCLC患者作为研究对象,收集其相应的癌组织标本与距肿瘤边缘3 cm处的癌旁组织标本。本研究已获院医学伦理委员会批准。纳入标准:①经病理学检查确诊NSCLC诊断标准;②患者知情同意;③均接受外科手术手术治疗者;④年龄50~80岁。排除标准:①伴有其他恶性肿瘤者;②伴有重要脏器功能障碍者;③术前接受放疗、化疗治疗者;④合并血液疾病、自身免疫系统疾病、严重感染性疾病、心脑血管疾病、传染性疾病、先天性免疫缺陷疾病者;⑤既往精神病史者;⑥临床资料数据不完善者;⑦同时参与其他研究者;⑧不配合研究者。

1.2 检测方法

采用免疫组织化学检测USP24、NCOR2表达

水平。将癌组织及癌旁组织标本进行固定,石蜡组织标本做3 μm 连续切片,随后依次经脱蜡、热抗原修复及抗原修复,再加入兔抗人USP24单克隆抗体(Abcam公司)、兔抗人NCOR2多克隆抗体(Abcam公司),并分别4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜及PBS漂洗3次,最后经DAB显色、苏木素复染、盐酸酒精分化、脱水、透明、封片。以PBS液代替一抗作为阴性对照。

结果判定:由两位资深病理科医师评价结果,每张切片随机选取5个高倍镜视野($\times 400$),每个视野中计数超过400个细胞,显微镜下的肿瘤细胞核或细胞浆呈现浅黄色、棕黄色或者棕褐色可判定为阳性细胞。阳性细胞染色强度评分:无色、浅黄色、棕色、深褐色分别为0、1、2、3分;阳性细胞百分比: $<25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $>75\%$ 分别为1、2、3、4分。阳性细胞染色强度评分 \times 百分比 ≥ 3 分为阳性, < 3 分为阴性^[6]。

1.3 随访

122例患者出院后通过复诊或电话等方式随访3年,截止时间至2024年2月,观察记录患者出院后的生存状态。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法分析不同USP24、NCOR2表达患者预后差异,采用多因素Cox回归分析探讨NSCLC患者预后相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC患者癌组织及癌旁组织USP24、NCOR2表达比较

NSCLC患者癌组织USP24、NCOR2阳性率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 NSCLC患者癌组织、癌旁组织USP24、NCOR2表达比较 [$n(\%)$]

| 组别 | n | USP24 | | NCOR2 | |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 |
| 癌组织 | 122 | 78(63.93) | 44(36.07) | 76(62.30) | 46(37.70) |
| 癌旁组织 | 122 | 42(34.43) | 80(65.57) | 40(32.79) | 82(67.21) |
| χ^2 值 | | 21.252 | | 21.297 | |
| P值 | | <0.001 | | <0.001 | |

2.2 NSCLC 患者癌组织 USP24、NCOR2 表达与病理特征的关系

USP24、NCOR2 阳性表达组患者 III~IV 期、中

低分化、有淋巴结转移占比均高于 USP24、NCOR2 阴性表达组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 NSCLC 患者癌组织中 USP24、NCOR2 表达与病理特征的关系 [n(%)]

| 临床特征 | n=122 | USP24 | | χ^2 值 | P 值 | NCOR2 | | χ^2 值 | P 值 | |
|--------|----------|-------|-----------|------------|--------|-------|-----------|------------|--------|--------|
| | | 阳性 | 阴性 | | | 阳性 | 阴性 | | | |
| 年龄 | ≥60 岁 | 54 | 33(42.31) | 21(47.73) | 0.335 | 0.563 | 35(46.05) | 19(41.30) | 0.262 | 0.609 |
| | <60 岁 | 68 | 45(57.69) | 23(52.27) | | | 41(53.95) | 27(58.70) | | |
| 性别 | 男 | 75 | 46(61.29) | 29(65.91) | 0.571 | 0.450 | 45(59.21) | 30(65.22) | 0.437 | 0.509 |
| | 女 | 47 | 32(38.71) | 15(34.09) | | | 31(40.79) | 16(34.78) | | |
| 病理类型 | 鳞癌 | 73 | 44(58.06) | 29(65.91) | 1.483 | 0.233 | 42(55.26) | 31(67.39) | 1.754 | 0.185 |
| | 腺癌 | 49 | 34(41.94) | 15(34.09) | | | 34(44.74) | 15(32.61) | | |
| TNM 分期 | I~II 期 | 75 | 36(48.00) | 39(52.00) | 21.473 | 0.001 | 36(53.33) | 39(46.67) | 6.657 | 0.010 |
| | III~IV 期 | 47 | 42(89.36) | 5(10.64) | | | 40(76.60) | 7(33.40) | | |
| 分化程度 | 高分化 | 69 | 38(48.39) | 31(70.45) | 5.410 | 0.020 | 35(46.05) | 34(73.91) | 9.053 | 0.003 |
| | 中、低分化 | 53 | 40(51.61) | 13(29.55) | | | 41(53.95) | 12(26.09) | | |
| 淋巴结转移 | 无 | 73 | 41(53.23) | 32(72.73) | 4.759 | 0.029 | 36(47.37) | 37(80.43) | 13.037 | <0.001 |
| | 有 | 49 | 37(46.77) | 12(27.27) | | | 40(52.63) | 9(19.57) | | |
| 肿瘤直径 | ≥3 cm | 46 | 31(37.10) | 15(34.09) | 0.383 | 0.536 | 30(39.47) | 16(34.78) | 0.268 | 0.604 |
| | <3 cm | 76 | 47(62.90) | 29(65.91) | | | 46(60.53) | 30(65.22) | | |

2.3 不同 USP24、NCOR2 表达水平 NSCLC 患者预后比较

122 例 NSCLC 患者 3 年总生存率为 57.38% (70/122)。USP24、NCOR2 阳性表达患者 3 年总生存率分别为 48.72% (38/78)、48.33% (37/76), 明显低于 USP24、NCOR2 阴性表达患者 [72.73% (32/44)、71.74% (33/46)], 差异有统计学意义($\chi^2=6.321、6.228, P=0.010、0.013$)。

2.4 NSCLC 患者预后的单因素分析

TNM 分期 III~IV 期、中低分化程度、淋巴结转移、USP24 阳性、NCOR2 阳性的 NSCLC 患者 3 年总生存率分别低于 TNM 分期 I~II 期、高分化程度、无淋巴结转移、USP24 阴性、NCOR2 阴性患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 NSCLC 患者预后的多因素分析

以 NSCLC 患者预后为因变量, 以 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移及 USP24、NCOR2 表达为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, TNM 分期 III~IV 期 ($HR=2.713$)、中低分化程度 ($HR=$

表 3 NSCLC 患者预后的单因素分析 [n(%)]

| 临床特征 | n=122 | 3 年总生存率 (%) | χ^2 值 | P 值 |
|--------|----------|-------------|------------|-------------|
| 年龄 | ≥60 岁 | 54 | 30(55.56) | 0.131 0.717 |
| | <60 岁 | 68 | 40(58.82) | |
| 性别 | 男 | 75 | 42(56.00) | 0.151 0.698 |
| | 女 | 47 | 28(59.57) | |
| 病理类型 | 鳞癌 | 73 | 41(56.16) | 0.109 0.741 |
| | 腺癌 | 49 | 29(59.18) | |
| TNM 分期 | I~II 期 | 75 | 51(68.00) | 8.983 0.003 |
| | III~IV 期 | 47 | 19(40.43) | |
| 分化程度 | 高分化 | 69 | 48(69.57) | 9.648 0.002 |
| | 中、低分化 | 53 | 22(41.51) | |
| 淋巴结转移 | 无 | 73 | 50(68.49) | 9.184 0.002 |
| | 有 | 49 | 20(40.82) | |
| 肿瘤直径 | ≥3 cm | 46 | 27(58.70) | 0.052 0.819 |
| | <3 cm | 76 | 43(56.58) | |
| USP24 | 阳性 | 78 | 38(48.72) | 6.321 0.010 |
| | 阴性 | 44 | 32(72.73) | |
| NCOR2 | 阳性 | 76 | 37(48.33) | 6.228 0.013 |
| | 阴性 | 46 | 33(71.74) | |

2.843)、淋巴结转移 ($HR=2.195$) 及 USP24 阳性 ($HR=4.730$)、NCOR2 阳性 ($HR=3.504$) 均是 NSCLC 患者预后的危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 NSCLC 患者预后的多因素分析

| 自变量 | 赋值 | β 值 | SE 值 | Wald χ^2 值 | HR(95% CI) 值 | P 值 |
|--------|----------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| TNM 分期 | I~II 期=0, III~IV 期=1 | 0.998 | 0.234 | 18.190 | 2.713(1.715~4.292) | <0.001 |
| 淋巴结转移 | 无=0, 有=1 | 0.786 | 0.177 | 19.720 | 2.195(1.551~3.105) | <0.001 |
| 分化程度 | 高分化=0, 中低分化=1 | 1.045 | 0.265 | 15.550 | 2.843(1.691~4.780) | <0.001 |
| USP24 | 阴性=0, 阳性=1 | 1.554 | 0.360 | 18.634 | 4.730(2.336~9.579) | <0.001 |
| NCOR2 | 阴性=0, 阳性=1 | 1.254 | 0.302 | 17.242 | 3.504(1.939~6.334) | <0.001 |

3 讨论

USP24 是泛素化蛋白酶家族成员,可调节靶蛋白稳定性和活性,与肿瘤、DNA 损伤修复等疾病发生密切相关^[7]。Hsieh 等^[8]研究报道,USP24 在肿瘤浸润淋巴细胞中表达升高,与肺癌免疫治疗的不良反应相关。陈秀云等^[9]研究报道,USP24 表达失调可能引起泛素系统功能障碍,其在肝癌中异常高表达可促病情进展,增加不良预后发生风险。本研究发现,NSCLC 患者癌组织 USP24 阳性率高于癌旁组织,且 USP24 表达与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关,提示 USP24 可能参与疾病发生、发展。分析原因可能是:机体 RNA 编辑异常引起单核苷酸多态性发生改变,增加 USP24 表达水平,而其表达升高可形成免疫抑制微环境,促进肿瘤增殖、转移,导致肿瘤进展^[10]。本研究发现,USP24 阳性表达 3 年总生存率高于阴性表达 3 年总生存率,提示 USP24 表达水平或可评估患者预后。回归分析显示,USP24 阳性表达是 NSCLC 患者预后独立危险因素,进一步证实 USP24 阳性表达与患者预后有关。有研究报道^[11],USP24 过度表达可导致肿瘤细胞凋亡受到抑制,发挥肿瘤促进作用。因此,笔者认为 NSCLC 患者组织中的 USP24 表达水平升高可促进肿瘤细胞增殖、侵袭,抑制肿瘤细胞凋亡,从而影响病情进展以及预后。

NCOR2 是核受体共同阻遏物,可通过与雌激素受体、雄激素受体以及其他核受体结合发挥转录抑制作用,参与调节细胞增殖、炎症等多条细胞通路^[12]。既往研究报道^[13],NCOR2 表达升高可促进 KYSE450 细胞迁移与侵袭,影响食管鳞状细胞癌发生与发展。本研究发现,NSCLC 患者癌组织 NCOR2 阳性率高于癌旁组织,且与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关,提示 NCOR2 表达水平升高可能参与 NSCLC 发生、发展。有研究报道^[14],NCOR2 高表达可促进前列腺细胞的生长。本研究发现,NCOR2 阳性患者 3 年总生存率低于阴性表达患者,提示 NCOR2 表达升高可能与 NSCLC 患者预后不良有关。同时,回归分析显示,NCOR2 阳性是 NSCLC 患者预后危险因素,进一步证实 NCOR2 可作为评估患者预后的有效标志物。既往研究报道^[15],NCOR2 表达与胃癌预后相关,且 NCOR2 基因突变可能增加其治疗的耐药性。因此,本研究推测,NCOR2 达水平升高可促进 NSCLC 迁移与侵袭。

综上所述,NSCLC 患者癌组织中 USP24、NCOR2 表达均升高,二指标对预后评估具有临床指导意义。

参考文献

- [1] 乔玲,牛倩倩,郑梦瑶.血清 miR-28-3p、miR-23a 与非小细胞肺癌射频消融治疗患者预后生存的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(9):1574-1578.
- [2] 黄圣凯,李琼,黄莺,等.三维可视化辅助单孔胸腔镜肺癌根治术治疗效果的临床研究[J].感染、炎症、修复,2022,23(2):99-101.
- [3] Wang SA, Wu YC, Yang FM, et al. NCI677397 targeting USP24-mediated induction of lipid peroxidation induces ferroptosis in drug-resistant cancer cells[J]. Mol Oncol, 2024, 18(9): 2255-2276.
- [4] 屈翔宇,张懿刚,李浩令,等.USP24 及其共表达肿瘤代谢基因在肝细胞癌中的诊断和预后预测作用[J].中华普外科手术学杂志(电子版),2024,18(6):659-662.
- [5] Li Y, Chung M, Aimaier R, et al. Knockdown of NCOR2 Inhibits Cell Proliferation via BDNF/TrkB/ERK in NF1-Derived MPNSTs[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 5798.
- [6] 阿衣努尔·玉山,哈尼克孜·吐尔逊,王渭娜,等.致癌基因 SPI1 的泛癌分析鉴定及其在胶质瘤中的预后价值和免疫功能[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(3):30-38.
- [7] Cao J, Wu S, Zhao S, et al. USP24 promotes autophagy-dependent ferroptosis in hepatocellular carcinoma by reducing the K48-linked ubiquitination of Beclin1[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1279.
- [8] Hsieh HC, Hung JJ, Wang YC. Abstract LB445: USP24 suppresses T cell anti-tumor activity by enhancing the stability of the PD-1 protein[J]. Cancer Res, 2024, 84(7): 445.
- [9] 陈秀云,肖斌,孙朝晖.泛素特异性肽酶在肝癌发生、发展中的作用[J].肿瘤研究与临床,2024,36(5):392-395.
- [10] Zhou N, Guo C, Li X, et al. USP24 promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis through deubiquitinating and stabilizing TRAF2[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 229: 116473.
- [11] Reichenbach J, Fraungruber P, Mayr D, et al. Nuclear receptor co-repressor NCOR2 and its relation to GPER with prognostic impact in ovarian cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(11): 8719-8728.
- [12] Rungsiprakarn P, Ryan A L, Wong D D, et al. Keratin-Positive Giant Cell Tumor of Bone and Soft Tissue With HMGA2: NCOR2 Fusion in Children Under 10 With Response to Imatinib Therapy: A Case Series[J]. CO Precis Oncol 2024, 8: 945-954.
- [13] 姚佳丽,石秀枝,程圣旗,等.NCOR2 基因通过调控 PI3K/AKT 通路促进食管鳞状细胞癌 KYSE450 细胞迁移和侵袭[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2024,31(4):342-350.
- [14] Long MD, Jacobi JJ, Singh PK, et al. Reduced NCOR2 expression accelerates androgen deprivation therapy failure in prostate cancer[J]. Cell Rep, 2021, 37(11): 110109.
- [15] Wen X, Jin HY, Li M, et al. Methylation statuses of NCOR2, PARK2, and ZSCAN12 signify densities of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric carcinoma[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 862.

血清 Ghrelin、Obestatin 与老年 COPD 患者营养状况及预后的关系

徐琛莹 荣岚 卞冬生 王蕾 潘莉倩*

[摘要] 目的 研究血清生长素释放肽(Ghrelin)、抑食肽(Obestatin)与老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者营养状况及预后的关系。方法 选择2022年1月至2023年12月期间上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的120例稳定期COPD患者且年龄 ≥ 60 岁作为研究的COPD组,另取同期体检且年龄 ≥ 60 岁的100例志愿者作为对照组。检测血清Ghrelin、Obestatin水平,评估微型营养评估简易法(MNA-SF)评分。根据频繁急性加重情况评估稳定期COPD患者的预后,分为频繁急性加重患者($n=54$)和未频繁急性加重患者($n=66$),采用logistic回归模型分析稳定期COPD患者预后的影响因素。结果 COPD组的血清Ghrelin水平高于对照组,血清Obestatin水平以及MNA-SF评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同肺功能GOLD分级的COPD患者血清Ghrelin比较为GOLD 1级 <2 级 <3 级,血清Obestatin水平以及MNA-SF评分为GOLD 1级 >2 级 >3 级,差异有统计学意义($P<0.05$);COPD患者血清Ghrelin水平与MNA-SF评分成负相关,血清Obestatin水平与MNA-SF评分呈正相关($P<0.05$);COPD组中频繁急性加重患者的血清Ghrelin水平高于未频繁急性加重患者,血清Obestatin水平、MNA-SF评分、第一秒用力呼气容积、第一秒用力呼气容积/用力肺活量低于未频繁急性加重患者,差异有统计学意义($P<0.05$);血清Ghrelin水平增加是频繁急性加重的危险因素,血清Obestatin水平及MNA-SF评分增加是频繁急性加重的保护因素。结论 稳定期COPD患者血清Ghrelin增加、Obestatin降低与营养不良、预后频繁急性加重相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;生长素释放肽(Ghrelin);抑食肽(Obestatin);营养状况;预后

Relationship between serum ghrelin, obestatin and nutritional status, prognosis in elderly COPD patients

XU Chenying, RONG Lan, BIAN Dongsheng, WANG Lei, PAN Liqian*

(Department of Geriatrics, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, 200020)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum ghrelin, obestatin, and nutritional status and prognosis in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 120 patients with a stable COPD aged ≥ 60 years who were admitted to Ruijin Hospital Affiliated with Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2022 to December 2023 were selected as the COPD group, while 100 volunteers aged ≥ 60 years who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. Serum levels of ghrelin and obestatin were measured, and the Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) was administered. The prognosis of stable COPD patients was evaluated based on frequent acute exacerbations, with patients divided into frequent acute exacerbations ($n=54$) and non-frequent acute exacerbations ($n=66$). A logistic regression model was used to analyze the influencing factors on the prognosis of stable COPD patients. **Results** Serum ghrelin levels in the COPD group were higher than those in the control group, while serum obestatin level and MNA-SF score were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The comparison of serum ghrelin in COPD patients with different GOLD grades of pulmonary function was GOLD grade 1 <2 <3 , and serum obestatin level

基金项目:上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划(2023-2025年)(GWVI-11.2-YQ36)

作者单位:上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科,上海200020

*通信作者:潘莉倩, E-mail: plq21440@rjh.com.cn

and MNA-SF score were GOLD grade 1 > 2 > 3, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In COPD patients, the serum ghrelin level was negatively correlated with the MNA-SF score, and the serum obestatin level was positively correlated with the MNA-SF score ($P < 0.05$). Within the COPD group, the serum ghrelin levels of patients with frequent acute exacerbations were higher than that of patients without frequent acute exacerbations, and the serum obestatin level, MNA-SF scores, forced expiratory volume in the first second, and forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity were lower than those without frequent acute exacerbations, these differences were statistically significant ($P < 0.05$). Increased serum ghrelin levels were identified as a risk factor for frequent acute exacerbations, whereas increased serum obestatin level and MNA-SF scores were protective factors against frequent acute exacerbations. **Conclusion** Increased serum ghrelin levels and decreased obestatin levels in stable COPD patients are associated with malnutrition and frequent acute exacerbations, impacting prognosis.

[KEY WORDS] Chronic obstructive pulmonary disease; Ghrelin; Obestatin; Nutritional status; Prognosis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是老年人群常见的呼吸系统慢性疾病,不仅影响患者的健康及日常生活,也增加家庭和社会的负担^[1]。老年人群的各项身体机能退化,常同时存在多种慢性疾病,如果合并 COPD 会导致气道阻力增加,引起呼吸肌做功加重。诸多因素共同作用常导致老年 COPD 患者出现营养不良,而营养不良是影响 COPD 患者预后的重要因素^[2]。

生长素释放肽(Ghrelin)和抑食肽(Obestatin)是调控食欲以及营养状态的重要多肽,前者可增强食欲、降低代谢率,而后者则抑制食欲,并拮抗 Ghrelin 的功能。研究表明^[3], COPD 患者的血清 Ghrelin 水平升高,而 Obestatin 水平降低,但两者与 COPD 患者营养状况的具体关系尚不清楚。在 COPD 的病情发展变化过程中,稳定期与急性加重期交替出现,1 年内急性加重频繁是评估稳定期 COPD 患者预后的常用方法^[4]。本研究以频繁急性加重作为判断稳定期 COPD 患者预后的标准,对血清 Ghrelin、Obestatin 水平与稳定期 COPD 患者营养状况及预后的关系进行探索,旨在发现与稳定期 COPD 患者营养状况及预后相关的血清标志物,以期 COPD 患者的临床管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 1 月至 2023 年 12 月期间上海交通大学医学院附属瑞金医院收治的 120 例稳定期 COPD 患者作为研究的 COPD 组,纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②符合指南中疾病的诊断标准^[5];③采用微型营养评估简易法(Mini nutritional assessment, MNA-SF)进行营养状况评估^[6];④留取血清

标本;⑤临床资料完整;⑥1 年内频繁急性加重的资料完整。排除标准:①合并支气管扩张、哮喘、肺脓肿等疾病;②合并恶性肿瘤、消化系统疾病;③存在心肝肾功能不全。另取同期体检且年龄 ≥ 60 岁的 100 例志愿者作为对照组。COPD 组中男性 71 例、女性 49 例,年龄(64.51 ± 8.12)岁,合并高血压 35 例、糖尿病 14 例、高脂血症 22 例;对照组中男性 55 例、女性 45 例,年龄(63.32 ± 7.94)岁,合并高血压 29 例、糖尿病 12 例、高脂血症 19 例。两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准,入组患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 Ghrelin、Obestatin 检测

入组当天或次日抽取稳定期 COPD 患者的空腹外周静脉血 3 mL,体检时采集对照组的空腹外周静脉血 3 mL,按照半径 10 cm、速度 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并进行酶联免疫吸附法实验,检测 Ghrelin、Obestatin 的水平。Ghrelin 试剂盒和 Obestatin 试剂盒均购自武汉金开瑞生物工程有限公司。

1.2.2 营养状况与预后的评估

采用 MNA-SF^[6]量表评价 COPD 组和对照组的营养状况,满分 14 分,得分越高,营养状况越好。根据 COPD 患者频繁急性加重情况评估预后,1 年内急性加重 ≥ 2 次或 ≥ 1 次并住院判断为频繁急性加重。

1.2.3 临床资料的收集

收集稳定期 COPD 患者的临床资料,包括性别、年龄、COPD 病程、体质量指数、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV1),计算 FEV1/FVC。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 相关性分析采用 Pearson 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较

COPD 组的血清 Ghrelin 水平高于对照组, 血清 Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 Ghrelin、Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | Ghrelin ($\mu\text{g/L}$) | Obestatin (ng/L) | MNA-SF 评分 |
|------------|----------|-----------------------------|------------------|------------------|
| COPD 组 | 120 | 54.41 \pm 8.79 | 33.58 \pm 5.52 | 10.94 \pm 1.95 |
| 对照组 | 100 | 30.19 \pm 5.61 | 40.15 \pm 6.69 | 13.58 \pm 0.48 |
| <i>t</i> 值 | | 23.804 | 7.982 | 13.205 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 COPD 组中不同肺功能 GOLD 分级患者血清 Ghrelin、Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较

不同肺功能 GOLD 分级的 COPD 患者血清 Ghrelin 水平比较结果为 GOLD 1 级<2 级<3 级, 血清 Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较为 GOLD 1 级>2 级>3 级, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 COPD 组中不同肺功能 GOLD 分级患者血清 Ghrelin、Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| GOLD 分级 | <i>n</i> | Ghrelin ($\mu\text{g/L}$) | Obestatin (ng/L) | MNA-SF 评分 |
|------------|----------|-----------------------------|------------------|------------------|
| 1 级 | 39 | 45.71 \pm 8.11 | 39.00 \pm 6.61 | 13.22 \pm 2.62 |
| 2 级 | 47 | 55.71 \pm 8.61 | 32.71 \pm 5.78 | 11.09 \pm 2.08 |
| 3 级 | 34 | 62.59 \pm 9.48 | 28.56 \pm 5.09 | 8.12 \pm 1.77 |
| <i>F</i> 值 | | 34.958 | 22.582 | 29.552 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 COPD 患者血清 Ghrelin、Obestatin 水平与 MNA-SF 评分的相关性

COPD 患者血清 Ghrelin 水平与 MNA-SF 评分成负相关($r = -0.394, P < 0.05$), 血清 Obestatin 水平与 MNA-SF 评分呈正相关($r = 0.408, P < 0.05$)。

2.4 COPD 组中不同预后患者血清 Ghrelin、Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较

COPD 组中频繁急性加重患者的血清 Ghrelin 水平高于未频繁急性加重患者, 血清 Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分低于未频繁急性加重患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 COPD 组中不同预后患者血清 Ghrelin、Obestatin 水平以及 MNA-SF 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 预后分类 | <i>n</i> | Ghrelin ($\mu\text{g/L}$) | Obestatin (ng/L) | MNA-SF 评分 |
|------------|----------|-----------------------------|------------------|------------------|
| 频繁急性加重 | 54 | 60.09 \pm 9.86 | 29.71 \pm 5.29 | 9.01 \pm 1.88 |
| 未频繁急性加重 | 66 | 49.76 \pm 8.42 | 36.75 \pm 6.37 | 12.52 \pm 2.31 |
| <i>t</i> 值 | | 6.130 | 6.492 | 8.991 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.5 COPD 组中不同预后患者临床资料比较

COPD 组中频繁急性加重患者的 FEV1、FEV1/FVC 低于未频繁急性加重患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而频繁急性加重与未频繁急性加重患者其他临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 COPD 组中不同预后患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 预后分类 | 频繁急性加重 (<i>n</i> =54) | 未频繁急性加重 (<i>n</i> =66) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|------------|------------|
| 性别(男/女) | 28/26 | 43/23 | 2.174 | 0.140 |
| 年龄(岁) | 64.39 \pm 9.44 | 62.44 \pm 9.91 | 1.095 | 0.276 |
| 病程(年) | 4.95 \pm 0.95 | 4.71 \pm 0.88 | 1.434 | 0.154 |
| 体质量指数(kg/m^2) | 22.55 \pm 4.42 | 23.29 \pm 5.14 | 0.835 | 0.405 |
| 合并症 | | | | |
| 高血压 | 18 | 17 | 0.825 | 0.364 |
| 糖尿病 | 5 | 9 | 0.552 | 0.457 |
| 高脂血症 | 11 | 11 | 0.272 | 0.602 |
| FEV1(L) | 1.36 \pm 0.28 | 1.59 \pm 0.34 | 3.986 | 0.001 |
| FEV1/FVC(%) | 49.57 \pm 7.83 | 55.59 \pm 8.29 | 3.857 | 0.001 |

2.6 COPD 组患者预后的影响因素

以 COPD 患者的预后作为因变量(未频繁急性加重=0、频繁急性加重=1), 以 2.4 和 2.5 中有统计学差异的指标 Ghrelin、Obestatin、MNA-SF 评分、FEV1、FEV1/FVC 为自变量, 经进行 logistic 回归分析。结果显示: 血清 Ghrelin 水平增加是频繁急性加重的危险因素($P < 0.05$), 血清 Obestatin 水平及 MNA-SF 评分增加是频繁急性加重的保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 COPD 组患者预后的影响因素

| 自变量 | β 值 | OR 值 | SE 值 | 95% CI | Wald 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------|-----------|-------|-------|-------------|--------|------------|
| Ghrelin | 0.325 | 1.384 | 0.109 | 1.212~1.858 | 7.692 | <0.001 |
| Obestatin | -0.229 | 0.795 | 0.121 | 0.612~0.884 | 6.228 | <0.001 |
| MNA-SF 评分 | -0.098 | 0.907 | 0.058 | 0.873~0.942 | 6.575 | <0.001 |
| FEV1 | -0.258 | 0.773 | 0.129 | 0.612~1.385 | 1.322 | 0.109 |
| FEV1/FVC | -0.771 | 0.463 | 0.348 | 0.241~2.018 | 1.091 | 0.157 |

3 讨论

在 COPD 的发生发展过程中, 气道炎症反应的持续激活可直接引起不可逆气流受限, 使呼吸肌负荷增加呼吸肌长期做功增加会导致营养消耗

和蛋白质流失,最终影响营养状况,导致营养不良^[7-8]。MNA-SF评分是评价营养状态的常用方法^[9]。相关研究显示^[10],稳定期COPD患者和急性加重期COPD患者均存在营养不良,且MNA-SF评分降低,MNA-SF评分与COPD急性加重患者预后不良有关。本研究的结果显示,稳定期COPD患者的MNA-SF评分低于对照组,提示稳定期COPD患者存在营养不良。

Ghrelin和Obestatin来源于同一基因,其编码产物通过与不同受体结合发挥相反的生物学作用。Ghrelin的分泌受到营养状况和能量代谢的调控,在慢性疾病过程中,营养不良能够导致促食欲信号传递至中枢,进而引起Ghrelin释放增多并增强饥饿感,促进摄食并调节能量代谢;Obestatin的作用则相反,在营养过剩的状态下释放增多,抑制进食并减轻体重^[11-12]。相关研究显示^[3],COPD患者的血清Ghrelin水平增加,Obestatin水平降低,且与气道功能下降及炎症反应激活相关。本研究的结果显示,稳定期COPD患者的血清Ghrelin水平高于对照组,而Obestatin水平低于对照组,且随着肺功能GOLD分级的升高,血清Ghrelin水平逐渐升高,而Obestatin水平逐渐降低,这一趋势与既往其他研究结果相似^[3],提示血清Ghrelin水平增加和Obestatin水平降低可能参与COPD患者病情进展并与气道功能下降相关。进一步进行相关性分析的结果显示,稳定期COPD患者的MNA-SF评分与血清Ghrelin水平呈负相关,而与血清Obestatin水平呈正相关,提示血清Ghrelin和Obestatin水平的变化可能与COPD患者营养不良有关。导致上述变化的可能原因是营养不良的刺激信号使稳定期COPD患者Ghrelin分泌增多而Obestatin分泌减少,从而影响患者的能量代谢和营养状况。

在COPD的病情发展变化过程中,稳定期与急性加重期交替出现,而1年内频繁急性加重是判断稳定期COPD患者预后的常用方法^[13-14]。目前,关于稳定期COPD中营养状况的研究主要集中在营养不良与气道功能、气道炎症反应的关系,而关于营养状况与稳定期COPD患者预后的关系尚不清楚。本研究采用频繁急性加重作为稳定期COPD患者预后的判定标准,比较不同预后患者血清标志物及营养状况。结果显示,频繁急性加重的稳定期COPD患者基线Ghrelin水平较高,而Obestatin水平及MNA-SF评分较低;进一步进行

logistic回归分析显示,血清Ghrelin水平增加是频繁急性加重的危险因素,血清Obestatin水平及MNA-SF评分增加是频繁急性加重的保护因素。以上结果提示,营养状态不良以及调控因子Ghrelin、Obestatin的异常均与稳定期COPD患者发生频繁急性加重相关。Ghrelin水平升高以及Obestatin水平降低可能通过引起营养状态不良,影响稳定期COPD患者的预后进而导致频繁急性加重。

综上所述,稳定期COPD患者血清Ghrelin水平升高、Obestatin水平降低与营养不良及频繁急性加重预后密切相关,Ghrelin和Obestatin有望成为改善COPD患者营养状况以及预后的新靶点。

参考文献

- [1] 李阳,任炼. 1990~2021年中国、日本、韩国慢性阻塞性肺疾病负担与变化趋势分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(11): 1289-1294.
- [2] Feng M, Liu Y, Li Q, et al. Association between geriatric nutritional risk index and adverse outcomes in critical ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study of 2824 older adults[J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1):634.
- [3] Zhang X, Yang T, Wang J, et al. Elevated circulating ghrelin in patients with COPD: A meta-analysis[J]. Chron Respir Dis, 2018, 15(4):365-373.
- [4] 孙江,高骏飞,杨培草. 外周血PRDX6与稳定期COPD患者临床特征及频繁急性加重的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(3): 407-411.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [6] Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, et al. ESPEN guideline on hospital nutrition[J]. Clin Nutr, 2021, 40(12): 5684-5709.
- [7] Liang M, Ren X, Zhang Q, et al. The Association Between Dietary Magnesium Intake and Frailty in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 7(19): 2651-2660.
- [8] Fu C, Shi J, Hu Y, et al. Association Between Dietary Selenium Intake and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 23(19): 1893-1903.
- [9] Fujita Y, Yoshikawa M, Yamauchi M, et al. Mini Nutritional Assessment Short-Form as screening tool for osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2023, 32(1):13-18.
- [10] 许金回,岳红梅,刘苗苗,等. 营养相关指标与慢性阻塞性肺疾病急性加重期的相关性及其预后的预测价值[J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(1): 31-40.

(下转第976页)

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

陈建球¹ 叶永胜^{2*} 陈超¹

[摘要] 目的 探讨手部开放性骨折术后感染的危险因素及血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白A(SAA)水平的预测价值。方法 选取2021年6月至2024年6月在广东省东莞市中医院骨科进行手术治疗105例开放性骨折患者,根据术后是否发生感染分为感染组、未感染组。观察感染组病原菌分布情况,比较两组不同时间血清PCT、CRP、SAA水平。分析术后出现感染的危险因素,评价血清PCT、CRP、SAA对术后感染的诊断效能。结果 33例术后感染患者中共分离出病原菌46株。术后3d,感染组血清PCT、CRP、SAA水平均高于未感染组($t=6.214, 6.544, 5.717, P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,年龄、手术时间、合并糖尿病、PCT、CRP、SAA均为术后感染的危险因素,而术前预防应用抗菌药物是保护因素($P<0.05$)。血清PCT、CRP、SAA水平联合诊断开放性骨折患者术后发生感染的曲线下面积(AUC)为0.941。结论 开放性骨折患者术后发生感染由多个因素协同作用导致,血清PCT、CRP、SAA与术后感染密切相关,联合检测具有一定的诊断价值。

[关键词] 开放性骨折; 术后感染; 降钙素原; 淀粉样蛋白A; 危险因素; C-反应蛋白

Risk factors for postoperative infection in open fracture surgery of the hand and the predictive value of serum PCT, CRP and SAA levels

CHEN Jianqiu¹, YE Yongsheng^{2*}, CHEN Chao¹

(1. The six Department of Bone, 2. The fourth Department of Bone, Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the risk factors of postoperative infection in open fracture of the hand and the predictive value of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and amyloid A (SAA) levels. **Methods** From June 2021 to June 2024, a total of 105 patients with open fractures who underwent surgical treatment at the orthopedic department of Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine were included in the study. The patients were divided into two groups based on whether they developed an infection: one for those who developed an infection and one for those who did not. The serum levels of PCT, CRP, and SAA in both groups were compared at different time points, and the dispersion of pathogenic bacteria in the infection group was also noted. Postoperative infection risk variables were analyzed. The diagnostic utility of serum PCT, CRP, and SAA for predicting postoperative infection was assessed. **Results** A total of 46 pathogens were isolated from 33 patients with postoperative infections. Three days after the operation, serum levels of PCT, CRP, and SAA were higher in the infected group compared to the uninfected group ($t=6.214, 6.544, 5.717, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age, operation time, diabetes mellitus, PCT, CRP, and SAA were influencing factors for postoperative infections, while the preoperative prophylactic use of antibiotics was protective ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum PCT, CRP and SAA levels in diagnosing postoperative infections in patients with open fractures was 0.941. **Conclusion** The postoperative infection in patients with an open fracture is caused by the synergistic effect of multiple factors. Serum PCT, CRP, and SAA are

基金项目:广东省中医药局中医药科研项目(20251420)

作者单位:1. 广东省东莞市中医院骨六科, 广东, 东莞 523000

2. 广东省东莞市中医院骨四科, 广东, 东莞 523000

*通信作者:叶永胜, E-mail: 453582395@qq.com

closely related to postoperative infection, and combined detection has a certain diagnostic value.

[KEY WORDS] Open fracture; Postoperative infection; Procalcitonin; Amyloid protein A; Risk factors; C-reactive protein

开放性骨折是常见的骨折创伤类型,由于手部解剖结构复杂,功能重要,骨折后若发生感染,可影响骨折愈合,引发骨髓炎、关节僵硬等严重并发症,不仅严重影响患者手部功能恢复,还给学生带来巨大的心理压力和经济负担^[1]。准确识别手部开放性骨折感染的危险因素,早期诊断感染,对于及时采取有效的治疗措施、改善患者预后至关重要。临床症状在感染早期可能不典型,容易漏诊;微生物培养虽然是诊断感染的“金标准”,但培养周期较长,无法满足早期诊断的需求^[2]。降钙素原(procalcitonin, PCT)是临床上常用的检测感染的生物标志物,当机体发生严重细菌感染时,血清PCT水平会在短时间内显著升高,且与疾病严重程度相关^[3]。C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)是一种急性时相反应蛋白,被认为是感染及炎症的生物标志物,在炎症刺激下,肝脏合成CRP迅速增加^[4]。在感染、炎症等应激状态下,血清淀粉样蛋白(Serum amyloid A, SAA)水平可在数小时内迅速升高,且升高幅度较大^[5]。鉴于三者感染及炎症中的作用,本研究旨在探讨PCT、CRP、SAA联合检测在手部开放性骨折术后感染早期辅助诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入广东省东莞市中医院2021年6月至2024年6月治疗的105例开放性骨折患者。纳入标准:①符合开放性骨折诊断标准^[6];②年龄≥18岁;③对手术耐受且无手术禁忌症;④受伤至手术时间在24 h以内;⑤临床资料完整,患者及家属知情同意,使用匿名化数据。排除标准:①合并其他部位骨折或严重创伤;②既往有手部感染病史;③合并免疫功能低下疾病;④近期使用过免疫抑制剂或抗菌药物使用者;⑤存在精神疾病无法配合本研究者。根据术后是否发生感染分为感染组、未感染组^[7]。本研究经东莞市中医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过医院信息系统收集患者临床资料,主要包括性别、年龄、BMI、骨折原因、文化水平、合并

症、吸烟史、饮酒史、术前预防应用抗菌药物、手术时间、住院时间等临床资料。

1.2.2 病原菌检测

对感染组患者引流液、炎性渗出液、穿刺液等进行细菌培养和鉴定,根据《全国临床检验操作规程》^[8]将样本接种于血平板,35.5℃、有氧条件下进行培养24 h。采用法国生物梅里埃公司的全自动微生物鉴定仪(法国梅里埃公司)进行病原菌鉴定。

1.2.3 血清PCT、CRP、SAA检测

分别与术前、术后1 d、术后3 d采集患者外周空腹静脉血5 mL,3 500 r/min离心5 min,离心半径为10 cm,取上层清液。PCT采用双抗体夹心免疫化学发光法,CRP采用全自动免疫透射比浊法进行测定,均在全自动电化学发光免疫自动分析仪(德国罗氏诊断公司,cobas e411)中进行,采用酶联免疫法(上海联迈生物工程有限公司)检测SAA水平,所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析

使用SPSS 26.0统计学软件对各项数据资料进行处理。计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;采用二元Logistic回归模型分析手部开放性骨折患者术后感染的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线对PCT、CRP、SAA诊断手部开放性骨折术后感染的诊断价值进行评估。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染患者病原菌分布

105例手部开放性骨折患者术后感染33例,发生率为31.43%。33例开放性骨折患者共分离出46株病原菌,其中混合感染10例占比21.74%,单一感染36例占比78.26%。病原菌中占比前三位是金黄色葡萄球菌13株(28.26%)、表皮葡萄球菌8株(17.39%)以及大肠埃希菌7株(15.22%)。见表1。

2.2 两组一般资料比较

两组年龄、手术时间及糖尿病占比及术前预防应用抗菌药物方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 感染患者病原菌分布 (n, %)

| 病原菌 | 株数(n=46) | 构成比 |
|---------|----------|-------|
| 革兰阳性菌 | 28 | 60.87 |
| 金黄色葡萄球菌 | 13 | 28.26 |
| 表皮葡萄球菌 | 8 | 17.39 |
| 粪肠球菌 | 5 | 10.87 |
| 肺炎链球菌 | 2 | 4.35 |
| 革兰阴性菌 | 16 | 34.78 |
| 大肠埃希菌 | 7 | 15.22 |
| 铜绿假单胞菌 | 5 | 10.87 |
| 阴沟肠杆菌 | 3 | 6.52 |
| 鲍氏不动杆菌 | 1 | 2.17 |
| 真菌 | 2 | 4.35 |
| 白假丝酵母 | 1 | 2.17 |
| 光滑假丝酵母 | 1 | 2.17 |

表2 两组一般资料比较 [(x±s), n(%)]

| 项目 | 感染组 (n=33) | 未感染组 (n=72) | t/χ ² 值 | P值 |
|-------------------------|------------|-------------|--------------------|--------|
| 年龄(岁) | 56.71±7.38 | 51.09±6.24 | 4.041 | <0.001 |
| 性别 | | | | |
| 男 | 19(57.58) | 38(52.78) | 0.210 | 0.647 |
| 女 | 14(42.42) | 34(47.22) | | |
| BMI(kg/m ²) | 24.75±2.77 | 23.96±2.80 | 1.347 | 0.181 |
| 文化程度 | | | | |
| 初中及以下 | 10(30.30) | 21(29.17) | 0.703 | 0.704 |
| 高中 | 8(24.24) | 23(31.94) | | |
| 大专及以上 | 15(45.45) | 28(38.89) | | |
| 高血压 | 13(39.39) | 32(44.44) | 0.236 | 0.627 |
| 糖尿病 | 22(66.67) | 27(37.50) | 7.734 | 0.005 |
| 冠心病 | 5(15.15) | 14(19.44) | 0.281 | 0.596 |
| 高脂血症 | 9(27.27) | 12(16.67) | 1.591 | 0.207 |
| 吸烟史 | 17(51.52) | 33(45.83) | 0.293 | 0.588 |
| 饮酒史 | 15(45.46) | 38(52.78) | 0.319 | 0.572 |
| 骨折原因 | | | | |
| 切割伤 | 10(30.30) | 26(36.11) | 0.380 | 0.944 |
| 高处坠落 | 9(27.27) | 19(26.39) | | |
| 钝器伤 | 8(24.24) | 15(20.83) | | |
| 其他 | 6(18.18) | 12(16.67) | | |
| 手术时间(h) | 2.48±0.59 | 1.73±0.60 | 5.977 | <0.001 |
| 住院时间(d) | | | | |
| <14 | 10(30.30) | 18(25.00) | 0.325 | 0.568 |
| ≥14 | 23(69.70) | 54(75.00) | | |
| 术前预防应用抗菌药物 | 10(30.30) | 39(54.17) | 5.178 | 0.023 |

2.3 两组不同时间点血清PCT、CRP、SAA水平比较
术后3d,感染组PCT、CRP、SAA水平均高于未感染组(P<0.05)。见表3。

2.4 影响术后感染的多因素分析

多因素分析结果显示,年龄、手术时间、合并糖尿病、PCT、CRP、SAA均为术后感染的危险因素,而术前预防应用抗菌药物是保护因素(P<0.05)。见表4。

2.5 血清PCT、CRP、SAA水平对手部开放性骨折患者术后感染的诊断效能

ROC结果显示,血清PCT、CRP、SAA水平二者联合对手部开放性骨折患者术后感染的曲线下面积(AUC)为0.941,优于单一检测(P<0.05)。见表5、图1。

3 讨论

既往研究显示^[9],开放性骨折感染的发病率可

表5 血清PCT、CRP、SAA水平对手部开放性骨折患者术后感染的诊断效能

| 指标 | AUC | 截断值 | 约登指数 | 95% CI | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | P值 |
|------|-------|---------|-------|-------------|---------|---------|--------|
| PCT | 0.820 | 3.460 | 0.536 | 0.738-0.903 | 75.76 | 77.78 | <0.001 |
| CRP | 0.838 | 22.895 | 0.554 | 0.756-0.920 | 81.82 | 73.62 | <0.001 |
| SAA | 0.791 | 156.600 | 0.499 | 0.702-0.879 | 81.82 | 68.06 | <0.001 |
| 联合检测 | 0.941 | | 0.770 | 0.894-0.987 | 90.91 | 86.11 | <0.001 |

表3 两组不同时间点血清PCT、CRP、SAA水平比较 (x±s)

| 组别 | n | PCT(ng/mL) | | | CRP(mg/L) | | | SAA(mg/L) | | |
|------|----|------------|------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|--------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| | | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d | 术前 | 术后1d | 术后3d |
| 感染组 | 33 | 1.13±0.26 | 1.62±0.30 ^a | 4.03±0.95 ^{ab} | 8.11±2.74 | 15.17±3.62 ^a | 29.08±7.57 ^{ab} | 72.19±17.61 | 122.15±27.32 ^a | 182.40±30.57 ^{ab} |
| 未感染组 | 72 | 1.05±0.29 | 1.54±0.33 ^a | 2.78±0.96 ^{ab} | 7.59±1.60 | 13.96±3.84 ^a | 20.16±5.93 ^{ab} | 69.88±19.45 | 114.91±26.87 ^a | 149.38±25.96 ^{ab} |
| t值 | | 1.354 | 1.186 | 6.214 | 1.222 | 1.526 | 6.544 | 0.582 | 1.275 | 5.717 |
| P值 | | 0.179 | 0.239 | <0.001 | 0.225 | 0.130 | <0.001 | 0.562 | 0.205 | <0.001 |

注:与术前比较,^aP<0.05,与术后1d比较,^bP<0.05。

表4 影响术后感染的多因素分析

| 指标 | 赋值 | β值 | S.E.值 | Wald χ ² 值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|----------|---------|--------|-------|-----------------------|-------|--------------|--------|
| 年龄 | 连续变量 | 0.152 | 0.050 | 9.163 | 1.164 | 1.055-1.285 | 0.002 |
| 手术时间 | 连续变量 | 0.913 | 0.328 | 7.748 | 2.492 | 1.310-4.739 | 0.005 |
| 合并糖尿病 | 1=有,0=无 | 1.926 | 0.813 | 5.609 | 6.865 | 1.394-33.809 | <0.001 |
| PCT | 连续变量 | 1.662 | 0.496 | 11.212 | 5.268 | 1.992-13.933 | <0.001 |
| CRP | 连续变量 | 0.225 | 0.067 | 11.416 | 1.252 | 1.099-1.427 | 0.002 |
| SAA | 连续变量 | 0.045 | 0.014 | 9.841 | 1.047 | 1.017-1.077 | <0.001 |
| 术前应用抗菌药物 | 1=有,0=无 | -2.598 | 1.234 | 4.432 | 0.074 | 0.007-0.836 | 0.035 |

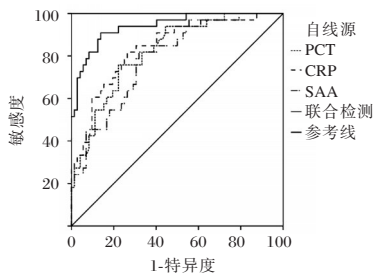


图1 ROC曲线

达30%,可能是致病微生物通过不同作用机制突破宿主免疫防线所致。因此,明确开放性骨折术后感染的危险因素,寻求早期诊断手部开放性骨折术后感染的临床指标,对于预防感染发生、骨折预后恢复均具有重要意义。本研究中感染患者分离出的病原菌以革兰阳性菌为主,其中金黄色葡萄球菌最为常见,这与以往的研究结果一致^[10]。金黄色葡萄球菌具有较强的致病性,能够产生多种毒素和酶,破坏组织细胞,促进感染的发生发展。此外,革兰阴性菌和真菌也占有一定比例,提示在临床治疗中应根据病原菌的分布特点,合理选择抗菌药物。

本研究表明,术后3d感染组血清PCT、CRP、SAA水平更高,与既往研究相似^[11],提示开放性骨折术后感染与血清PCT、CRP、SAA水平密切相关。邓亚开等^[12]研究显示,PCT细菌感染时,尤其是严重感染时,PCT血清水平会迅速升高,且升高幅度与感染的严重程度呈正相关。CRP在手术、急性创伤、病毒感染等情况下,CRP水平会明显升高,此时机体抵抗力降低,患者术后感染的风险也加大^[13]。当机体产生急性感染时,白细胞介素等炎症因子会刺激肝细胞产生大量SAA,短期内数值激素上升。相比于CRP其半衰期更短,对于诊断细菌感染的灵敏度更高^[14]。Chen等^[15]研究显示,在恶性肿瘤患者中,SAA、PCT和CRP水平可作为经外周静脉穿刺中心静脉置管导管感染的诊断指标,且与感染的程度呈正相关。

本研究发现年龄、手术时间、合并糖尿病是术后感染的独立危险因素,在临床中应注意加强防控,逐一控制各项因素对患者的影响,以降低术后感染的发生率。相关研究证实^[16],年龄较大的患者,身体机能下降,免疫力降低,对感染的抵抗力较弱,且骨折部位直接与外界环境接触,更易受到污染和细菌感染,从而发生术后感染。手术操作会对组织造成极大的损伤,手术时间长可能会因

伤势较重影响机体的免疫功能。糖尿病患者由于长期处于高血糖状态,机体的免疫功能受到抑制,白细胞的趋化、吞噬和杀菌能力减弱,对病原菌的抵抗降低,且高血糖环境有利于病原菌的生长繁殖,从而增加术后感染的风险^[17]。而术前预防应用抗菌药物是保护因素,术前合理使用抗菌药物能够在伤口局部及血液达到有效的药物浓度,抑制病原菌的生长,降低术后感染的发生率。ROC结果显示,血清PCT、CRP、SAA水平联合诊断的AUC、敏感度和特异度均高于三者单独检测,提示三者联合检测能从不同角度反映机体的炎症状态,提高诊断的准确性。

综上所述,手部开放性骨折患者术后感染以金黄色葡萄球菌最为常见,且感染后患者的PCT、CRP、SAA水平均会出现异常升高,可用于手部开放性骨折术后感染的临床诊断。

参考文献

- [1] 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,中华医学会创伤学分会,等.中国-中亚五国骨折相关感染诊断与治疗指南(2024)[J].中华创伤骨科杂志,2024,26(1):6-15.
- [2] 孙程程,黄丹,何清,等.SAA、HBP、PCT联合检测在四肢开放性骨折术后感染辅助诊断中的应用价值[J].中国骨与关节损伤杂志,2024,39(6):671-672.
- [3] Maves RC, Enwezor CH. Uses of procalcitonin as a biomarker in critical care medicine[J]. Infect Dis Clin North Am, 2022, 36(4):897-909.
- [4] Levinson T, Wasserman A. C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8100.
- [5] Sack GH Jr. Serum Amyloid A (SAA) Proteins[J]. Subcell Biochem, 2020, 94:421-436.
- [6] 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业委员会,等.中国开放性骨折诊断与治疗指南(2019版)[J].中华创伤骨科杂志,2019,21(11):921-928.
- [7] 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.
- [8] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015:36-39.
- [9] Moriarty TF, Metsemakers WJ, Morgenstern M, et al. Fracture-related infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1):67.
- [10] 陈余兴,王贵,黎尊成.开放性骨折患者术后切口感染病原菌及血清MCP-1、bFGF、miR-223的预测价值[J].中华医院感染学杂志,2024,34(9):1374-1378.
- [11] 彭秀娟,薛小燕,李贺.老年腰椎手术患者术后切口感染的危险因素及血清PCT、CRP、SAA水平的诊断价值[J].老年医学与保健,2023,29(6):1358-1363.

精准多模式干预对儿童眼科全身麻醉术 NOX2、CXCL1、褪黑素的影响

赵高峰¹ 宋芳芳^{1*} 苏艳梅²

[摘要] **目的** 探讨精准多模式干预对儿童眼科全身麻醉术烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NOX2)、CXC趋化因子配体1(CXCL1)、褪黑素的影响。**方法** 选取2023年1月至2024年3月于安阳市眼科医院行眼科全麻手术的儿童患者150例,随机数表法分为常规组(75例,常规干预)和精准干预组(75例,精准多模式干预)。比较两组NOX2、CXCL1、褪黑素、皮质醇(COR)、干扰素- γ (IFN- γ)水平、超氧化物歧化酶(SOD)活性变化和干预效果。**结果** 干预后两组NOX2、CXCL1、COR、IFN- γ 水平及FLACC、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分均降低,且精准干预组低于常规组,两组褪黑素水平及SOD活性均升高,且精准干预组高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$);精准干预组的中文版改良耶鲁术前焦虑量表(Cm-YPAS)、麻醉诱导期合作度量表(ICC)评分及苏醒期躁动、术后谵妄的发生率低于常规组,住院时间短于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 精准多模式干预有助于降低术后NOX2、CXCL1水平并提高褪黑素水平,以此提高儿童眼科全身麻醉术的麻醉安全性。

[关键词] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2; CXC趋化因子配体1; 褪黑素; 全身麻醉; 眼科

Effect of precise multimode intervention on NOX2, CXCL1 and melatonin during general anesthesia in children ophthalmology

ZHAO Gaofeng¹, SONG Fangfang^{1*}, SU Yanmei²

(1. Department of Anesthesiology, Anyang Eye Hospital, Anyang, Henan, China, 455000; 2. Department of Clinical Medicine, Henan Nursing Vocational College, Anyang, Henan, China, 455000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of precise multi-mode intervention on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 (NOX2), CXC chemokine ligand 1 (CXCL1) and melatonin during general anesthesia in children with ophthalmology. **Methods** A total of 150 children who underwent ophthalmic surgery under general anesthesia at Anyang Eye Hospital from January 2023 to March 2024 were selected. They were divided into two groups: the conventional group (75 cases, receiving conventional intervention) and the precision intervention group (75 cases, receiving precision multimodal intervention) using random number table method. The levels of NOX2, CXCL1, melatonin, cortisol (COR), interferon- γ (IFN- γ), superoxide dismutase (SOD) activity and the intervention effect were compared. **Results** After intervention, the levels of NOX2, CXCL1, COR, IFN- γ , FLACC and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scores of the two groups decreased. The precision intervention group had lower levels than the conventional group. Additionally, the melatonin level and SOD activity of the two groups increased, with the precision intervention group showing higher levels than the conventional group. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The scores of the Chinese version of Modified Yale Preoperative Anxiety Scale (Cm-YPAS), Anesthesia Induction Cooperation Scale (ICC), the incidence of emergence agitation and postoperative delirium in the precision intervention group were lower than in the conventional group. The length of hospital stay was also shorter in the precision intervention group than in the conventional group, and the differences were statistically significant ($P<$

基金项目:河南省安阳市科技局科技公关基金课题项目(2023C01SF085)

作者单位:1.安阳市眼科医院麻醉科,河南,安阳455000

2.河南护理职业学院临床医学系,河南,安阳455000

*通信作者:宋芳芳, E-mail: 15824609096@163.com

0.05). **Conclusions** Precise multimodal intervention can help reduce levels of NOX2 and CXCL1, while increasing melatonin levels after surgery. This can improve the safety of ophthalmic general anesthesia in children.

[KEY WORDS] Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2; CXC chemokine ligand 1; Melatonin; General anesthesia; Ophthalmolog

眼科手术操作范围小、操作精细复杂,要求患者完全制动,但因儿童年龄较小、配合能力有限,常需采用全身麻醉(以下简称全麻)确保手术安全^[1]。然而,麻醉药物、手术创伤和术后炎症均可加重患者术后氧化应激、疼痛和分泌紊乱,影响儿童的心理状态、术后行为和康复情况^[2]。精准多模式干预可结合情景模拟、预适应干预、情感调节等模式,帮助患儿正确认知手术、麻醉,缓解围术期的心理应激^[3]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2) 是 NADPH 氧化酶的同工酶之一,可促使活性氧生成,与氧化应激密切相关^[4]。CXC 趋化因子配体 1 (CXC motif chemokine ligand 1, CXCL1) 是一种细胞因子,参与局部炎症反应,可加重术后疼痛^[5]。褪黑素是一种松果体分泌的胺类激素,具有抗炎、抗氧化和改善睡眠等多种作用,对手术应激和术后谵妄具有调节作用^[6]。本研究旨在探讨精准多模式干预对儿童眼科全身麻醉术后 NOX2、CXCL1 和褪黑素的影响,以期为优化儿童手术麻醉管理提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 3 月于安阳市眼科医院行眼科全麻手术的儿童患者 150 例,采用随机数表法分为常规组和精准干预组各 75 例。本研究已获该安阳市眼科医院伦理委员会批准,患者和家属均已对本研究知情并进行充分沟通,并由家属签署知情同意书。两组一般资料比较见表 1。

纳入标准:①年龄 6~13 岁,首次进行眼科手术治疗,美国麻醉医师协会分级^[7]的 I/II 级,眼科疾病较为稳定;②无认知、听力、语言障碍。排除标准:①存在智力、注意力缺陷或精神、心理障碍;②合并身体缺陷、发育迟缓、营养不良、重度感染或重要器官、系统功能异常;③术前 2 周内无上呼吸道感染史;④对麻醉药物过敏;⑤患者家属智力低下,或存在精神、心理障碍。脱落标准:术中出现麻醉意外或严重麻醉并发症。

1.2 方法

常规组:术前禁食禁水,术前 1 d 发放眼科全麻术简介及围术期注意事项;术前 1 h 患者在家属的陪同下进入麻醉诱导间,麻醉诱导前 30 min 口服 0.50~0.75 mg/kg 咪达唑仑糖浆口服液进行术前镇静;术后积极安抚患者情绪,及时镇痛,加强术后陪伴,预防并发症。出院前发放居家护理注意事项手册。

精准干预组:在常规组的基础上,进行精准多模式干预。①建立干预小组,采用中文版改良耶鲁术前焦虑量表 (Chinese version of the modified Yale preoperative anxiety scale, Cm-YPAS)^[8] 评估患者心理状态,结合临床情况和家属心理状态制定针对性干预措施。②术前 2~3 d,通过彩色图画绘本或卡通宣传片,向患者及其家属讲解儿童眼科全麻术的流程、麻醉方案和术后注意事项、恢复周期等知识,通过一对一交流缓解患者不安、焦虑心理。③采用情境模拟的形式预适应麻醉诱导、手术流程及术后视觉遮盖,采取奖励、鼓励等激励患者参与,对于高度焦虑患者,可采用心理暗示、催眠干预等方法帮助其放松。④采用 FLACC 量表 (Face, legs, activity, cry and consolability score)^[7] 评估患者术后疼痛情况,FLACC≤4 分者采用音乐、故事和简单游戏等方法分散患者对疼痛的注意力,>4 分者及时进行干预。⑤结合患者的爱好进行情绪调节;单眼手术者可适度观看图画书、动画片;对于躁动、行为改变患者,及时干预不良行为并提供持续心理支持。

1.3 观察指标

血清学指标:于术后 24 h (以下简称干预前) 和术后 3 d (以下简称干预后),采集患者空腹静脉血 5 mL 制备血清,采用流式细胞仪检测 NOX2 表达强度;采用酶联免疫吸附法检测 CXCL1、褪黑素、皮质醇 (Cortisol, Cor)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 水平;采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 活性。

采用 Cm-YPAS 评估术前焦虑情况,高分值表示焦虑严重;采用麻醉诱导期合作度量表

(Induction compliance checklist, ICC)^[9]评估麻醉诱导依从性,高分值表示依从性低;采用小儿麻醉苏醒期躁动评分量表^[9]评估躁动情况,总分 ≥ 10 分即发生苏醒期躁动;采用术后谵妄评分量表^[7]评估谵妄情况,总分 ≥ 2 分即发生术后谵妄;采用FLACC量表评估患者疼痛情况,高分值表示疼痛、不适严重;采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[10]评估睡眠质量,低分值表示睡眠质量良好。

1.4 统计学分析

以SPSS 24.0 统计软件分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄、手术病因和手术方式差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组NOX2、CXCL1、褪黑素水平比较

干预前两组NOX2、CXCL1、褪黑素水平差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后两组NOX2、CXCL1水平均降低,且精准干预组低于常规组,褪黑素水平升高,且精准干预组高于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组围术期心理状态及躁动、谵妄发生情况比较

精准干预组的Cm-YPAS、ICC评分及苏醒期躁动、术后谵妄的发生率低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组围术期心理状态及躁动、谵妄发生情况比较
[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

| 组别 | n | Cm-YPAS (分) | ICC (分) | 苏醒期躁动 (例) | 术后谵妄 (例) |
|--------------|-----|------------------|-----------------|------------|------------|
| 常规组 | 75 | 42.50 \pm 7.29 | 2.51 \pm 1.32 | 26 (34.67) | 43 (57.33) |
| 精准干预组 | 75 | 38.90 \pm 5.84 | 1.73 \pm 0.84 | 13 (17.33) | 29 (38.67) |
| t/χ^2 值 | | 3.338 | 4.317 | 5.856 | 5.235 |
| P 值 | | 0.001 | <0.001 | 0.016 | 0.022 |

2.4 两组氧化应激和炎症血清学指标比较

干预前两组COR、SOD、IFN- γ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后两组COR、IFN- γ 水平均降低,且精准干预组低于常规组,SOD活性升高,且精准干预组高于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组疼痛、睡眠质量和术后恢复情况比较

干预前,精准干预组的FLACC、PSQI评分差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后两组FLACC、PSQI评分均降低,且精准干预组低于常规组,精准干预组的住院时间短于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

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

| 组别 | n | 性别(例) | | 年龄(岁) | 手术病因(例) | | | | 手术方式(例) | |
|--------------|-----|------------|------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 男 | 女 | | 斜视 | 上睑下垂 | 睑内翻 | 其它 | 单眼手术 | 双眼手术 |
| 常规组 | 75 | 39 (52.00) | 36 (48.00) | 9.80 \pm 1.24 | 33 (44.00) | 18 (24.00) | 15 (20.00) | 9 (12.00) | 41 (54.67) | 34 (45.33) |
| 精准干预组 | 75 | 34 (45.33) | 41 (54.67) | 9.65 \pm 1.50 | 36 (48.00) | 14 (18.67) | 14 (18.67) | 11 (14.67) | 46 (61.33) | 29 (38.67) |
| t/χ^2 值 | | 0.667 | | 0.668 | 0.865 | | | | 0.684 | |
| P 值 | | 0.414 | | 0.506 | 0.834 | | | | 0.408 | |

表2 两组NOX2、CXCL1、褪黑素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NOX2 | | CXCL1 (ng/L) | | 褪黑素 (ng/L) | |
|-------|-----|-----------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| | | 干预前 | 干预后 | 干预前 | 干预后 | 干预前 | 干预后 |
| 常规组 | 75 | 0.80 \pm 0.26 | 0.31 \pm 0.14 ^a | 21.43 \pm 7.62 | 17.54 \pm 6.02 ^a | 57.05 \pm 10.07 | 61.10 \pm 10.36 ^a |
| 精准干预组 | 75 | 0.84 \pm 0.12 | 0.24 \pm 0.10 ^a | 20.06 \pm 6.69 | 15.08 \pm 5.33 ^a | 55.57 \pm 12.60 | 66.15 \pm 12.72 ^a |
| t 值 | | 1.100 | 3.204 | 1.064 | 2.409 | 0.723 | 2.424 |
| P 值 | | 0.274 | 0.002 | 0.290 | 0.018 | 0.471 | 0.017 |

注:与干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组氧化应激和炎症血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | COR (nmol/L) | | SOD (U/L) | | IFN- γ (μ g/L) | |
|-------|-----|--------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | 干预前 | 干预后 | 干预前 | 干预后 | 干预前 | 干预后 |
| 常规组 | 75 | 269.03 \pm 62.14 | 159.03 \pm 62.14 ^a | 46.15 \pm 12.78 | 55.04 \pm 8.77 ^a | 27.05 \pm 8.29 | 18.07 \pm 4.53 ^a |
| 精准干预组 | 75 | 262.12 \pm 80.09 | 124.54 \pm 53.20 ^a | 48.20 \pm 10.54 | 62.44 \pm 8.37 ^a | 26.40 \pm 7.37 | 15.29 \pm 3.84 ^a |
| t 值 | | 0.537 | 3.320 | 1.072 | 5.286 | 0.461 | 3.686 |
| P 值 | | 0.592 | 0.001 | 0.286 | <0.001 | 0.645 | <0.001 |

注:与干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组疼痛、睡眠质量和术后恢复情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | FLACC(分) | | PSQI(分) | | 住院时间 (d) |
|-----------|----|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-------------|
| | | 干预前 | 干预后 | 干预前 | 干预后 | |
| 常规组 | 75 | 5.13±1.01 | 2.23±0.82 ^a | 7.00±2.29 | 4.60±1.28 ^a | 3.65±1.04 |
| 精准 干预组 | 75 | 4.90±0.88 | 1.73±0.48 ^a | 6.50±1.26 | 4.05±0.81 ^a | 3.27±0.87 |
| t值 | | 1.487 | 4.557 | 1.657 | 2.859 | 2.427 |
| P值 | | 0.139 | <0.001 | 0.100 | 0.005 | 0.016 |

注:与干预前比较,^aP<0.05。

3 讨论

苏艳梅^[3]的研究提出,儿童的情绪控制能力有限,陌生环境、与家属分离、不良认知等因素易导致其恐惧、焦虑、不安,影响对眼科手术、麻醉诱导的配合度。术后眼部不适、疼痛和视觉障碍可加重患者的心理应激和交感神经兴奋症状,增加苏醒期躁动和术后谵妄的风险^[11]。因此,制订眼科全麻手术围术期的精准多模式干预方案,对促进儿童患者的术后恢复具有重要意义。

苏醒期躁动的发生与年龄、术前焦虑、全麻药物、术后疼痛和视物障碍等有关,可导致支气管痉挛、恶心呕吐、眼压波动甚至创口出血、缝线断裂等,不仅影响手术治疗效果,还易增加术后感染的风险^[9]。Huang等^[12]的研究结果显示,在儿童术后谵妄发生率约58.6%~85.7%,不仅增加术后干预难度,还可能因谵妄损伤手术创口或静脉通路,不利于患者的术后康复。本研究结果显示,常规组的谵妄率是57.33%,略低于Huang等^[12]的研究。而精准干预组的Cm-YPAS、ICC评分较低,提示精准多模式干预可改善围术期心理状态,缓解儿童患者的手术焦虑,提高麻醉诱导期配合度,以此降低苏醒期躁动和术后谵妄的发生率。

NOX2与氧化应激密切相关,手术及麻醉药物可激活NOX2并促使活性氧生成,损害脱氧核糖核酸、蛋白质和细胞膜,其过度表达可能导致视网膜屏障、视神经节及血管单元受损^[4]。Ghaemi等^[13]的研究表明,负面情绪和疼痛可引起下丘脑-垂体-肾上腺失衡,促使COR等应激相关因子释放,激活氧化应激,引起组织缺血缺氧损伤。本研究结果显示,精准干预组的NOX2和COR水平较低,抗氧化因子SOD活性较高,提示精准多模式干预可有效缓解眼科全麻儿童的术后氧化应激状态,减轻NOX2表达上调所致的组织损伤。

CXCL1参与受损组织中的免疫细胞迁移和浸润,可通过激活NOD样受体、RIG样受体和Toll样

受体,促使多种炎症因子释放,引起局部炎症和炎性疼痛,加重眼科全麻术后恢复负担^[14]。多项研究表明^[5,15],CXCL1还可与脊髓小胶质细胞中的相应配体结合,促使中枢神经敏化,引起持续性神经性疼痛,其过度上调可能导致患者术后认知和记忆受损。本研究结果显示,精准干预组的CXCL1、IFN- γ 水平和较低FLACC评分较低,提示精准多模式干预可减轻眼科全麻术后的炎症疼痛,对保护患者神经功能具有一定的潜在价值。

Shin等^[6]的研究表明,褪黑素可通过调节线粒体稳态、保护血脑屏障、减轻神经炎症,抗氧化、抗炎、缓解手术应激反应,以此预防术后谵妄。本研究结果显示,精准干预组的褪黑素水平较高、PSQI评分较低,提示精准多模式干预有助于调节眼科全麻儿童的内分泌,改善术后睡眠质量,促进术后恢复。

综上所述,精准多模式干预可改善围术期心理状态,降低术后NOX2、CXCL1水平并提高褪黑素水平,以此缓解儿童眼科全身麻醉术后的氧化应激和炎症情况,改善术后疼痛和睡眠质量,促进患者康复,提高儿童麻醉的安全性。

参考文献

- [1] 王立芳,张李向,孙秀丽,等. 针刺联合丙美卡因表面麻醉用于老年性白内障手术的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(10): 84-87.
- [2] Honisch C, Rodella U, Gatto C, et al. Oxidative Stress and Antioxidant-Based Interventional Medicine in Ophthalmology [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(8): 1146.
- [3] 苏艳梅. 精准多模式心理干预对儿童眼科全身麻醉术后的影响探讨[J]. 中国防痨杂志, 2024, 46(6): 731-732.
- [4] Shi X, Li P, Herb M, et al. Pathological high intraocular pressure induces glial cell reactive proliferation contributing to neuroinflammation of the blood-retinal barrier via the NOX2/ET-1 axis-controlled ERK1/2 pathway [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 105.
- [5] Bai L, Gao Y, Li L, et al. Poly-(ADP-ribose) polymerase 1-modulated production of CXCL1 in the dorsal root ganglion and spinal dorsal horn exacerbated inflammatory pain in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 1): 113370.
- [6] Shin HW, Kwak JS, Choi YJ, et al. Efficacy and safety of perioperative melatonin for postoperative delirium in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. J Int Med Res, 2024, 52(5): 645666514.
- [7] 陈蒙光,张伟. 母亲声音对眼科手术患儿全麻苏醒期躁动的作用[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2022, 44(9): 710-715.
- [8] 董佩芳,陈惠莲,吴云涛,等. 遮眼预处理对学龄前期儿童全身麻醉术后急性谵妄影响的单双眼应用效果评价[J]. 中国实用护理杂志, 2022, 38(25): 1967-1973.

(下转第976页)

allo-HSCT患者CRE筛查对预防血流感染的应用价值

赵慧铮¹ 于桐桐^{1,2} 赵玮³ 同格乐³ 贺俊保³ 刘红星^{1,2,4*}

【摘要】目的 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌(CRE)筛查及其对血流感染的预警作用。**方法** 回顾分析2019年1月至2022年12月,北京陆道培医院开展CRE筛查前后allo-HSCT患者的血流感染和CRE筛查结果,统计CRE筛查阳性的菌株分布、耐药及其酶型,比较筛查前后CRE血流感染发生率,并对筛查和血流感染同时阳性的患者进行危险因素分析。**结果** 2045份标本中共筛出159株CRE菌株,筛查阳性率为7.78%。CRE筛查阳性菌主要以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌为主,分别占比37.7%、36.5%和14.5%。CRE筛查阳性菌株除对替加环素和阿米卡星保持较高的敏感性外,对其他抗生素均具有较高的耐药率。开展筛查后,CRE血流感染(11.1%)显著低于筛查前(18.9%),差异有统计学意义($\chi^2=3.984, P<0.05$)。本院CRE筛查阳性菌株主要以产金属酶为主,定植转为血流感染的比率为6.92%。CRE筛查与血流感染同时阳性的患者,均为粒细胞缺乏期,同时伴随有较高的腹泻、碳青霉烯类药物使用史、粪便潜血、肛周感染(包括肛周溃疡、肛裂、肛瘘等)和腹痛等特征。**结论** 主动对allo-HSCT患者进行CRE筛查,并对筛查阳性患者进行干预,可显著降低CRE血流感染发生率。

【关键词】 碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌;主动筛查;异基因造血干细胞移植患者;血流感染

The application value of CRE screening in patients with allo HSCT for preventing bloodstream infections

ZHAO Huizheng¹, YU Tongtong^{1,2}, ZHAO Wei³, TONG Gele³, HE Junbao³, LIU Hongxing^{1,2,4*}

(1. Department of Pathology and Laboratory Medicine, 3. Transplantation Department, Beijing Ludao Pei Hospital, Beijing, China, 100076; 2. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hebei Yanda Ludao Pei Hospital, Langfang, Hebei, China, 065201; 4. Molecular Medicine Center, Beijing Ludao Pei Institute of Hematology, Beijing, China, 100076)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the screening of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and its early warning impact on bloodstream infections. **Methods** We conducted a retrospective analysis of bloodstream infections and CRE screening results in allo-HSCT patients at Beijing Ludao Pei Hospital from January 2019 to December 2022. The distribution, drug resistance, and enzyme types of CRE screening positive strains were statistically analyzed. We compared the incidence of CRE bloodstream infections before and after screening and performed a risk factor analysis for patients who tested positive for both screening and bloodstream infections. **Results** A total of 159 CRE strains were identified out from 2045 specimens, resulting in a screening positive rate of 7.78%. The most common bacteria found were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter cloacae*, making up 37.7%, 36.5%, and 14.5% of the positive strains, respectively. In addition to showing high sensitivity to tigecycline and amikacin, the CRE screen-positive strains displayed elevated resistance levels to other antibiotics. After the screening was implemented, the rate of CRE bloodstream infections decreased significantly from 18.9% to 11.1% ($\chi^2=3.984, P<0.05$). The CRE screen-positive strains in our hospital mainly pro-

作者单位:1.北京陆道培医院病理和检验医学科,北京100076

2.河北燕达陆道培医院病理和检验医学科,河北,廊坊065201

3.北京陆道培医院移植科,北京100076

4.北京陆道培血液病研究院,北京100076

*通信作者:刘红星, E-mail: starliu@pku.edu.cn

duce metalloenzymes, with a obversion rate of from colonization to bloodstream infection of 6.92 %. Patients who tested positive for both CRE screening and bloodstream infection were typically in the agranulocytosis stage and exhibited symptoms such as high levels of diarrhea, a history of carbapenem use, fecal occult blood, perianal infections (including ulcers, fissures, fistulas, etc.), and abdominal pain. **Conclusion** Proactive screening for CRE in allo-HSCT patients, along with intervention for positive cases, can effectively decrease the occurrence of CRE bloodstream infections.

[KEY WORDS] Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; Active screening; Allo-HSCT; Bloodstream infection

随着抗生素的广泛应用,近年来碳青霉烯类药物的肠杆菌目细菌(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的分离率不断上升。据 CHINET 耐药监测网^[1]数据显示,2022年统计的肠杆菌目细菌碳青霉烯耐药率达到10.4%。其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌对碳青霉烯的耐药率分别达到2.0%、21.9%和12.5%。接受造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的患者因在治疗过程中需进行清髓预处理,造成免疫力极度低下,极易发生各种感染。临床常预防性应用大量抗菌药物,又成为多重耐药菌感染的高危因素。allo-HSCT患者一旦发生CRE感染常导致较高的死亡率。意大利骨髓移植组织对52个移植中心的统计结果显示^[2],allo-HSCT患者CRE感染相关死亡率高达64.4%。本研究通过回顾分析本院开展CRE筛查前后allo-HSCT患者血流感染和CRE筛查结果,探讨CRE筛查对降低CRE血流感染的临床应用价值。

1 方法

1.1 临床资料

选取2021年1月至2022年12月期间入住北京陆道培医院移植科接受allo-HSCT治疗的患者作为实验组。以2019年1月至2020年12月未开展CRE筛查期间,入住移植科接受allo-HSCT治疗的患者为对照组。统计开展CRE筛查后与未开展CRE筛查期间血流感染的发生率。实验组纳入标准:①入住移植科并进行allo-HSCT的患者;②入住期间,进行过CRE筛查;排除标准:①入住移植科后,未进行allo-HSCT的患者;②入住期间从未进行过CRE筛查的患者。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 研究对象

对纳入CRE筛查的患者,自入院开始,每周进行一次CRE筛查。标本以粪便为主,对无法取得

粪便的患者,可以选取直肠拭子或咽拭子等标本。对同一患者同一次住院期间所筛查出的相同CRE菌株,计为一株菌。

1.2.2 实验方法

对筛查阳性的样本进行菌株鉴定和药敏分析,同时进行改良碳青霉烯酶灭活试验(modified carbapenem inactivation method, mCIM)和EDTA改良碳青霉烯酶灭活试验(EDTA-modified carbapenem inactivation method, eCIM),检测该菌株是否产生金属酶或丝氨酸酶。结果判读参照美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)M100标准^[3]。

1.2.3 资料收集

回顾分析同期出现CRE血流感染的患者,发生CRE血流感染的患者在 ± 3 天内是否存在CRE筛查阳性菌株,菌株鉴定和药敏结果是否一致,并对怀疑同一CRE的菌株进行酶型分析(上海复星NG-Test CARBA5产品)。

1.3 感染预防

对CRE筛查阳性的患者,进行接触性隔离,加强院感防护措施;同时继续CRE筛查,筛查频率为每周一次,直至连续两次筛查为阴性,方可解除隔离。

1.4 CER感染临床相关因素分析

对同时发生CRE筛查阳性和CRE血流感染的患者进行病历资料分析,统计是否存在共同的危险因素。

1.5 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行数据处理。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同筛查标本阳性率

CRE筛查期间,共计筛查2 045人次。剔除重复阳性后,共筛出159个阳性标本,总体阳性率为

7.78%。其中粪便标本筛查的阳性率最高,达到8.5%,其次为直肠拭子的6.4%,咽拭子未筛出阳性标本。见图1。

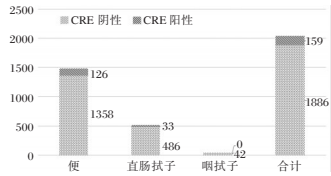


图1 不同标本 CRE 筛查阳性率

2.2 CRE 筛查阳性菌株分布

CRE 筛查阳性菌株,主要以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和产酸克雷伯菌为主,分别占比37.7%、36.5%、14.5%和5.0%。见图2。其他阳性菌株包括弗氏柠檬酸杆菌(5例,3.1%)、产气克雷伯菌(2例,1.3%)、弗格森埃希菌(1例,0.6%)、居泉沙雷菌(1例,0.6%)和彭氏变形杆菌(1例,0.6%)。

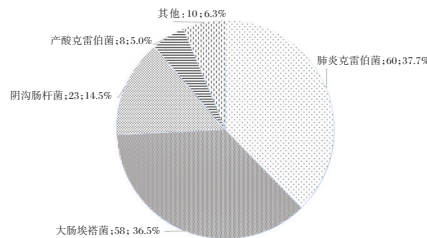


图2 CRE 筛查阳性菌株分布图

2.3 CRE 筛查阳性菌株药敏

CRE 筛查阳性菌株,除对替加环素和阿米卡星保持较高的敏感性外,对其余抗生素都具有较高的耐药性。见表1。

2.4 表型实验

对 CRE 筛查阳性的菌株进行 mCIM 和 eCIM 检测。本院 CRE 主要以产金属酶菌株为主,占比为56.6%,其次为不产酶和产丝氨酸酶菌株。见表2。

表2 CRE 筛查阳性菌株碳青霉烯酶表型结果 (%)

| 细菌 | 数量 | 金属酶 | 丝氨酸酶 | 不产酶 |
|---------|-----|-------|-------|------|
| 大肠埃希菌 | 58 | 67.2 | 6.9 | 25.9 |
| 肺炎克雷伯菌 | 60 | 31.7 | 35.0 | 33.3 |
| 阴沟肠杆菌 | 23 | 91.3 | 0.0 | 8.7 |
| 产酸克雷伯菌 | 8 | 62.5 | 12.5 | 25.0 |
| 弗氏柠檬酸杆菌 | 5 | 100.0 | 0.0 | 0.0 |
| 产气克雷伯菌 | 2 | 0.0 | 100.0 | 0.0 |
| 弗格森埃希菌 | 1 | 100.0 | 0.0 | 0.0 |
| 居泉沙雷菌 | 1 | 0.0 | 100.0 | 0.0 |
| 彭氏变形杆菌 | 1 | 0.0 | 100.0 | 0.0 |
| 合计 | 159 | 56.6 | 18.9 | 24.5 |

2.5 CRE 血流占比

对筛查前与筛查后 CRE 血流感染数占血流感染总数进行对比分析,开展筛查后,CRE 血流感染(11.1%)显著低于筛查前(18.9%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 CRE 血流感染所占比例 (n,%)

| 年份 | CRE 血流感染数 | 血流感染总数 | CRE 发生率 | χ^2 值 | P 值 |
|-----|-----------|--------|---------|------------|-------|
| 实验组 | 39 | 352 | 11.1 | 3.984 | 0.046 |
| 对照组 | 27 | 143 | 18.9 | | |

2.6 筛查与感染相同菌株分析

开展 CRE 筛查期间,共观察到 11 例次 CRE 筛查阳性并同时发生 CRE 血流感染,且血流感染菌株及药敏均与 CRE 筛查阳性菌株相同的情况。按此计算 CRE 定植转为血流感染的发生率为 6.92% (11/159),主要以产金属酶 NDM 菌株为主。见图3。

2.7 CRE 筛查阳性与同时 CRE 血流感染阳性患者的临床资料特征

对 11 例 CRE 筛查与血流感染同时阳性的患者进行分析。结果显示患者发生 CRE 血流感染时均为粒细胞缺乏期(中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$),同时

表1 CRE 筛查阳性菌株及部分主要菌株药敏结果 (%)

| 抗生素 | 所有定植菌 (n=159) | | 大肠埃希菌 (n=58) | | 肺炎克雷伯菌 (n=60) | | 阴沟肠杆菌 (n=23) | |
|-----------|---------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|
| | S | R | S | R | S | R | S | R |
| 亚胺培南 | 2.6 | 82.9 | 7.3 | 83.6 | 0.0 | 78.3 | 0.0 | 95.7 |
| 美罗培南 | 0.0 | 99.4 | 0.0 | 98.3 | 0.0 | 98.3 | 0.0 | 100.0 |
| 厄他培南 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 |
| 氨曲南 | 23.5 | 71.8 | 24.6 | 70.2 | 12.3 | 82.5 | 47.8 | 47.8 |
| 替加环素 | 62.1 | 33.3 | 91.4 | 8.6 | 18.8 | 72.9 | 55.0 | 40.0 |
| 头孢哌酮/舒巴坦 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 |
| 阿米卡星 | 88.3 | 9.1 | 86.2 | 13.8 | 88.3 | 8.3 | 91.3 | 0.0 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 0.7 | 98.0 | 0.0 | 96.4 | 1.7 | 98.3 | 0.0 | 100.0 |
| 庆大霉素 | 33.7 | 65.4 | 29.7 | 70.3 | 34.9 | 65.1 | 41.2 | 52.9 |
| 左氧氟沙星 | 3.9 | 83.1 | 3.4 | 93.1 | 1.7 | 83.3 | 8.7 | 73.9 |
| 头孢他啶 | 0.6 | 99.4 | 1.7 | 98.3 | 0.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 |
| 复方新诺明 | 3.2 | 96.8 | 5.2 | 94.8 | 1.7 | 98.3 | 0.0 | 100.0 |

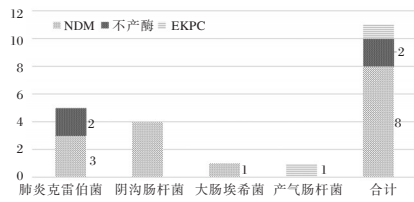


图3 CRE筛查阳性患者同时发生CRE血流感染菌株分布与酶型分析

伴有较高比例的腹泻、碳青霉烯类药物使用史、粪便潜血阳性、肛周感染(包括肛周溃疡、肛裂、肛瘘等)和腹痛等特征。见表4。

表4 11例CRE血流感染患者危险因素分析(n,%)

| 临床特征 | 阳性数 | 比例 |
|--------------|-----|-------|
| 粒细胞缺乏 | 11 | 100.0 |
| 腹泻 | 10 | 90.9 |
| 碳青霉烯类药物使用史 | 9 | 81.8 |
| 粪便潜血 | 9 | 81.8 |
| 肛周感染 | 7 | 63.6 |
| 腹痛 | 6 | 54.5 |
| 其他部位感染(除肛周外) | 3 | 27.3 |

3 讨论

allo-HSCT患者与普通血液病患者有所不同,因移植过程中需要进行清髓预处理,免疫力极度低下,更易发生血流感染,并具有较高的死亡率。针对血液病患者,世界卫生组织和美国疾病控制和预防中心都建议进行CRE筛查,同时多项国内专家共识也建议对血液病等高危人群进行CRE筛查,以降低CRE感染发生率^[4-6]。

本院自开展CRE筛查以来共检测2 045份标本。剔除重复阳性后,共筛出159株阳性菌株,筛查阳性率为7.78%,高于孟涵等^[7]报道的血液科CRE筛查阳性率3.3%。这可能与不同医院的患者疾病组成不同、化疗药、抗生素预防使用和所采用的筛查标本有关。本研究中粪便样本筛查阳性率最高(8.5%),这与专家共识推荐将粪便作为CRE筛查的最佳标本相一致^[6]。直肠拭子阳性率为6.4%,略低于粪便标本,可能与直肠拭子所含细菌较少有关。咽拭子未筛出阳性菌株,可能与allo-HSCT患者常规被培训应注重口腔护理,口腔定植菌株较少有关。

本院CRE筛查的阳性菌株主要以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌为主,与徐春晖等和孟涵等^[7-8]的报道一致。这可能与肠道中这些菌株的占比较高有关,同时这些菌株也是血液病患者发生血流感染常见的阴性杆菌^[9-10]。CRE筛查阳性菌株对多数抗菌药物均表现出较高的耐药率,

仅对替加环素和阿米卡星保持较好的敏感性。其中大肠埃希菌对替加环素的敏感率达到91.4%,但肺炎克雷伯菌的敏感率仅18.8%,这可能与两种菌株不同的耐药机制有关。

碳青霉烯酶根据活性位点的不同,分为A类丝氨酸酶、B类金属酶和D类丝氨酸酶。CLSI推荐通过mCIM和eCIM检测区分菌株是产金属酶或丝氨酸酶。本院CRE筛查阳性菌株以产金属酶为主,占比为56.6%。其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌分别占比67.2%,31.7%和91.3%。丝氨酸酶仅占比18.9%,主要为肺炎克雷伯菌。本院CRE产丝氨酸酶菌株占比低于全国平均水平^[11-12];不产酶的菌株占比达到24.5%,高于全国平均水平^[11-12]。这可能与allo-HSCT患者较少接触外界环境,且长期应用碳青霉烯类药物,在药物的选择压力下,发生膜孔蛋白改变而耐药有关。

本研究中观察到11例次CRE定植转为血流感染的情况,以阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌为主,发生比率为6.92%(11/159)。这低于国内其他血液科报道^[7-8],可能与筛出CRE阳性后针对性地加强了感染防控措施有关。CRE定植转为血流感染的菌株主要以产金属酶NDM为主。因金属酶不能被阿维巴坦抑制,会造成头孢他啶阿维巴坦耐药而导致治疗失败。因此在经验性抗感染治疗中,需重视酶型的检测。

本研究中发生定植转血流感染的患者均处于粒细胞缺乏期,同时伴较高比例腹泻、碳青霉烯类药物使用史、粪便潜血阳性、肛周感染(包括溃疡、肛裂、肛瘘等)和腹痛等特征。提示这些临床情况可能是发生定植转血流感染的高危因素,对于出现这些情况的患者更应提高警惕,重视CRE的筛查和防控。

本研究显示对allo-HSCT患者常规进行CRE筛查,可降低CRE感染的发生。因此,建议接受allo-HSCT治疗的患者应定期进行CRE筛查,并对阳性患者实施感染防控措施,以减少CRE血流感染的发生率。

参考文献

[1] 中国细菌耐药检测网. 458271株临床分离菌株主要菌种分布[EB/OL]. [2025-4-4]. www.chinets.com/.

[2] Girmenia C, Rossolini G M, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50: 282-288.

- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 2023, M100-S33.
- [4] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第二版)[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 463-474.
- [5] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.
- [6] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)感染的诊治与防控中国专家共识(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(11): 881-889.
- [7] 孟涵, 王启, 梁馨月, 等. 肠道定植碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌的发生率及其发生血流感染的危险因素研究[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(6): 589-596.
- [8] 徐春晖, 宿扬, 吕燕霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(12): 1021-1025.
- [9] 徐春晖, 朱国庆, 林青松, 等. 2014-2018年成人血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性单中心结果分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 643-648.
- [10] Jia Yan, Li Yun, Liu Yi, et al. Epidemiology, antimicrobial resistance, and mortality risk factors of carbapenem resistant gram-negative bacteria in hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1098856.
- [11] Han Renru, Shi Qingyu, Wu Shi, et al. Enterobacteriaceae Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) Among Carbapenem-Resistant Isolated From Adult and Children Patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 314.
- [12] Wang Qi, Wang Xiaojuan, Wang Juan, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67: S196-S205.

(上接第 963 页)

- [11] Urai H, Azegami T, Komatsu M, et al. Ghrelin Promotes Lipid Uptake into White Adipose Tissue via Endothelial Growth Hormone Secretagogue-Receptor in Mice[J]. Nutrients, 2024, 17(1): 146.
- [12] Woliński J, Szczurek P, Pierzynowska K, et al. Influence of obestatin on the histological development of the small intestine in piglets during the first week of postnatal life[J]. Animal, 2020, 14(10):2129-2137.
- [13] Zhu D, Dai H, Zhu H, et al. Identification of frequent acute exacerbations phenotype in COPD patients based on imaging and clinical characteristics [J]. Res Med, 2023, 209: 107150.
- [14] Dang X, Kang Y, Wang X, et al. Frequent exacerbators of chronic obstructive pulmonary disease have distinguishable sputum microbiome signatures during clinical stability [J]. Front Microb, 2022, 13: 1037037.

(上接第 967 页)

- [12] 邓亚开, 陈伟南. 胫腓骨开放性骨折后感染患者降钙素原与 C 反应蛋白水平变化及其诊断意义[J]. 中华全科医学, 2020, 18(10):1663-1666.
- [13] Ahmed SK, Shahzad MG, Iftikhar S. Diagnostic accuracy of C-reactive protein to rule out infectious complications following hip fracture surgery[J]. Pak J Med Sci, 2022,38(6):1514-1519.
- [14] 崔凯, 曾政, 梁定川, 等. 血清淀粉样蛋白 A、 β -防御素-3 水平检测在四肢开放性骨折术后切口感染中价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(3):374-377.
- [15] Chen J, Huang J, Wang T, et al. Analysis of the relationship between serum amyloid protein A, procalcitonin, C-reactive protein, and peripherally inserted central catheter infection in patients with malignant tumor[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5):5359-5365.
- [16] 张伟学, 王猛, 姜良德, 等. IGF-1、 β -CTX 与胫骨平台骨折术后感染及骨痂 X 线评分的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(9):1708-1712.
- [17] Wang B, Zhang J, Han W, et al. Incidence and Risk Factors of Infection After Fracture Fixation: A Multicenter Cohort Study[J]. Orthop Surg, 2025, 17(1):151-162.

(上接第 971 页)

- [9] 王哲, 王小清, 李峰. 视觉预适应对学龄前儿童眼科手术麻醉苏醒期躁动的干预效果研究[J]. 中国实用护理杂志, 2022, 38(24): 1854-1859.
- [10] 吴林林, 姚静, 姚晓波, 等. 抑郁症患者睡眠障碍与睡眠信念和态度关系及影响因素[J]. 华南预防医学, 2020, 46(3): 231-234.
- [11] 郝杰, 郝玉明. 新年新思考: 关注高血压患者的睡眠管理[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(2): 107-108.
- [12] Huang L, Wang L, Peng W, et al. A Comparison of Dexmedetomidine and Propofol on Emergence Delirium in Children Undergoing Cleft Palate Surgery With Sevoflurane-Based Anesthesia[J]. J Craniofac Surg, 2022, 33(2): 650-653.
- [13] Ghaemi KJ, Michal M. The fear-defense system, emotions, and oxidative stress[J]. Redox Biol, 2020, 37(10): 101588.
- [14] 董佳裕, 刘鑫, 苏真真, 等. 金振口服液治疗支气管哮喘的药效作用和分子机制[J]. 药物评价研究, 2024, 47(7): 1486-1501.
- [15] So SW, Fleming KM, Duffy CM, et al. Microglial FABP4-UCP2 Axis Modulates Neuroinflammation and Cognitive Decline in Obese Mice[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4354.

多模态磁共振成像技术在垂体瘤诊治中的研究进展

许佳宸 王慧博* 陈正新 孟明辉

[摘要] 垂体瘤为临床常见脑肿瘤类型,因出血和坏死倾向高,且易频繁侵犯邻近结构,常导致患者出现预后不良或罕见转移病灶。早期的明确诊断,对垂体瘤治疗方案制定以及患者预后改善均具备重要临床意义。随影像学诊断技术不断发展,磁共振成像(MRI)技术已在垂体病变中得到广泛应用。MRI相关新技术的出现以及序列间的组合应用,也为垂体瘤临床诊断与防治提供了新的思路。基于此,本文特围绕当前多模态磁共振成像主要技术类型及在垂体瘤诊治中的应用价值进行综述,以期完善垂体瘤临床诊疗策略,为患者病情评估、治疗方式选择以及随访提供有效参考。

[关键词] 多模态磁共振成像技术;垂体瘤;研究进展;颅内肿瘤

Research progress of multimodal magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment of pituitary tumors

XU Jiachen, WANG Huibo*, CHEN Zhengxin, MENG Minghui

(Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210029)

[ABSTRACT] A pituitary tumor is a common type of brain tumor that is prone to hemorrhaging, necrosis, and often invades adjacent structures, leading to a poor prognosis and rare metastasis. Early diagnosis is crucial for effective treatment and improving the prognosis. With advancements in imaging technology, MRI has become a widely used tool for diagnosing pituitary lesions. The combination of new technologies and sequences offers new possibilities for diagnosing and treating pituitary tumors. This article provides a review of multimodal MRI technology and its applications in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. The goal is to enhance clinical diagnosis and treatment strategies and offer guidance for disease evaluation, treatment selection, and follow-up.

[KEY WORDS] Multimodal magnetic resonance imaging; Pituitary tumor; Research progress; Intracranial tumor

垂体瘤为鞍区常见肿瘤,其发病率仅次于胶质瘤和脑膜瘤^[1]。垂体瘤通常起源于腺垂体、神经垂体以及胚胎期颅咽管囊残余鳞状上皮细胞;根据病灶大小分型,可分为微腺瘤、大腺瘤以及巨腺瘤等^[2]。临床上,多数垂体瘤患者通常表现为良性。但不同于其他良性肿瘤的是,垂体瘤还表现高出血和坏死倾向以及易频繁侵犯邻近结构等特征,这常导致患者出现预后不良或罕见转移病灶。随影像学诊断技术不断发展,磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)技术已在垂体病变中得到广泛应用。MRI因其卓越的软组织对比度而被认

为是评估垂体瘤等鞍区肿瘤疾病的首选成像方式。其较高的成像质量为垂体瘤的临床诊断和治疗计划制定提供了有效指导^[3]。但常规的MRI仅能显示与垂体腺瘤浸润海绵窦的相关解剖特征组合,而并未能提供与垂体瘤细胞增殖潜力相关的有效信息,且对部分图像类似的亚型肿瘤难以精确诊断。而随着MRI相关新技术出现以及序列间的组合应用,多模态MRI技术为垂体瘤临床诊断与防治提供了新的思路。基于此,本文就多模态MRI技术在垂体瘤诊治中的研究进展予以综述,旨在深入了解垂体瘤病理机制及发展诊疗策略。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82273164)

作者单位:南京医科大学第一附属医院神经外科,江苏,南京210029

*通信作者:王慧博, E-mail:hbwang@njmu.edu.cn

1 典型MRI序列及其在垂体瘤诊治中的应用价值

1.1 典型MRI序列

冠状位、矢状位的T1加权成像(T1 Weighted Imaging, T1WI)以及T2加权成像(T2 Weighted Imaging, T2WI)均是典型的MRI扫描序列。其中, T1WI主要展示了组织的纵向弛豫时间,即有效反映质子在磁场中从激发状态恢复到平衡状态的所需时间。在T1加权图像中,脂肪组织信号较强,显示为高信号;而水和液体信号较弱,显示为低信号。T1WI常用于显示解剖结构,尤其是脑灰白质的对比和内脏器官的细节。T2WI的原理则主要基于组织中水分子的横向弛豫时间差异,其主要反映质子在磁场中横向磁化矢量的衰减时间。与T1WI不同,水和液体等在T2加权图像中信号较强;而脂肪组织信号较弱。故T2WI更适用于检测水肿、炎症、肿瘤等含有丰富水分的病变区域。

在MRI检查中,正常垂体展现出其特有的影像学特征。T1WI序列显示,正常垂体通常呈现中等信号强度,与大脑灰质信号相似,形态规整,边缘清晰,高度一般介于5至8毫米之间。T2WI序列中,正常垂体则呈现低信号或等信号强度,与邻近的脑白质形成显著对比。此外,在T1WI序列中,垂体后叶常见到一高信号亮点,即垂体后叶高信号,这归因于垂体后叶储存的抗利尿激素,是垂体正常结构的一个显著标志^[4]。综上,正常垂体的MRI表现向临床提供了关键的解剖学参考信息,同时为垂体瘤的早期发现与诊断提供了坚实的基础。

1.2 典型MRI序列在垂体瘤诊治中的应用价值

在垂体瘤的术前评估、病情诊断以及治疗方案选择等方面,不同典型MRI序列的成像均有其独特的临床价值。在垂体瘤的影像学及临床研究领域,对大腺瘤与微腺瘤进行区分对于治疗策略的制定具有至关重要的意义。大腺瘤在T1WI序列中常呈现为低信号或等信号强度,与正常垂体相比,其形态不规则,边缘模糊,且可能向周围组织侵犯。在T2WI序列中,大腺瘤可能呈现高信号强度,这通常是由于肿瘤内部出血、囊变或坏死所导致。此外,大腺瘤还可能压迫周围的脑组织,导致视交叉上移、脑室受压等临床表现。微腺瘤体积较小,在MRI检查中的表现则相对隐匿。在T1WI序列中,微腺瘤可能呈现为低信号或等信号强度的小结节,其边界通常较为清

晰,但由于体积小,可能不易察觉。在T2WI序列中,微腺瘤的信号强度可能略有增高,但同样由于体积限制,其表现可能并不明显。此外,微腺瘤还可能引起垂体柄的偏移或垂体高度的增加等间接征象,这些都可以作为诊断微腺瘤的线索。微腺瘤的临床表现多样,可能包括头痛、视力下降、性功能障碍等,这些症状通常与垂体瘤分泌的激素类型及其引起的内分泌功能亢进或减退有关。这些影像学特征为垂体瘤的早期发现与诊断提供了重要的线索。同时,结合患者的临床表现和内分泌功能检查结果,可以进一步提高垂体瘤的诊断准确性,为制定合理的治疗方案提供有力的依据。

2 MRI新技术

2.1 弥散加权成像及其在垂体瘤诊治中的应用价值

2.1.1 弥散加权成像

与常规MRI不同,弥散加权成像(Diffusion Weighted Imaging, DWI)的作用原理主要基于水分子的弥散运动。通过在磁共振扫描序列中加入灵敏度较高的梯度脉冲, DWI能区分不同方向上的水分子扩散,并有效反映组织中的水分子弥散运动情况。DWI序列扫描主要产生两种图像: DWI图和表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)图。其中, DWI图像主要用于评估组织内的微观水扩散情况;而ADC图则通常表示每个体素的平均扩散水平。

2.1.2 DWI在垂体瘤诊治中的应用价值

基于DWI、ADC图像的术前综合评估对垂体大腺瘤患者手术策略的选择至关重要。初步证据表明^[5], DWI/ADC可对垂体大腺瘤的一致性进行无创评估,而仅通过常规MRI检测则无法得到准确、可靠的信息。此外,常规MRI仅能显示与垂体腺瘤浸润海绵窦的相关解剖特征组合,而并未能提供与垂体瘤细胞增殖潜力相关的有效信息。而DWI技术则能比传统序列更准确地定义肿瘤细胞、组织的结构和行为特点^[6]。ADC值被认为与肿瘤侵袭性有关,且研究表明, ADC与Ki-67表达指数呈负相关性^[7]。Ki-67是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂家族主要成员,主要在有丝分裂期高度表达,临床常作为评估细胞增殖活性的重要标志物。故垂体患者术前的ADC值监测可实现对垂体瘤侵袭潜能的无创性预测,并为外科医生手术规划及患者预后评估提供有效指导。

2.2 灌注加权成像及其在垂体瘤诊治中的应用价值

2.2.1 灌注加权成像(PWI)

灌注加权成像(Perfusion Weighted Imaging, PWI)是用于颅内疾病诊断的高级MRI技术,能在毛细血管水平对脑部血流动力学进行成像和评估。根据是否使用对比剂,PWI分为两种技术:动态磁敏感对比增强(Dynamic susceptibility weighted, DSC)以及动脉自旋标记(Arterial spin-labeled, ASL)。DSC通过注射对比剂快速成像,反映组织血流灌注信息,帮助判断组织缺血或缺氧。ASL使用动脉血中的氢质子作为示踪剂,无需对比剂,适合无法配合的病人或儿童。

2.2.2 PWI在垂体瘤诊治中的应用价值

垂体神经内分泌肿瘤和脑膜瘤在常规MRI影像上可能呈现相似的外观,这给鉴别诊断带来了极大的挑战性。PWI等高级序列能指导临床医师获取更多肿瘤相关信息,从而提高疾病诊断的准确性。Korbecki等^[8]研究分析对比了24例脑部和垂体MRI检查以及DSC序列,结果显示,在DSC-PWI检测中,rCBV值可作为区分无功能/激素分泌垂体腺瘤与脑膜瘤(最佳截断值分别为3.45、3.54)的有效评估指标,且具备较高敏感性和特异性(第一、二截断点为65%和88%以及88%和82%)。提示DSC检测为位于鞍区和鞍旁区域的病变的常规MRI检查提供了重要的附加价值,可有效区分常规MR检查中区分模棱两可的PitNET和脑膜瘤诊断影像。但DSC也存在,易受磁敏感伪影干扰、不利于较小体积肿瘤的评价等不足,而在临床应用中受限。

与DSC不同,ASL因无需注入外源性对比剂等优势,有效减轻了肝脏代谢负担,降低了肾源性系统纤维化等相关并发症发生风险。同时,在垂体腺瘤中,ASL可有效预测和提供肿瘤内血管密度信息,预测术中出血情况,并指导医师手术方案选择及针对性制定围术期干预措施^[9]。既往研究也表明^[10],肿瘤血液灌注与术中出血之间存在显著相关性。当然这些结论仍需在未来临床实践中进一步证实。目前,PWI检测技术在垂体瘤特异性研究以及诊治方面的临床应用仍相对局限,其在PA评估中的真正效用仍有待未来进一步研究和补充。

2.3 动态增强磁共振成像及其在垂体瘤诊治中的应用价值

2.3.1 动态增强磁共振成像

动态增强磁共振成像(Dynamic enhanced mag-

netic resonance Imaging, DCE-MRI)技术通过观察对比剂在组织中的分布和信号强度变化来评估血管和组织灌注情况。它依赖于信号强度变化与时间的关系,并通过时间-信号强度曲线计算血流动力学参数。DCE-MRI比传统MRI提供更多病变结构和功能信息,具有更高的稳定性和可重复性,能显著提高垂体腺瘤的诊断准确性。

垂体瘤在DCE-MRI上的典型增强表现通常呈现为早期明显强化,随后逐渐减弱。这种强化模式反映了垂体瘤的血供特点,即肿瘤血管丰富,血流速度快。在DCE-MRI图像上,垂体瘤的边缘通常较为清晰,与周围正常垂体组织形成鲜明对比。此外,部分垂体瘤还可能表现出不均匀强化,这可能与肿瘤内部的血管分布不均或坏死、囊变等因素有关。通过观察DCE-MRI上的垂体瘤增强表现,医生可以更加准确地判断肿瘤的大小、形态、位置以及与周围组织的毗邻关系,为制定治疗方案提供重要参考。

2.3.2 DCE在垂体瘤诊治中的应用价值

DCE技术对微腺瘤的诊断至关重要,能揭示常规扫描无法显示的肿瘤垂体微腺瘤^[11]。由于正常垂体组织无血脑屏障,强化明显,而微腺瘤强化延迟。因此,在对比剂注入后的30至90秒和1至3分钟内扫描,是发现微腺瘤的最佳时机。Zhai等^[12]研究指出,DCE的Ktrans和Kep参数有助于检测和鉴定微腺瘤亚型,其中Ktrans更能反映血液灌注变化。此外,DCE在评估垂体大腺瘤的血管异质性和侵袭性方面同样重要,研究发现Ktrans的灰度级不均匀性、Ve的体素值总和及Kep的游程不均匀性是诊断垂体大腺瘤的关键特征,且与侵袭性潜能正相关,为侵袭性垂体大腺瘤的评估提供了新的无创预测方法。

3 基于MRI的人工智能技术

3.1 影像组学的发展及应用

机器学习、影像组学等本质上属于人工智能(Artificial Intelligence, AI)领域中的分支学科,这些技术对于提升疾病诊断的精确度、预测肿瘤的生物特性、评估治疗效果以及预测预后均具有显著的辅助作用。

近年来,随大数据及机器学习技术的高速发展,影像组学作为一种新兴的研究手段,在医学影像学领域获得了广泛的应用。通过构建复杂的算

法模型,影像组学能对垂体瘤的影像学图像进行深入细致分析,并进而识别出肿瘤在形态、纹理、密度等方面的细微差异;而这些差异通常反映了肿瘤的生物学特性,并可为临床医师提供更精确的诊断依据^[13]。

3.2 人工智能技术在肿瘤领域的发展情况

目前,AI技术已在脑肿瘤的检测、分类、诊断以及侵袭力评估等方面均展现出相当的高准确性。通过分析复杂的数据集,AI可识别特定模式并生成有助于癌症诊断、个性化治疗计划和药物研发的见解。同时,还有助于提高诊断准确性,并预测临床治疗反应和监测治疗结果。此外,AI还通过识别生物标志物、揭示分子机制和发现新的关系来支持癌症研究。

3.3 基于MRI的人工智能技术在垂体瘤诊治中的应用价值

基于MRI的AI技术在预测垂体瘤质地、Ki-67增殖活性和侵袭力,复发风险以及早期术后结果方面发挥着重要价值。Li等^[14]研究基于MRI建立了无创方式术前预测Ki-67标记指数状态的深度学习模型,并证实了该模型作为垂体腺瘤术前Ki-67状态预测中的良好应用价值,并为临床医生做出更好垂体腺瘤治疗决策,提供了一种新的辅助诊断工具。预后评估方面,Shen等^[15]构建了放射组学-临床模型,以预测术切除后无功能垂体大腺瘤的亚群可能表现出的早期进展或复发情况。该研究结果显示,该模型在初步研究对垂体大腺瘤复发的预测准确率高达82%,AUC值为0.78,提示术前MRI的放射组学分析可为垂体大腺瘤的治疗及预后计划提供有价值的参考信息。

目前,AI技术已在垂体瘤放射学领域取得显著成果。但其所面临的临床代表性训练数据收集不充足、医学影像数据标准化程度欠缺以及模型泛化能力等问题,也使其发展充满诸多挑战。

4 总结

随着医疗、影像以及计算机技术的不断发展和进步,多模态MRI在在垂体瘤研究中应用前景将更加广阔。

参考文献

[1] 严永锋,徐源佑,王军,等. 1972-2016年江苏省启东市脑肿瘤患者生存率趋势分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(8): 960-964.

[2] 周相军,朱娜娜,李浩. 垂体瘤患者血清IGF-1、IGFBP-3水平表达及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 280-283.

[3] Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 1003-1037.

[4] He L, Yu T, Du Y, et al. Transcranial Sonography in the Diagnosis of Pituitary Tumor - A Direct Comparison With MRI[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 778839.

[5] Alimohamadi M, Sanjari R, Shirani M, et al. Initial Experience with Diffusion-weighted Imaging to Predict the Tumor Consistency and Surgical Success in Solid Growth Hormone Producing Pituitary Macroadenomas[J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(3): 698-701.

[6] Conficoni A, Feraco P, Mazzatenta D, et al. Biomarkers of pituitary macroadenomas aggressive behaviour: a conventional MRI and DWI 3T study[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1113): 20200321.

[7] Tsai YT, Ko CC, Kuo YT, et al. Preoperative Apparent Diffusion Coefficient Values for Differentiation between Low and High Grade Meningiomas: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(3): 630.

[8] Korbecki A, Machaj W, Korbecka J, et al. Evaluation of the Value of Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Differential Diagnosis of Sellar and Parasellar Tumors[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2957.

[9] Aoki T, Furuno Y, Fuji K, et al. Successful endonasal transphenoidal surgery to treat acute internal carotid artery occlusion caused by pituitary apoplexy: Usefulness of arterial spin labeling imaging for emergency decision[J]. *Surg Neurol Int*, 2024, 15: 176.

[10] Gadelha MR, Barbosa MA, Lamback EB, et al. Pituitary MRI Standard and Advanced Sequences: Role in the Diagnosis and Characterization of Pituitary Adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1431-1440.

[11] Gruppetta M. A current perspective of pituitary adenoma MRI characteristics: a review[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2022, 17(6): 499-511.

[12] Zhai J, Zheng W, Zhang Q, et al. Pharmacokinetic analysis for the differentiation of pituitary microadenoma subtypes through dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5): 4237-4244.

[13] Kim M, Kim HS, Kim HJ, et al. Thin-Slice Pituitary MRI with Deep Learning-based Reconstruction: Diagnostic Performance in a Postoperative Setting[J]. *Radiology*, 2021, 298(1): 114-122.

[14] Li BY, Sun GC, Chen SB, et al. Deep Learning model-based approach for preoperative prediction of Ki67 labeling index status in a noninvasive way using magnetic resonance images: A single-center study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 219: 107301.

[15] Shen C, Liu X, Jin J, et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging-Based Radiomics and Clinical Predictive Model for the Regrowth of Postoperative Residual Tumor in Non-Functioning Pituitary Neuroendocrine Tumor[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(9): 1525.

杂志简介：

《分子诊断与治疗杂志》于2009年5月创刊，是由中山大学主管，《中国家庭医生》杂志社有限公司主办，广州达安基因股份有限公司承办的面向国内外公开发行的分子医学权威性刊物，也是我国第一份以分子诊断与治疗学科为主要内容的分子医学专业学术期刊。本刊以传播分子医学理念、报道分子医学前沿、倡导分子医学创新、促进分子医学进步为办刊宗旨。主要刊登我国医学分子诊断和分子治疗相关领域中的基础理论研究、临床实践和技术方法的最新研究成果以及国内分子医学新技术、新理论和新进展等方面的文章。目前有编委及审稿专家80余人。在编委会和审稿专家及编辑部的共同努力下，于2016年被收录为“中国科技核心期刊”（中国科技论文统计源期刊）。

目前有“述评”、“论著”、“综述”、“前沿进展”、“专家笔谈”、“讲座”、“动态”和“专栏”等栏目。涵盖基因诊断、免疫诊断、核酸分子诊断、蛋白分子诊断、信号分子诊断、分子影像诊断、诊断仪器应用、基因治疗、核酸分子治疗、蛋白分子治疗等内容。

