



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

分子诊断与治疗杂志

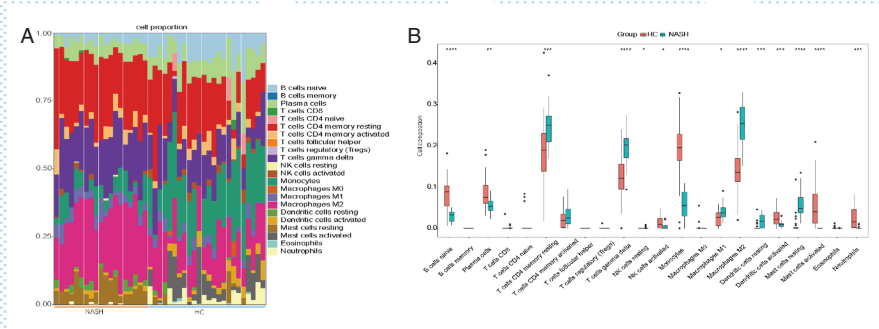
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025年6月 第17卷 第6期 总第130期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 6 June 2025



注:A. 不同样本中22种免疫细胞浸润程度; B. 免疫细胞浸润小提琴图。

图(997) 免疫细胞浸润分析

中山大学 主管

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

ISSN 1674-6929





中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL

FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

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6月 第17卷 第6期 总第130期 Monthly Volume 17 Number 6 June 2025

主管	中山大学
主办	《中国家庭医生》杂志社有限公司
总编辑	张翼鹏
顾问	申子瑜
主编	李明
编辑部主任	刘悦
编辑部	《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑	李晓兰 李彩珍 莫源浩 凌茜雯 麦蔚
出版	《中国家庭医生》杂志社有限公司
地址	广州市天河区天河北路179号祥龙大厦11楼(510620)
电话	(020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱	jmdt@vip.163.com
刊号	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
邮发代号	46-283
发行单位	广东省报刊发行局
发行范围	国内外公开发行
广告发布登记通知书	440100190057
印刷	天意有福科技股份有限公司
出版日期	2025年6月18日
定价	RMB 15.00元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao LING Qianwen MAI Wei</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2025.6.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2025年6月 第17卷 第6期

目次

述评

基因动态突变的检测进展 吴敬文 汪洋 高飞 等(981)

论著

DMD基因新发突变型杜氏肌营养不良症家系研究 戴翔 胡晞江 蔡文倩 等(984)

鹅胆子油乳注射液对老年肺癌放疗患者细胞免疫的影响 侯盼飞 潘艳 郁汉旭 等(988)

外周血 *lncRNA CASC2*、*LRG1*、*penKid* 对脓毒症患者并发急性肾损伤的预测价值
..... 王涛丽 裴红红 白郑海(991)

基于生物信息学探索非酒精性脂肪性肝炎中关键免疫相关基因及免疫细胞浸润分析
..... 王慧 李文涛 刘海颖 等(995)

2023年秋冬季乌鲁木齐市某院流感患者临床特征及危险因素分析 查贺飞 史茜 蔺豪杰 等(999)

急性ST段抬高型心肌梗死患者外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达与 GRACE 危险分层的关系
..... 袁百祥 徐晶晶 黄琨 等(1003)

血清 OPN、ACE2 水平与 NLR 值变化与寻常型银屑病病情进展的关系
..... 江万清 李立红 马军格 等(1007)

TSLP、*TlgE*、*Dectin-1* 联合检测对变应性真菌性鼻窦炎的诊断价值 李晶玉 杨栋 张邵婕(1010)

NSD2、*EZH2* 及 *LMTK3* 在前列腺癌组织中的表达及临床意义 何昆仑 李东 刁晓剑 等(1014)

儿童重症肺炎支原体肺炎 *HGF*、*NLR*、*TIPE2* 表达及意义 高龙飞 张景丽 吴晓杰 等(1017)

血清 *bFGF*、*D-D*、*SOD* 及 *ESM-1* 联合检测对断指再植术后血管危象的预测价值
..... 于晋辉 张士伟 马天宇(1021)

错配修复蛋白缺陷和 *POLE* 基因突变与子宫内膜癌临床病理特征的相关性
..... 陈秋燕 戴仕芬 陈启城(1025)

血清 *CA199*、*CA125*、*CEA*、*SII* 与肺鳞癌男性患者病情程度、紫杉类化疗疗效的关系
..... 徐礼鹏 张章 赵文英(1029)

血清 *MMP13*、*Runx2* 与踝关节骨折严重程度及预后功能的相关性 党丽君 闫荣亮 高岩 等(1033)

血清 *HSP90 α* 、*KIF18B*、*ULBP2* 与晚期胃癌患者含 *PTX* 方案化疗敏感性及其预后的关系
..... 宋立业 刘霞 孙国锋 等(1036)

晚发型子痫前期患者血清 *SF*、*IGF-1* 水平对胎盘早剥的预测效能 高佳丽 杨瑞冰 吴棣 等(1041)

西那卡塞联合不同透析液钙浓度对血液透析患者慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常的影响
..... 刘君 王超民 王赫男(1044)

奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗慢性荨麻疹的临床疗效及对血清免疫炎症指标的影响
..... 刘艳茹 张怡 丁杨峰 等(1048)

HIF-1 α /*NLRP3* 信号通路在右美托咪定减轻心肌缺血再灌注所致肝损伤中的作用
..... 戴晓雯 程虎 程道 等(1051)

TBIL、*GGT* 及 *ALP* 在肝癌患者 *TACE* 术后生存预后评估中的作用 苏爽 李婷婷 宋杨 等(1055)

超声造影 *TIC* 定量参数与乳腺癌 *HER-2*、*Ki-67* 表达状态的关系 张宇 杨乐 徐鑫(1058)

妊娠晚期羊水过少与孕妇血清 *Hcy*、*Cys-C*、 β -*HCG*/*PIGF* 的相关性 于进 闫丹 叶琪 等(1062)

ALP、GGT及血尿酸水平与老年骨质疏松性骨折风险的相关性研究	陈宗胜 张横滔 储梦蕾 等(1065)
SNSCC患者SCCA1、MCM7、c-erbB-2表达对疾病进展及复发的预测价值	任丽艳 韩丽 张长魁 等(1069)
Maresin-1在腹膜透析相关性腹膜炎风险评估中的应用价值研究	王蕾 曹励欧 毛艳玲 等(1073)
艾司氯胺酮联合舒芬太尼+昂丹司琼全身麻醉对结直肠癌根治术患者镇痛效果、应激指标及术后恢复的影响	孙琳 李岳浩 张静 等(1077)
血清IP-10、CXCR3水平与糖尿病视网膜病变患者激光治疗转归的关系	陈乾 付燕 王丽英 等(1081)
多举措联合醒脾养儿颗粒治疗小儿腹泻的临床研究	李雯 张华 陈曼(1084)
肺炎支原体肺炎患者血清PLR、NLR变化与血清MP-IgM抗体滴度的相关性及其临床意义	周红 巫瑞 王丽 等(1088)
痛风性膝关节炎的MRI影像学特征及其与SUA、IL-1 β 、IL-6、ESR水平的关系	姜福民 张秀英 付庆鹏 等(1091)
超声RI、纵横比联合血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab对C-TIRADS4类甲状腺结节的诊断价值	胡媛君 周晓玉 阮雅婷 等(1095)
不同起始剂量利奈唑胺对复治耐多药肺结核患者影像学疗效及对血清CRP、IL-23水平的影响	张鸣凤 侯莉莉 党萍 等(1099)
8例胃底腺型腺癌的临床病理分析并文献复习	王浩骅 刘士岳 雷梓 等(1102)
输尿管结石术后尿源性脓毒症患者外周血IL-17A、PAR和SII表达及其预测价值	陈嘉敏 徐江浩 王云炎(1106)
成年女性血清IL-6、FGF-23水平对压力性尿失禁的预测价值	张春艳 郝永红 刘亚丽 等(1109)
ROSE联合NGS技术在重症肺炎病原学诊断及治疗中的应用效果	刘亚萌 李冠英 刘翠 等(1113)
LC+LCBDE+PDC治疗CCWC的疗效及对胆汁代谢、应激反应和胃肠功能的影响	谭辉 邹军 张品 等(1117)
JAK抑制剂托法替布对膝关节关节炎兔的干预作用及其机制	夏浩 陈利锋 张钰景(1121)
双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合四联疗法对Hp相关性胃炎患者血清PG I、TGF- β 1水平的影响	潘越 张文礼 郑杨(1125)
外周血PA/PCT、SAA对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染患者预后的预测价值	马景 卫雷 张艳敏 等(1129)
司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片治疗中重度银屑病对CCL20、IL-23、IL-17的影响及预后随访	黄俊会 刘乐 耿春杰 等(1132)
血清A β 1-42、Tau水平对老年髋关节置换术患者术后谵妄的预测价值	何伟东 刘鑫 康雄 等(1136)
尿毒症维持性血液透析患者血清NGAL、CRP、SAA水平与导管相关性感染的关联性	毕朝煜 贺丹玥 高燕 等(1139)
CCL2、IGF-1、CX3CR1与漏斗胸NUSS术后慢性疼痛的相关性	杨帆 赵令 岳芳 等(1143)
慢性肾衰竭患者血清Klotho、TN-C、miR-30a与肾间质纤维化的关系	刘惠敏 马少林 管肖依 等(1146)
贝伐单抗辅助三维适形放疗前后老年宫颈癌患者DCE-MRI定量参数、ADC值变化及其与疗效的关系	王俊巧 祁小丽 周琴 等(1150)
子宫内异位症患者血清Linc00261、miR-139-3p对术后复发的预测价值	李雪 李强(1154)
急性冠脉综合征患者血浆高密度脂蛋白亚组分分布水平与CETP TaqIB基因多态性的关系	钟均华 林秋伟 朱秀龙(1158)
PAR、FAR及SIRI与糖尿病足溃疡患者病情严重程度和预后的关系	李文鹏 肖涌 张海强(1162)
一种高灵敏度、高特异性的猴痘病毒TaqMan实时PCR检测方法的开发与临床验证	杨勇 杨柳青 薛哲强 等(1166)

综 述

硫化氢在卵巢癌发生发展中的作用及机制研究	杨文静 单海燕(1169)
钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的研究进展	周小萌 田源 朱通建(1173)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 6 June 2025

CONTENTS

COMMENTS

Advances in the detection of dynamic gene mutations

WU Jingwen, WANG Yang, GAO Fei, HUANG Jie, CHEN Yu (981)

ORIGINAL ARTICLES

Study on a pedigree of Duchenne muscular dystrophy with de novo mutation of *DMD* gene

DAI Xiang, HU Xijiang, CAI Wenqian, XIONG Qian (984)

Effect of brucea javanica oil injection on cellular immunity in elderly patients with lung cancer treated by radiotherapy

HOU Panfei, PAN Yan, YU Hanxu, LIU Junxiang, ZHU Lijiang (988)

Prognostic value of peripheral blood *lncRNA CASC2*, *LRG1* and *penKid* in patients with sepsis complicated with acute kidney injury

WANG Taoli, PEI Honghong, BAI Zhenghai (991)

Identification of key immune-related genes and immune cells infiltration in nonalcoholic steatohepatitis based on bioinformatics analysis

WANG Hui, LI Wentao, LIU Haiying, WANG Yajie (995)

Analysis of clinical characteristics and risk factors of influenza patients in a hospital in Urumqi during the autumn and winter of 2023

ZHA Hefei, SHI Qian, LIN Haojie, ZHANG Xin (999)

Relationship between peripheral blood *circRNA cSMARCA5*, *lncRNA MIAT* and risk stratification of GRACE in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

YUAN Baixiang, XU Jingjing, HUANG Kun, ZHAN Yang, HAN Quanle (1003)

Relationship between the changes in serum OPN, ACE2 levels and NLR values and the progression of psoriasis vulgaris

JIANG Wanqing, LI Lihong, MA Junge, WANG Chang, DU Juan, NIU Runtong (1007)

Diagnostic value of *TSLP*, *TlgE* and *Dectin-1* combined test in allergic fungal sinusitis

LI Jingyu, YANG Dong, ZHANG Shaojie (1010)

Expression of *NSD2*, *EZH2* and *LMTK3* in prostate cancer tissues and its clinical significance

HE Kunlun, LI Dong, DIAO Xiaojian, WANG Song, YU Qian (1014)

Expression and significance of *HGF*, *NLR*, and *TIPE2* in children with severe *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

GAO Longfei, ZHANG Jingli, WU Xiaojie, WU Huifang, KANG Juncong, DUAN Chenchu, ZHANG Yingqian (1017)

Predictive value of the combination of serum *bFGF*, *D-D*, *SOD* and *ESM-1* for vascular crisis after replantation of severed fingers

YU Jinhui, ZHANG Shiwei, MA Tianyu (1021)

Correlation between mismatch repair protein deficiency and *POLE* gene mutation and clinicopathological features of endometrial cancer

CHEN Qiuyan, DAI Shifen, CHEN Qicheng (1025)

Relationship between serum *CA199*, *CA125*, *CEA* and *SII* with the severity of disease and efficacy of paclitaxel-based chemotherapy in male patients with lung cancer squamous carcinoma

XU Lipeng, ZHANG Zhang, ZHAO Wenying (1029)

Correlation of serum *MMP13* and *Runx2* with severity and prognostic function in patients with ankle fracture

DANG Lijun, YAN Rongliang, GAO Yan, CHEN Jianghua (1033)

Relationship between serum <i>HSP90</i> α , <i>KIF18B</i> , <i>ULBP2</i> and chemotherapy sensitivity and prognosis in patients with advanced gastric cancer <i>SONG Liye, LIU Xia, SUN Guofeng, ZHENG Chunhua, LIANG Hua</i>	(1036)
Predictive efficacy of serum SF and IGF-1 levels for placental abruption in cases with late-onset preeclampsia <i>GAO Jiali, YANG Ruibing, WU Di, GAO Yan, FAN Xiumei</i>	(1041)
Effects of cinacalcet combined with different dialysate calcium concentrations on chronic kidney disease-abnormal mineral bone metabolism in hemodialysis patients <i>LIU Jun, WANG Chaomin, WANG Henan</i>	(1044)
Clinical efficacy of omalizumab combined with ebastine tablets in the treatment of chronic urticaria and its influence on serum immunoinflammatory indicators <i>LIU Yanru, ZHANG Yi, DING Yangfeng, TAO Fangfang, CAO Xueping</i>	(1048)
The Role of HIF-1 α /NLRP3 Signaling Pathway in Dexmedetomidine-mediated Attenuation of Hepatic Injury Induced by Myocardial Ischemia-Reperfusion <i>DAI Xiaowen, CHENG Hu, CHENG Xiao, LI Xueyan, Yali·Yasen</i>	(1051)
The role of TBIL, GGT and ALP in the evaluation of survival and prognosis of patients with liver cancer after TACE <i>SU Shuang, LI Tingting, SONG Yang, ZHAO Hongyi, ZHANG Yu</i>	(1055)
Relationship between the quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound TIC and the expression of HER-2 and Ki-67 in breast cancer <i>ZHANG Yu, YANG Le, XU Xin</i>	(1058)
Correlation between oligohydramnios and serum Hcy, Cys-C, β -HCG/PIGF in late pregnancy <i>YU Jin, YAN Dan, YE Qi, WEI Zhanchao, LIU Yafei</i>	(1062)
Relationship between ALP, GGT and blood uric acid levels and the risk of osteoporotic fracture in elderly patients <i>CHEN Zongsheng, ZHANG Hengtao, CHU Menglei, LU Hua</i>	(1065)
The predictive value of SCCA1, MCM7 and c-erbB-2 expression in SNSCC patients for disease progression and recurrence <i>REN Liyan, HAN Li, ZHANG Changkui, LI Tongbin, LIANG Tao</i>	(1069)
Application value of maresin-1 in the risk assessment of peritoneal dialysis-associated peritonitis <i>WANG Lei, CAO Liou, MAO Yanlin, XU Weixin</i>	(1073)
Effects of esketamine combined with sufentanil+ondansetron general anesthesia on analgesia, stress indexes and postoperative recovery in patients with colorectal cancer undergoing radical surgery <i>SUN Lin, LI Yuejie, ZHANG Jing, AN Xiaona, JIA Rui</i>	(1077)
Relationship between serum levels of IP-10 and CXCR3 and outcomes of laser therapy in diabetic retinopathy <i>CHEN Qian, FU Yan, WANG Liying, ZHANG Yueling, LI Jie</i>	(1081)
Clinical study on multiple measures combined with Xingpi Yanger granules in the treatment of diarrhea in children <i>LI Yu, ZHANG Hua, CHEN Man</i>	(1084)
Correlation between changes in serum PLR and NLR and serum MP-IgM antibody titer in patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia and their clinical significance <i>ZHOU Hong, WU Rui, WANG Li, GAO Yazhou, LI Hong</i>	(1088)
A study of MRI imaging features of gouty knee osteoarthritis and their relationship with levels of SUA, IL-1 β , IL-6 and ESR <i>JIANG Fumin, ZHANG Xiuying, FU Qingpeng, DENG Xiaoqiang, YANG Youwei, JIN Mingshan</i>	(1091)
Diagnostic value of ultrasound RI, aspect ratio combined with serum TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab in C-TIRADS class 4 thyroid nodules <i>HU Yuanjun, ZHOU Xiaoyu, RUAN Yating, ZHANG Yu</i>	(1095)
Imaging efficacy of different starting doses of linezolid in retreated patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis and the impact on serum CRP and IL-23 levels <i>ZHANG Mingfeng, HOU Lili, DANG Ping, MA Qingyan, KANG Guannan, ZHANG Qinfeng</i>	(1099)
Clinicopathological analysis of 8 cases of gastric fundic gland-type adenocarcinoma and literature review <i>WANG Haohua, LIU Shiyue, LEI Zi, WANG Meilin, SU Guomiao</i>	(1102)
Expression of IL-17A, PAR and SII in peripheral blood of patients with urinary sepsis after ureteral calculi surgery and their predictive value <i>CHEN Jiamin, XU Jianghao, WANG Yunyan</i>	(1106)

The predictive value of serum IL-6 and FGF-23 levels in adult women for stress urinary incontinence <i>ZHANG Chunyan, HAO Yonghong, LIU Yali, LI Junliang, WU Xuan</i>	(1109)
Application effect of ROSE combined with NGS technology in the etiological diagnosis and treatment of severe pneumonia <i>LIU Yameng, LI Guanying, LIU Cui, ZHU Jinsong, ZHANG Shengli, LIANG Xijun</i>	(1113)
Efficacy of LC + LCBDE + PDC in the treatment of CCWC and its impact on bile metabolism, stress response and gastrointestinal function <i>TAN Hui, ZOU Jun, ZHANG Pin, JIANG Yiting, PENG Kaiyun, ZHOU Yule</i>	(1117)
Intervention effect and mechanism of <i>JAK</i> inhibitor tofacitinib on rabbits with knee osteoarthritis <i>XIA Hao, CHEN Lifeng, ZHANG Yujing</i>	(1121)
Effects of Bifidobacterium viable enteric-coated capsule combined with quadruple therapy on levels of serum PG-I and TGF- β 1 in patients with HP-associated gastritis <i>PAN Yue, ZHANG Wenli, ZHENG Yang</i>	(1125)
Prognostic value of peripheral blood PA/PCT and SAA in cases with carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> bloodstream infection <i>MA Jing, WEI Lei, ZHANG Yanmin, XU Nana, MA Sisi</i>	(1129)
Effect of secuchiumab combined with tripterygium glycoside tablets on CCL20, IL-23 and IL-17 in the treatment of moderate to severe psoriasis and follow-up of prognosis <i>HUANG Junhui, LIU Le, GENG Chunjie, GUAN Shuwen, LI Zenggang, NIU Runtong</i>	(1132)
Predictive value of serum A β 1-42 and Tau levels for postoperative delirium in elderly hip arthroplasty patients <i>HE Weidong, LIU Xin, KANGN Xiong, ZHOU Zhong, XIE Lin</i>	(1136)
Association between serum NGAL, CRP, SAA levels and catheter-associated infections in uremic maintenance hemodialysis patients <i>BI Chaoyu, HE Danyu, GAO Yan, ZHANG Haisong, FAN Xing</i>	(1139)
Correlation between serum CCL2, IGF-1, CX3CR1 and chronic pain after NUSS procedure in children with pectus excavatum <i>YANG Fan, ZHAO Ling, YUE Fang, DU Juan, JIA Zhenlei, CHEN Zhiguo</i>	(1143)
Relationship between serum Klotho, TN-C, <i>miR-30a</i> and renal interstitial fibrosis in patients with chronic renal failure <i>LIU Huimin, MA Shaolin, GUAN Xiaoyi, CUI Yuxiu</i>	(1146)
Changes of DCE-MRI quantitative parameters and ADC values in elderly patients with cervical cancer before and after bevacizumab-assisted three-dimensional conformal radiotherapy and their relationship with efficacy <i>WANG Junqiao, QI Xiaoli, ZHOU Qin, CAI Ruonan, ZHU Haipeng</i>	(1150)
The predictive value of serum <i>linc00261</i> and <i>miR-139-3p</i> for postoperative recurrence in patients with endometriosis <i>LI Xue, LI Qiang</i>	(1154)
Study of the relationship between plasma high-density lipoprotein subfraction distribution levels with CETP TaqIB gene polymorphisms in patients with acute coronary syndromes <i>ZHONG Junhua, LIN Qiuwei, ZHU Xiulong</i>	(1158)
The relationship between PAR, FAR and SIRI and the severity and prognosis of foot ulcer in patients with diabetes <i>LI Wenpeng, XIAO Yong, ZHANG Haiqiang</i>	(1162)
Development and clinical evaluation of a highly sensitive and specific TaqMan real-time PCR assay for monkeypox virus detection <i>YANG Yong, YANG Liuqing, XUE Zheqiang, HUANG Junju, PENG Hailong, TAN Jinlin, WU Yuying, ZHANG Jia, HE Lirong, WANG Fuxiang, XIE Long</i>	(1166)

REVIEWS

Study on the role and mechanism of hydrogen sulfide in the development of ovarian cancer <i>YANG Wenjing, SHAN Haiyan</i>	(1169)
Research Progress on Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease <i>ZHOU Xiaomeng, TIAN Yuan, ZHU Tongjian</i>	(1173)

基因动态突变的检测进展

吴敬文^{1,2} 汪洋¹ 高飞¹ 黄杰^{1*} 陈宇^{2*}

[摘要] 短串联重复序列(STRs)是广泛存在于人类基因组中的一类由1~6 bp 碱基串联组成的重复DNA元件,容易发生扩展或收缩,即动态突变。STRs超过阈值的扩展是多种神经和神经肌肉遗传性疾病的致病基础,例如脆性X综合征(FXS)致病基因*FMR1*的5'UTR内的(CGG)_n致病性扩展。不同长度的重复扩展会伴随着不同的遗传风险,重复数检测的可靠性影响疾病的诊断和预防。动态突变检测有多种技术,如基于PCR和Southern blot分析;与毛细管电泳联用的三重引物PCR技术;长片段PCR(LR-PCR)与短读长测序技术联用的方法;光学基因组图谱(OGM)成像的方法;以及LR-PCR与长读长测序技术(包括牛津纳米孔测序和PacBio SMRT测序)联用的方法等,本文以FXS为例,对动态突变的检测技术的原理及在检测重复核苷酸数目的可靠性做一综述。

[关键词] 短串联重复序列;动态突变检测;脆性X综合征

Advances in the detection of dynamic gene mutations

WU Jingwen^{1,2}, WANG Yang¹, GAO Fei¹, HUANG Jie^{1*}, CHEN Yu^{2*}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Institute for In Vitro Diagnostic Reagent Testing, Beijing, China, 100050; 2. The State Key Laboratory of Virology, School of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430072)

[ABSTRACT] Short tandem repeats (STRs) are repetitive DNA elements composed of 1~6 bp tandem repeats widely distributed in the human genome, prone to expansion or contraction, known as dynamic mutations. STR expansions beyond a threshold underline various neurogenetic and neuromuscular disorders, such as the pathogenic (CGG)_n expansion in the 5'UTR of the *FMR1* gene in fragile X syndrome (FXS). Different expansion lengths are associated with varying genetic risks, and the reliability of repeat number detection is crucial for disease diagnosis and prevention. Dynamic mutation detection employs multiple techniques, including PCR and Southern blot analysis, triple-primer PCR coupled with capillary electrophoresis, long-range PCR (LR-PCR) combined with short-read sequencing, optical genome mapping (OGM), and LR-PCR integrated with long-read sequencing technologies (such as Oxford Nanopore and PacBio SMRT sequencing). This review focuses on FXS, summarizing the principles of these techniques and their reliability in detecting repeat nucleotide numbers.

[KEY WORDS] Short Tandem Repeats; Dynamic Mutation Detection; Fragile X Syndrome

短串联重复序列(Short tandem repeats, STRs)是基因组中1~6 bp的重复DNA元件,广泛分布于编码区和非编码区^[1]。人类基因组中有超过150万个STR位点,占基因组的6.77%,其重复区域长度在代际遗传中易发生扩展或收缩,导致动态突变^[2]。STRs的扩张程度越大,临床症状越严重,发病年龄越早,当重复次数超过特定阈值时会产生病理作用,但致病机制和遗传风险各异。例如,脆性X综合征(Fragile X syndrome, FXS)相关的脆性X信使核糖核蛋白1(Fragile X messenger ribonucleoprotein 1, *FMR1*)基因5'UTR区域

(CGG)_n重复扩展长度可分为正常型(约30次重复)、中间型(45~54次重复)、前突变型(55~200次重复)和全突变型(>200次重复),不同类型伴随不同遗传风险,包括患脆性X相关震颤/共济失调综合征(Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS)和脆性X相关原发性卵巢功能不全(Fragile X-associated primary ovarian insufficiency, FXPOI)的风险^[3]。动态突变检测通过对STR区域的分析,检测重复次数、甲基化状态及其他变异(如插入、嵌合、缺失和点突变等),这些变异与疾病发病和临床表现密切相关。

基金项目:国家重点研发计划“生物与信息融合(BT+IT融合)”重点专项(2022YFF1202203)

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

2. 武汉大学生命科学院病毒学国家重点实验室,湖北,武汉 430072

*通信作者:黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com; 陈宇, E-mail: chenyu@whu.edu.cn

本文梳理了FXS类动态突变疾病的重要检测技术。

1 FXS类动态突变检测技术

1.1 核型分析

核型分析(Karyotyping)通过显微镜观察染色体数量、结构和形状,常用于诊断染色体异常的遗传疾病。在1991年FMR1基因被成功克隆前,核型分析是脆性X综合征(FXS)的唯一细胞遗传学诊断方法。通过观察X染色体长臂(Xq 27.3)的脆性位点FRAXA特征进行FXS诊断,该位点对叶酸敏感,因此在缺乏叶酸的培养条件下,可诱导FRAXA表达,导致X染色体长臂末端出现丝状断裂,形成脆性位点^[4]。然而,该方法费时费力且并非所有细胞都能呈现脆性位点,现已不常用,但仍可用于排除其他染色体异常导致的卵巢功能不全(Primary ovarian insufficiency, POI)。

1.2 DNA印迹杂交

DNA印迹杂交法,即Southern blot法,是一种用于检测DNA中特定序列的方法,过去常用于诊断与动态突变相关的疾病。以FXS诊断为例,该方法通过限制性核酸内切酶切割基因组DNA,得到含目标STR区域的片段。然后使用标记探针与STR区域结合,检测重复区域的长度,从而分析重复次数。该方法可以区分FMR1基因的不同类型,并揭示启动子区域的甲基化状态。但其局限性在于无法精确量化重复数目,也不能识别插入、缺失和点突变,无法准确区分中间型与前突变型,不利于对前突变女性患FXPOI并发症的风险进行预测^[5]。

1.3 三重重复引物PCR

三重重复引物PCR(Triple Repeat Primer PCR, TP-PCR)是一种基于PCR的分子诊断方法,常与毛细管电泳技术结合,用于定量检测STR区域的重复次数。以FXS诊断为例,针对FMR1基因5'UTR上的STR区域,设计三条引物:荧光标记下游引物、上游通用引物和一条5'端为通用引物、3'端包含(CGG)_n结合序列的Repeat引物。Repeat引物的特殊设计使其能结合CGG重复区域的不同位置,产生多个连续片段大小的扩增产物。通过毛细管电泳技术,同时分析扩增产物和荧光标记的分子量标准品(70~1 200 bp片段混合物)的大小,并将两者比较,从而准确量化CGG重复次数,识别AGG插入。该方法常用于前突变女性产前筛查和预测患FXPOI并发症的风险,但不能检测缺失、点突变或甲基化状态等信息^[6]。

1.4 甲基化特异性PCR

当FMR1基因5'UTR区域(CGG)_n扩增到全突变时,常伴有启动子区域CpG岛甲基化,导致FMRP蛋白表达缺失。因此,需要对样本的甲基化状态进行特异性检测。甲基化特异性PCR(Methylation-Specific PCR, MS-PCR)技术通过亚硫酸盐转化将未甲基化的胞嘧啶转化为尿嘧啶,而甲基化的胞嘧啶保持不变。使用甲基化和非甲基化特异性引物分别扩增相应区域,判断甲基化状态^[7]。该方法在FXS诊断中具有高灵敏度和特异性,在甲基化比例超过20%时,其诊断结果比Southern Blot更精确^[8],但该方法无法量化重复数目,

一般只用于甲基化检测^[9],且对DNA的质量要求较高,质量差的样本可能会导致假阳性或假阴性结果。

1.5 甲基化特异性多重连接依赖探针扩增

甲基化特异性多重连接依赖探针扩增(Methylation-Specific-Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MS-MLPA)是一种分析DNA甲基化状态和拷贝数变异的技术。它通过两种反应:一种仅使用连接酶估计DNA拷贝数变异,另一种同时使用限制酶和连接酶检测甲基化状态,最终整合两者信息。在FXS诊断中,MS-MLPA不仅能检测FMR1基因启动子区域的甲基化状态,还能揭示女性个体不同X染色体间的甲基化差异。但当甲基化突变占比低于5%时,该方法检测稳定性较差,且无法检测基因内的倒位、易位或量化重复数目^[10]。临床上,MS-PCR常用于FXS初步诊断,以评估甲基化状态,而MS-MLPA则能够提供更全面的变异信息,特别适用于复杂病例的精确诊断,但对女性患者X染色体失活的情况,可能无法完全揭示甲基化和重复扩展状态。

1.6 短读长测序技术

短读长测序技术(Short-read sequencing)通过酶切或物理方法将DNA切割成短片段,连接接头序列后进行PCR扩增,形成测序文库并加载到测序芯片上进行信号读取,最终转化为序列信息以识别变异。尽管该技术已广泛用于疾病检测,但在长STR扩增(如前突变、全突变)诊断中仍存在限制。例如,FXS相关的FMR1基因5'UTR(CGG)_n重复区域因GC含量高和低复杂性,难以通过PCR扩增。长片段PCR虽可扩增该区域,但效率随重复扩展下降,可能产生假阳性结果。全基因组测序则可能误判完全扩增的重复为前突变,且有假阳性或假阴性风险^[11]。此外,短读长测序无法直接检测基因甲基化修饰,而甲基化状态对于FXS诊断至关重要。由于(CGG)_nSTR区域重复次数多,短读长测序片段较短,可能无法覆盖整个重复区域,导致后续比对错位或拼接错误。为提高比对准确性,需通过数据过滤、优化组装和比对工具,或采用特定算法改进结果。

1.7 光学基因组图谱技术

光学基因组图谱技术(Optical Genome Mapping, OGM)能识别大于500 bp的拷贝数变异(Copy Number Variation, CNV)和其他结构变异(如插入、倒位和易位)^[12]。它通过荧光标记和长DNA分子分析,生成可视化的基因组图谱。目前,OGM已成功应用于STR扩增及体细胞变异的基因型分析^[13-14]。

为了对FXS进行诊断,Bionano Genomics公司开发了基于OGM技术的EnFocus™ Fragile X工作流程,该流程通过限制性内切酶切割基因组DNA并标记切割位点,实现对DNA分子空间位置的可视化。随后,选择与FMR1基因座对齐的分子进行局部组装和基因组图谱构建,以分析CGG重复阵列及其两侧区域。结合对齐图谱和目的区域在X染色体上的区间坐标,利用贝叶斯概率模型估计样本中的CGG重复次数。研究表明^[15],该方法的预测性和分析灵敏度分别达到100%和97%。然而,其局限性在于无法精确解

析结构变异的断点,也无法区分某些插入事件(如AGG插入)^[16]。此外,当CGG重复次数接近200的阈值时,仅依赖该流程可能无法准确区分前突变和全突变,需结合其他技术进一步分析^[17],这一局限性可能影响前突变女性患者FXPOI并发的早期筛查。

1.8 长读长测序技术

利用长片段PCR(Long-range PCR, LR-PCR)技术,结合长读长测序技术(Long-read sequencing)对串联重复区域进行检测可能是更全面表征重复区域的方案。长读长测序技术的代表性平台包括Pacific Biosciences(PacBio)的单分子实时测序技术(Single-molecule real-time sequencing, SMRT)和纳米孔测序技术(Oxford nanopore sequencing technologies, ONT)^[18]。

PacBio SMRT测序技术通过将DNA模板固定于零模波导孔(Zero-mode waveguide, ZMW)底部,利用DNA聚合酶合成新链时掺入荧光标记的核苷酸,实时检测荧光信号并转化为序列信息。该技术实现单分子长读长测序,避免PCR扩增误差,能准确检测重复区域和结构变异,已应用于动态突变检测。以FXS为例,该技术可诊断有扩增和无扩增的FMR1基因^[19]。一项对62位患者的研究中,该技术成功量化重复序列(93-940),确诊30例全突变患者,识别中断和嵌合现象,并发现两名患者的罕见变异(237 kb和774 kb缺失)。研究表明,该技术检测灵敏度可达TP-PCR技术的2~4倍^[20],通过高灵敏度准确检测重复数目,有望用于前突变女性产前筛查和预测患FXPOI并发的风险。

ONT的纳米孔测序技术通过电流变化识别DNA或RNA序列,适合长片段测序,能有效解析复杂重复序列,常用于动态突变检测^[21]。其ReadUntil功能可靶向特定基因区域测序,而非全基因组测序,有潜力经济有效地测序致病性STR基因座,尽管尚未充分验证。为评估ReadUntil在STR分析中的应用,已有研究设计定制面板,覆盖与神经病理性疾病相关的致病性STR扩展基因,并进行靶向纳米孔测序。结果显示,该方法能在单一检测中并行基因分型,涵盖所有已知神经病理性STR位点。对于FXS诊断,可同时分析FMR1基因内STR区域的异常(CG)_n扩增和DNA甲基化状态,成功组装20~654个拷贝的CGG STR,与临床试验结果一致。此外,该技术还具备单次分析中解析DNA甲基化图谱的优势^[22],具有高效、高通量且不受样本数量限制的特点,可用于快速批量完成前突变女性的产前筛查,并预测其患FXPOI并发的风险。

2 总结与展望

动态突变疾病由基因中重复序列的扩增或缩减引起,扩增程度不同导致不同病理表现,因此检测扩张区域对预测疾病至关重要。FXS的诊断需分析CGG重复数量、甲基化状态、嵌合现象及AGG中断,无大规模CGG重复的病例还需检测点突变、缺失或重复等。现有PCR和Southern blot技术难以检测缺失与点突变;二代短读长测序因读长限制,难以跨越

长STR区域,可能导致比对错位或拼接错误,但可检测缺失、插入和点突变;OGM作为新兴技术,需结合其他技术区分前突变和完全突变;而三代长读长测序技术能在单次分析中提供更多信息,对疾病预测至关重要。随着成本降低,三代测序有望成为快速、准确和全面的诊断方法,逐步应用于临床。

参考文献

- [1] Mousavi N, Shleizer-Burko S, Yanicky R, et al. Profiling the genome-wide landscape of tandem repeat expansions [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15):e90.
- [2] Shortt JA, Ruggiero RP, Cox C, et al. Finding and extending ancient simple sequence repeat-derived regions in the human genome [J]. *Mob DNA*, 2020, 11:11.
- [3] 单基因病携带者筛查共识专家组,中华医学会医学遗传学分会遗传咨询学组,周希亚,等.脆性X综合征携带者筛查遗传咨询专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2024, 33(5):563-568.
- [4] 蒋祝,谭建新,谭娟,等.脆性X综合征遗传学诊断方法研究进展[J]. *检验医学*, 2024, 39(2):107-113.
- [5] Cai X, Arif M, Wan H, et al. Clinical Genetic Testing for Fragile X Syndrome by Polymerase Chain Reaction Amplification and Southern Blot Analyses [M]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1942:11-27.
- [6] Gu H, Kim MJ, Yang D, et al. Accuracy and Performance Evaluation of Triplet Repeat Primed PCR as an Alternative to Conventional Diagnostic Methods for Fragile X Syndrome [J]. *Ann Lab Med*, 2021, 41(4):394-400.
- [7] Ramalho-Carvalho J, Henrique R, Jerónimo C. Methylation-Specific PCR [M]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1708:447-472.
- [8] Berry-Kravis E, Zhou L, Jackson J, et al. Diagnostic profile of the AmpliX Fragile X Dx and Carrier Screen Kit for diagnosis and screening of fragile X syndrome and other FMR1-related disorders [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(3):255-267.
- [9] Khodadadi E, Fahmideh L, Khodadadi E, et al. Current Advances in DNA Methylation Analysis Methods [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:8827516.
- [10] Ciobanu CG, Nucă I, Popescu R, et al. Narrative Review: Update on the Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11):9206.
- [11] Ibañez G, Phd P, Thomas R, et al. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(3):234-245.
- [12] Mantere T, Neveling K, Pebrel-Richard C, et al. Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection [J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(8):1409-1422.
- [13] Morato Torres CA, Zafar F, Tsai YC, Vazquez JP, et al. ATTCT and ATTCC repeat expansions in the ATXN10 gene affect disease penetrance of spinocerebellar ataxia type 10 [J]. *HGG Adv*, 2022, 3(4):100137.
- [14] Ghorbani F, de Boer - Bergsma J, Verschuuren - Bemelmans CC, et al. Prevalence of intronic repeat expansions in RFC1 in Dutch patients with CANVAS and adult-onset ataxia [J]. *J Neurol*, 2022, 269(11):6086-6093.

DMD 基因新发突变型杜氏肌营养不良症家系研究

戴翔* 胡晞江 蔡文倩 熊乾

[摘要] 目的 联合应用多重连接探针扩增技术(MLPA)、STR分型技术和测序技术检测一中国人新发突变型杜氏肌营养不良症(DMD)家系进行分子病因学研究,分析其基因型、表型和遗传学特征,并提供生育指导。方法 收集家系中先证者和父母的临床资料,采集其外周血和羊水样本,并提取DNA。应用MLPA检测先证者、父母和先证者母亲再怀孕时的羊水DMD基因外显子缺失或重复,并以STR检测分析先证者与羊水X染色体来源,同时通过直接测序法进行DMD基因11、12、44和45外显子突变分析。结果 MLPA结果显示先证者新发型DMD基因12~44外显子缺失,直接测序结果显示12和44外显子完全缺失,11和45外显子未见异常。先证者父母和羊水DMD基因未见异常。STR分析结果显示羊水遗传了母源性X与先证者不同。结论 DMD基因12~44外显子缺失是引起先证者DMD的原因。MLPA、STR检测和基因测序技术的联合应用对DMD分子诊断,早期干预,遗传咨询及产前诊断具有重要意义。

[关键词] 杜氏肌营养不良症; DMD基因; 多重连接探针扩增技术; 基因测序

Study on a pedigree of Duchenne muscular dystrophy with de novo mutation of DMD gene

DAI Xiang*, HU Xijiang, CAI Wenqian, XIONG Qian

(Eugenic Genetics Laboratory, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430016)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the molecular etiology of a Chinese family with a new mutation-type Duchenne muscular dystrophy (DMD) by combining multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), STR typing, and sequencing technologies, analyze their genotype, phenotype, and genetic characteristics, and provide fertility guidance. **Methods** Blood samples, clinical data of the proband and her parents, and amniotic fluid were collected. DNA was extracted from the blood and amniotic fluid samples. Exon analysis of the DMD gene was detected by MLPA. The origin of the X chromosome in the proband and amniotic fluid was analyzed by STR, and mutations of the DMD gene exons 11, 12, 44 and 45 were analyzed by direct sequencing. **Results** A de novo DMD mutation, involving the deletion of exons 12 to 44, was detected in the proband by MLPA. Direct sequencing results indicated exon deletions at 12 and 44, with no abnormalities found in exons 11 and 45. The parents of the proband, as well as the DMD gene in the amniotic fluid of proband, did not show any mutations. STR analysis revealed that the amniotic fluid inherited the maternal X chromosome, which differed from that of the proband. **Conclusion** The deletion of exons 12~44 of DMD gene caused DMD in the proband. The combined application of MLPA, STR, and gene sequencing technology is of great significance for molecular diagnosis, early intervention, genetic counseling and prenatal diagnosis of DMD.

[KEY WORDS] Duchenne muscular dystrophy; DMD gene; MLPA; Gene sequencing

杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种严重、快速的进行性神经肌肉障碍,属于X连锁隐性遗传性疾病^[1-4]。DMD在男孩中的发病率为1/3 500~1/5 000,是由编码抗肌萎缩蛋白(dystrophin, Dys)的DMD基因突变引起的^[5]。DMD基因突变型与疾病的严重程度、发病年龄和预期寿命存在相关性^[6],因此,高效准确的基因诊

断,对疾病的明确诊断、早期干预及正确的遗传咨询,预防患儿的出生起关键作用。然而,DMD基因突变类型复杂多样,目前常用的多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)能检出DMD基因外显子的缺失或重复,但无法检出微小缺失、重复和点突变。而且,突变位点如果位于MLPA探针连接位置会导致缺失假

基金项目:湖北省儿童神经发育障碍临床医学研究中心建设项目(鄂科技发社2020-19号);武汉市卫健委科研项目(WX15C20)

作者单位:华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)优生遗传实验室,湖北,武汉 430016

*通信作者:戴翔, E-mail: conque@163.com

阳性结果,因此,需要测序验证。另外,新发DMD突变不能排除生殖腺嵌合的可能,而STR分型有助于X来源的分析,对疾病的诊断与产前诊断具有重要意义,所以,本研究通过MLPA技术、STR技术和测序技术联合应用,对一中国人新发突变型DMD家系进行分子病因学研究,分析其基因型、表型和遗传学特征,并提供生育指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

DMD家系(图1),先证者,男,2018年初来本院门诊时8岁,四肢肌无力,行走步态异常,2年前发病,病情缓慢发展,就诊时走路不稳,易摔跤,蹲起站立需扶物,上楼困难。查体:四肢肌肉萎缩,双小腿腓肠肌肥大,触及较硬。双上肢近端肌力3级,远端4级,双下肢肌力近端2级,远端3级。Gower征阳性。肌酶谱:CK:15 256 U/L(20~250 U/L),AST:289 U/L(10~31 U/L),LDH:1 063 U/L(120~300 U/L)。外院(三甲医院)诊断报告显示:肌电图提示肌源性损害,综合各项检测结果诊断为假肥大型肌营养不良。先证者父母各身体系统均未见异常,无神经肌肉疾病及其他遗传性疾病家族史。先证者10岁再次来本院就诊时已行走困难,无法独立上楼,其母因再次怀孕来本实验室行相关基因产前诊断,并于足月后分娩一男性婴儿,无难产、缺氧、低体重等异常,各系统未见异常。最近一次随访记录显示,先证者12岁,丧失行走能力,其弟弟(在本院接受产前诊断),年龄1岁10月,各系统未见异常。

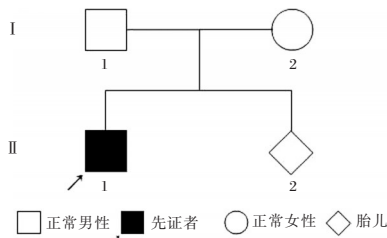


图1 家系图

1.2 研究方法

1.2.1 基因组DNA提取

根据知情同意原则,对患者、患者父母和正常对照组(身体各系统无明显异常者4例作MLPA检测时正常对照)以EDTA抗凝采集静脉血样本2 mL。从受检者(患者、父母及正常对照组)血样中提取基因组DNA,提取试剂来自Promega公司的基因组提取试剂盒。患者之母于孕20周抽

取羊水20 mL,其中10 mL提取DNA行基因检测,另10 mL行染色体核型分析。羊水经细胞收集液(OMEGA公司)处理,经Promega公司的基因组提取试剂盒提取DNA。胎儿出生后,性别男(先证者弟弟),于1周岁来院复查时抽取2 mL静脉血,并同样提取DNA。所有提取DNA经紫外分光光度计定量及纯度分析后,保存于-20℃备用。

1.2.2 MLPA技术检测

受检者DNA和羊水DNA行MLPA技术检测DMD基因79个外显子的缺失或重复。MLPA试剂盒SALSA MLPA kit P034-A2/P035-A2 DMD/Becker购自MRC-Holland。产物经ABI 3130型基因分析仪毛细管电泳,结果经Coffalyser软件分析。

1.2.3 PCR反应

应用Primer Premier 5.0设计引物见表1。扩增先证者DMD基因第11、12、44和45外显子及侧翼序列以验证MLPA结果。引物11F与11R目的片段为DMD基因11外显子及其侧翼序列。引物12F1与12R1目的片段为DMD基因12外显子5'端17个碱基及11内含子3'端与12外显子相邻区域。引物12F2与12R2目的片段为DMD基因12外显子及侧翼序列。44F1与44R1目的片段为DMD基因44外显子及侧翼序列。引物44F2与44R2目的片段为DMD基因44外显子3'端20个碱基及44内含子5'端与44外显子相邻区域。引物45F与45R目的片段为DMD基因45外显子及侧翼序列。引物由上海生工合成。PCR反应体系(20 μL):1 μL基因组DNA(约100 ng),正反引物(5 μmol/L)各1 μL,GoTaq Master Mix(Promega公司)10 μL,加去离子水至20 μL。PCR反应条件:94℃预变性5 min,94℃变性30 s,55℃复性30 s,72℃延伸30 s,31个循环,反应终止后72℃再延伸7 min,4℃保温。

1.2.4 Sanger测序与分析

应用Cycle-Pure Kit纯化试剂盒(OMEGA公司)对PCR产物进行纯化。应用ABI公司3130型基因分析仪进行正反向直接测序,引物与PCR引物相同。测序结果经Sequencing Analysis 5.2分析,并通过GeneTool与来自GenBank的标准序列进行比对,以验证先证者MLPA结果。

1.2.5 STR分型检测

检测先证者和父母,以及母亲再怀孕20周时羊水性别染色体上STR位点(染色体(13/18/21/X/Y)多重STR基因分型试剂盒(荧光PCR毛细管电泳法,广州达瑞生物技术股份有限公司),进行X染色体同源性分析。

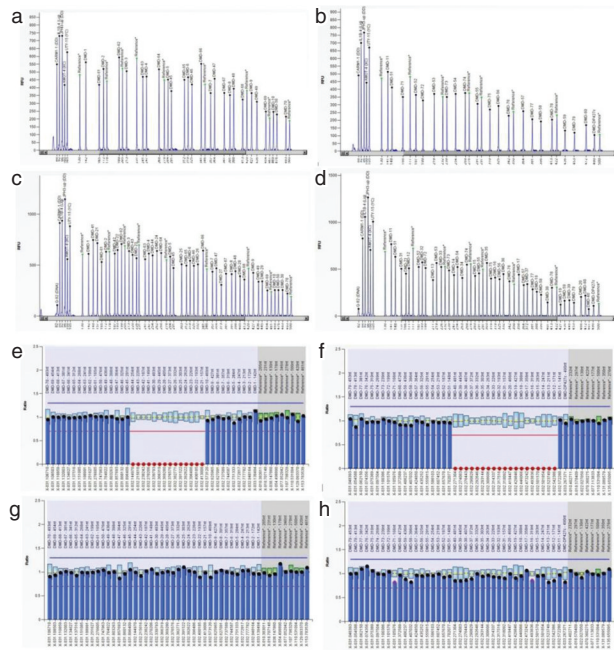
表1 扩增引物信息

外显子	正向	反向	产物
11	11F TAAAACTCAAACACACCG	11R TGTGCCTTGGGAACAACTG	361 bp
12	12F1 AGTGGGCTTTACTTACATCC	12R1 TTAAAACTCTATGTAACTG	167 bp
12	12F2 GATGTTTCAGTAATAAGTTGC	12R2 TGCTTTCTAGTAGAAAGCAC	250 bp
45	45F AACTGCATGTGGTAGCACAC	45R AGGTTCTTTAATGTAGTGC	383 bp
44	44F1 CAGAGTGATATCTTTGTCAG	44R1 AGAGTCCAGATGTGCTGAAG	311 bp
44	44F2 AATACAAATGGTATCTTAAG	44R2 TCAGATAAACCGCTCCGTC	249 bp

2 结果

2.1 MLPA 检测结果

先证者 *DMD* 基因 12~44 外显子缺失。见图 2。父母均未检出 *DMD* 基因外显子的缺失或重复异常。羊水 DNA 未检出 *DMD* 基因外显子缺失或重复异常。先证者弟弟未检出 *DMD* 基因外显子缺失或重复异常。见图 2。4 例正常对照组未检出 *DMD* 基因外显子缺失或重复异常。



注:a、b、c和d为原始荧光信号图,其x轴为目的片段大小,y轴为相对荧光单位;e、f、g和h为分析后结果,其x轴各位点表示相应外显子,y轴为外显子拷贝数与正常对照的比值,1表示正常,0表示缺失,2表示重复;a和e显示先证者 *DMD* 基因外显子 21~30 和外显子 41~44 缺失;b和f显示先证者 *DMD* 基因外显子 12~20 和外显子 31~40 缺失;c、d、g和h显示先证者弟弟未见 *DMD* 基因外显子 12~44 缺失。

图2 先证者 MLPA 结果显示 *DMD* 基因 12~44 外显子缺失

2.2 基因测序检测结果

先证者通过 *DMD* 基因测序,显示 11 和 45 外显子未见异常,而 12F1 与 12R1 段、12F2 与 12R2 段、44F1 与 44R1 段以及 44F2 与 44R2 段目的 DNA 序列未检出,提示 12 和 44 外显子序列完全缺失。

2.3 羊水染色体核型分析结果

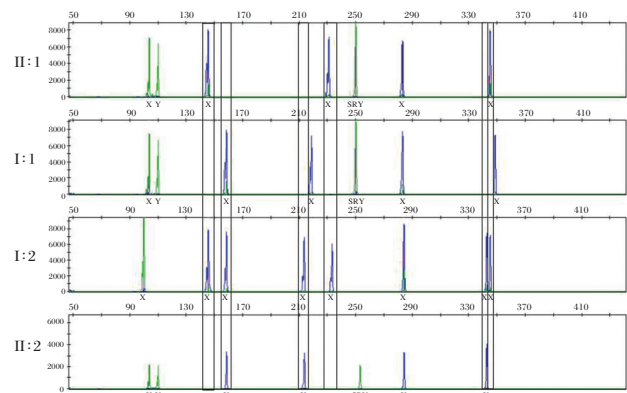
羊水核型分析结果未见异常。

2.4 STR 结果分析

STR 结果显示先证者和羊水分别遗传了来自母亲的两个不同源的 X 染色体,且 SRY 均为阳性。见图 3。

3 讨论

DMD 基因定位于 Xp21,其编码一种 427 kDa 的抗肌萎缩蛋白,在维持膜的稳定中起着重要的作用。*DMD* 基因突变导致抗肌萎缩蛋白功能缺损或异常是引起 DMD 的主要



注:II:1 为先证者,I:1 为父亲,I:2 为母亲,II:2 为羊水;蓝色信号峰代表 X 染色体 STR 位点,处于同一个□内的 STR 被认为是同源的。

图3 *DMD* 家系性别染色体 STR 分析

原因。*DMD* 基因突变形式多样,其中缺失与重复突变约占 65%,点突变约占 30%,编码区外突变约 5%^[7-8]。大片段缺失中存在两个热点区域:外显子 45~55 区和 2~19 区^[9-10]。*DMD* 基因 45 及以后外显子缺失突变或框移突变导致抗肌萎缩蛋白 c 端结构域功能异常或缺失,常引起临床症状较严重的 DMD,而非框移突变或某些外显子缺失的 *DMD* 基因编码的蛋白由于保留重要功能区域,具有部分抗肌萎缩蛋白功能活性,则引起症状较轻的贝氏肌营养不良症(Becker muscular dystrophy BMD)^[11]。

本研究 *DMD* 家系中,先证者四肢无力,双侧腓肠肌肥大,Gower 征阳性,肌酶谱 CK 和心电图结果,有别于其他神经肌肉疾病^[12],均符合典型 DMD 患者标准。MLPA 结果显示先证者 *DMD* 基因 12~44 外显子缺失突变,其父母均未检出该突变,因此,先证者属新发突变,这是关于该突变为新发突变的首次报道。*DMD* 基因 12~44 外显子缺失突变导致 *DMD* 基因编码序列 c.1332~c.6438 的 DNA 缺失,总共缺失大小 5 107 bp(非 3 的整数倍,会导致阅读框移位),属框移突变,理论上引起 DMD。然而,如果基因突变发生在 MLPA 探针连接点上,影响探针与模板的结合,会导致外显子缺失的假阳性结果。另外,据报告显示,即使同样的外显子缺失型也会出现 DMD 和 BMD 两种不同的表型^[13-14],其中原因复杂,不能排除断裂点发生在外显子内部,导致框移突变转变为非框移突变。因此,为验证 MLPA 结果,明确诊断,本实验室应用基因测序技术对先证者 *DMD* 基因 11、12、44 和 45 外显子进行检测。结果显示,*DMD* 基因的 11 和 45 外显子未见异常,而 12 和 44 外显子完全缺失。MLPA 和基因测序的结果综合分析,显示先证者 *DMD* 基因 12~44 外显子编码序列完全缺失,属框移突变。随访的结果证实了基因诊断的结果,先证者在 12 岁以前丧失独自行走能力,属于典型 DMD 症状。所以,早期 MLPA 和基因测序技术联合应用,为本研究中的 *DMD* 家系了解病程发展的预期,提前制定干预治疗计划^[15],及进一步遗传咨询提供重要实验依据。

目前尚无 *DMD* 有效治疗方法^[16],因此,产前基因诊断是避免再次生育患儿的重要手段。基因检测结果显示先证

者 *DMD* 基因 12~44 外显子缺失为新发突变,理论上其母再生育同样患儿的风险很低,但无法排除生殖腺嵌合的可能,因此,依然建议其母再生育时行产前 *DMD* 基因检测。胎儿 DNA 检测结果显示未见 *DMD* 基因外显子缺失或重复。同时,STR 分型提示羊水遗传了母亲的 X 染色体与先证者不同,可能属于未发生突变的 X 染色体。结合 MLPA 和 STR 结果分析,胎儿出生后患与先证者相同疾病的风险低。随访结果显示,该胎儿出生时未见异常,男性,直至 1 岁 10 月都未见各系统明显异常,其 *DMD* 基因检测结果未见异常与羊水相符。本研究的结果支持 *DMD* 基因 12~44 外显子缺失是先证者 *DMD* 患病的原因。MLPA 和基因测序技术的联合应用对 *DMD* 分子诊断,早期干预,遗传咨询及产前诊断具有重要意义。

本研究通过联合应用 MLPA、基因测序和 STR 技术为一 *DMD* 家系明确分子学病因,早期诊断及干预提供了实验依据,并为其提供生育指导和产前诊断,避免了再次生育患儿。

参考文献

- [1] Monforte M, Mercuri E, Laschena F, et al. Calf muscle involvement in Becker muscular dystrophy: when size does not matter[J]. *J Neurol Sci*, 2014,347(1-2):301-304.
- [2] Zamani GR, Karami F, Mehdizadehm, et al. Analysis of dystrophin gene in Iranian Duchenne and Becker muscular dystrophies patients and identification of a novel mutation [J]. *NeuroSci*, 2015,36(11):2011-2017.
- [3] Cho A, Seong MW, Lim BC, et al. Consecutive analysis of mutation spectrum in the dystrophin gene of 507 Korean boys with Duchenne/Becker muscular dystrophy in a single center [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55(5):727-734.
- [4] De Arcangels V, Strimpakos G, Gabanellaf, et al. Pathways implicated in tadalafil amelioration of Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(1):224-232.
- [5] Wang JZ, Wu P, Shi ZM, et al. The AAV-mediated and RNA-guided CRISPR/Cas9 system for gene therapy of DMD and BMD[J]. *Brain Dev*, 2017,39(7):547-556.
- [6] Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1):79.
- [7] Sardone V, Zhou H, Muntoni F, et al. Antisense Oligonucleotide - Based Therapy for Neuromuscular Disease [J]. *Molecules*, 2017,22(4):563.
- [8] Okubo M, Goto K, Komaki H, et al. Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1):149.
- [9] Taglia A, Petillo R, D' Ambrosio P, et al. Clinical features of patients with dystrophinopathy sharing the 45-55 exon deletion of *DMD* gene[J]. *Acta Myol*, 2015,34(1):9-13.
- [10] 贺影忠, 韩凤, 王纪文, 等. Duchenne 型进行性肌营养不良临床和基因变异 97 例分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(1): 33-36.
- [11] Kumari D, Mital A, Gupta M, et al. Deletion analysis of the dystrophin gene in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients: use in carrier diagnosis [J]. *Neurol India*, 2003, 51(2): 223-226.
- [12] 武冬冬, 张华, 候世芳. 强直性肌营养不良的心血管表现及其临床管理策略[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(5): 415-418.
- [13] Zimowski JG, Massalska D, Holding M, et al. MLPA based detection of mutations in the dystrophin gene of 180 Polish families with Duchenne/Becker muscular dystrophy [J]. *Neurochirurgia Pol*, 2014, 48(6):416-422.
- [14] Moizard MP, Billard C, Toutain A, et al. Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? [J] *Am J Med Genet*, 1998, 80(1):32-41.
- [15] Moreira-Marconi E, Sa-Caputo DC, Dionello CF, et al. Whole-body vibration exercise is well tolerated in patients with Duchenne muscular dystrophy: a systematic review [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(4 Suppl):2-10.
- [16] Crudele JM, Chamberlain JS. AAV-based gene therapies for the muscular dystrophies [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(R1): R102-R107.
- [15] Muggli M, Ramandi B, Miller N, et al. eP379: Optical genome mapping for high throughput analysis of repeat expansion disorders [J]. *Genet Med*, 2022, 24(3): S238.
- [16] Corbett MA, Depienne C, Veneziano L, et al. Genetics of familial adult myoclonus epilepsy: From linkage studies to non-coding repeat expansions [J]. *Epilepsia*, 2023, 64 Suppl 1 (Suppl 1):S14-S21.
- [17] Sahajpal NS, Barseghyan H, Kolhe R, et al. Optical Genome Mapping as a Next-Generation Cytogenomic Tool for Detection of Structural and Copy Number Variations for Prenatal Genomic Analyses [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3):398.
- [18] Chintalaphani SR, Pineda SS, Deveson IW, et al. An update on the neurological short tandem repeat expansion disorders and the emergence of long-read sequencing diagnostics [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1):98.
- [19] Chakraborty S, Vatta M, Bachinski LL, et al. Molecular Diagnosis of Myotonic Dystrophy [J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2016, 91:9.29.1-9.29.19.
- [20] Liang Q, Liu Y, Liu Y, et al. Comprehensive Analysis of Fragile X Syndrome: Full Characterization of the FMR1 Locus by Long-Read Sequencing [J]. *Clin Chem*, 2022, 68(12):1529-1540.
- [21] Wang Y, Zhao Y, Bollas A, et al. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(11):1348-1365.
- [22] Stevanovski I, Chintalaphani SR, Gamaarachchi H, et al. Comprehensive genetic diagnosis of tandem repeat expansion disorders with programmable targeted nanopore sequencing [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(9):eabm5386.

(上接第 983 页)

鸦胆子油乳注射液对老年肺癌放疗患者细胞免疫的影响

侯盼飞¹ 潘艳¹ 郁汉旭² 刘俊香² 祝丽晶^{1*}

[摘要] **目的** 通过检测老年肺癌放疗患者应用鸦胆子油乳注射液前后细胞免疫指标的变化,探讨鸦胆子油注射液对老年肺癌放疗患者细胞免疫的影响。**方法** 选取南京医科大学康达学院附属涟水人民医院2021年1月至2023年5月收治的老年肺癌患者作为研究对象,其中使用鸦胆子油注射液联合放疗的40例患者作为观察组,单纯放疗的30例患者作为对照组。运用流式细胞术检测两组放疗前后外周血CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的表达水平以及白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素-17A(IL-17A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)的水平。**结果** 放疗前,观察组和对照组外周血中CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺以及IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、TNF- α 、INF- γ 的水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。放疗后,两组外周血中CD4⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺均降低,CD8⁺T细胞水平均升高,且观察组外周血中CD4⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,CD8⁺T细胞水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组外周血中IL-6、IL-17A和TNF- α 均升高,且观察组的TNF- α 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 老年肺癌患者在放疗后出现机体细胞免疫功能抑制,鸦胆子油乳注射液可改善放疗期患者的细胞免疫应答功能。

[关键词] 老年;肺癌;放射治疗;鸦胆子油;细胞免疫

Effect of brucea javanica oil injection on cellular immunity in elderly patients with lung cancer treated by radiotherapy

HOU Panfei¹, PAN Yan¹, YU Hanxu², LIU Junxiang², ZHU Lijing^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Radiation Oncology, Lianshui People's Hospital, Affiliated Kangda College of Nanjing Medical University, Lianshui, China, Jiangsu, 223400)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of brucea javanica oil injection on cellular immunity in elderly patients with lung cancer treated by radiotherapy by detecting the changes of cellular immunity indexes before and after the application of brucea Javanica oil injection. **Methods** Elderly patients with lung cancer admitted to Lianshui People's Hospital Affiliated to Kangda College of Nanjing Medical University from January 2021 to May 2023 were selected as the study objects. 40 elderly patients with lung cancer treated with Brucea brucea injection combined with radiotherapy were selected as the observation group, and 30 patients treated with radiotherapy were selected as the control group. Flow cytometry was used to detect the expression levels of CD4⁺T cells and CD8⁺T cells and the contents of interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), interleukin-17A (IL-17A), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (INF- γ) in peripheral blood of the two groups before and after radiotherapy. **Results** Before radiotherapy, there were no significant differences in the levels of CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, CD4⁺/CD8⁺, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α and INF- γ in peripheral blood between the observation group and the control group ($P>0.05$). After radiotherapy, CD4⁺T cells and CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood of both groups decreased, and CD8⁺T cell levels increased. The CD4⁺T cells and CD4⁺/CD8⁺ levels in peripheral blood in the observation group were higher than those in the control group, while CD8⁺T cell levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). IL-6, IL-17A, and TNF- α in peripheral blood of both groups increased, and TNF- α in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The cellular immune function of elderly patients with lung cancer is inhibited after radiotherapy.

基金项目:江苏省中西医结合老年病防治重点实验室课题(202129);淮安市卫健委科研项目(HAWJ202126)

作者单位:1.南京医科大学康达学院附属涟水人民医院检验科,江苏,涟水 223400

2.南京医科大学康达学院附属涟水人民医院放疗科,江苏,涟水 223400

*通信作者:祝丽晶, E-mail:zhulijing830710@126.com

However, injection of Brucea Javanica oil can improve the cellular immune response function of these patients undergoing radiotherapy.

[KEY WORDS] Old age; Lung cancer; Radiation therapy; Brucea oil; Cellular immunity

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,尤以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最为多见。NSCLC系老年性疾病,50%以上的NSCLC患者确诊时年龄超过65岁^[1]。高龄患者心、肺功能不能耐受手术,且易合并各种各样的慢性疾患,放疗治疗就成为最佳的治疗选择。然而,放疗在直接杀死肿瘤细胞的同时亦可杀伤免疫细胞,致使机体的免疫功能降低,引起感染、组织损伤以及肿瘤进展^[2]。因此,临床亟需解决放疗引起的免疫功能受抑。鸦胆子油是从苦木科植物鸦胆子的成熟果实中提取的脂肪油,主要有效成分为不饱和脂肪酸。鸦胆子油乳注射液主要是油酸和鸦胆子甙两种成分,其中的小油滴能在癌细胞周围粘附较长时间,与癌细胞有较好的亲和力,属于广谱抗癌药。有研究指出^[3],鸦胆子油乳注射液可提高宫颈癌放疗患者的免疫功能。本项目选用老年NSCLC患者,分别应用单纯放疗和放疗联合鸦胆子油乳注射液治疗,探讨鸦胆子油乳注射液对老年肺癌放疗患者细胞免疫的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京医科大学康达学院附属涟水人民医院2021年1月至2023年5月收治的老年肺癌患者作为研究对象,其中鸦胆子油注射液联合放疗的40例患者作为观察组,其中男31例,女9例,平均年龄(68.68±5.79)岁;单纯放疗的30例患者为对照组,其中男23例,女7例,平均年龄(70.33±5.26)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)》^[4]中NSCLC的诊断标准且经病理证实为NSCLC;②年龄≥60岁,对本研究方式耐受的Ⅲ~Ⅳ期患者;排除标准:①合并严重脏器功能不全、自身免疫疾病及其他恶性肿瘤;②处于感染、慢性病的急性发作期;③近1月应用免疫抑制剂或合并自身免疫系统疾病。

1.3 治疗方法

观察组和对照组均采用美国Varian 23-Ex直线加速器6 MVX线IMRT外照射,常规分割2.0 Gy/f,总剂量DT 60

Gy/30f。对照组单纯接受胸部放疗,观察组接受放疗联合鸦胆子油乳注射液(江苏九旭药业有限公司,国药准字Z19993152,规格10 mL/支)30 mL加入生理盐水250 mL,1天1次静滴,共治疗30天。

1.4 标本采集和处理方法

受试者于放疗前1天和放疗结束后分别收集空腹静脉血2 mL,乙二胺四乙酸钾抗凝。按照人CD45CD3CD4CD8检测试剂盒(Beckman Coulter,美国)、辅助性T细胞(T help cells, Th)1/Th2/Th17亚群检测试剂盒(赛基生物技术有限公司,中国)操作说明处理采集的血液样本,运用流式细胞仪(Navios, Beckman Coulter公司,美国)检测CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的表达水平以及白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.5 统计学分析

采用SPSS统计学软件分析数据,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 两组放疗前后T淋巴细胞指标比较

放疗前,两组外周血中T淋巴细胞指标CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);放疗后,观察组和对照组两组外周血中CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均降低,CD8⁺水平均升高,且观察组外周血中CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1、图1。

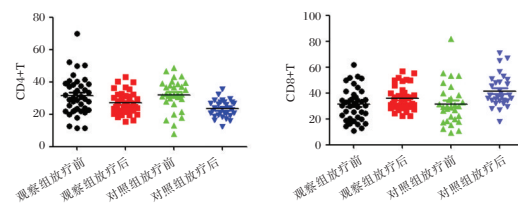


图1 观察组和对照组患者放疗前后外周血CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞水平比较

表1 观察组与对照组放疗前后CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
观察组	40	31.42±11.89	27.07±6.65 ^a	31.17±12.36	35.64±9.17 ^a	1.25±0.81	0.80±0.25 ^a
对照组	30	31.88±9.84	23.29±5.24 ^a	31.51±15.68	41.36±12.30 ^a	1.34±0.88	0.61±0.20 ^a
t值		0.173	2.568	0.102	2.233	0.401	3.435
P值		0.863	0.012	0.919	0.029	0.690	0.001

注:与本组放疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组放疗前后外周血 Th1/Th2/Th17 免疫指标水平的比较

放疗前,两组外周血中 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、TNF- α 和 IFN- γ 水平比较,均差异无统计学意义($P>0.05$);放疗后,两组外周血中 IL-6、IL-17A 和 TNF- α 水平均高于放

疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组 TNF- α 的水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P>0.05$),两组 IL-6 和 IL-17A 的水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组放疗前后 Th1/Th2/Th17 免疫指标水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, pg/mL]

组别	IL-2		IL-4		IL-6		IL-10	
	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
观察组	3.95±1.89	3.57±1.58	2.32±1.08	2.38±0.93	8.19±4.85	12.37±5.51 ^a	5.44±2.58	5.34±1.16
对照组	3.90±1.15	3.78±1.34	2.45±1.15	2.50±0.92	6.32±3.35	10.16±4.86 ^a	5.43±3.95	6.02±4.40
<i>t</i> 值	0.121	0.575	0.483	0.540	0.814	1.108	0.007	0.011
<i>P</i> 值	0.904	0.567	0.631	0.591	0.074	0.272	0.994	0.353

组别	IL-17A		TNF- α		IFN- γ	
	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
观察组	2.41±0.64	3.08±0.86 ^a	2.23±0.98	3.56±1.36 ^a	2.94±0.68	2.80±0.63
对照组	2.71±1.33	3.33±0.85 ^a	2.22±0.87	2.90±1.13 ^a	3.05±0.76	2.98±0.65
<i>t</i> 值	1.244	1.188	0.048	2.157	0.613	1.161
<i>P</i> 值	0.218	0.239	0.962	0.035	0.542	0.250

注:与本组放疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

鸦胆子油已被证实具有抗肿瘤和抗炎等作用,且在多种恶性肿瘤辅助治疗中获得成功应用,本研究主要探讨鸦胆子油对 NSCLC 放疗的影响。

肿瘤免疫以细胞免疫为主,尤其是 T 淋巴细胞。放疗在消灭肿瘤细胞的同时,也会对 T 淋巴细胞造成影响。T 淋巴细胞根据表面分化抗原的不同可分为 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞两大类^[5]。CD4⁺T 细胞降低和(或) CD8⁺T 细胞升高,提示机体处于细胞免疫抑制状态,易引发肿瘤,且其变化程度与肿瘤分期密切相关^[6]。本研究显示,放疗后两组血清 CD4⁺T 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显降低,CD8⁺T 细胞水平均升高,反映肺癌患者在放疗期间免疫功能处于抑制状态。与对照组相比,观察组患者放疗后 CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 水平相对较高,CD8⁺T 细胞水平相对较低,表明鸦胆子油注射液能够减轻放疗对肺癌患者细胞免疫功能的负性影响。

T 淋巴细胞与肿瘤细胞的相互作用关系复杂^[7-8]。CD4⁺T 细胞根据所产生的细胞因子和效应细胞的生物功能特征,可分为 Th1 和 Th2、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)和 Th17^[9]。Th1 主要分泌 IL-2、TNF- α 、IFN- γ ,与细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖、分化、成熟有密切关系。Th1 可增强杀伤细胞的细胞毒性作用,促进细胞免疫和抑制体液免疫。Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等,与 B 细胞的增殖、成熟和抗体生成有关,Th2 可促进体液免疫和抑制细胞免疫。当机体的细胞免疫功能受到抑制,抗肿瘤免疫将受到严重干扰。本研究证实:与放疗前相比,放疗后 IL-6、TNF- α 水平明显升高。IL-6 与 TNF- α 两者均是炎症反应重要的促炎因子,与放射性肺炎有密切关系^[10]。另外,观察组外周血中 TNF- α 的水平明显高于对照组,推测鸦胆子油注射液可增强肺癌放疗患者的细胞免疫应答。

活化的 CD4⁺T 细胞在不同的条件下分化为 Treg 和

Th17。已有研究证实 Treg 与放疗关系密切^[11],本项目进一步对 Th17 的作用进行了研究。Th17 的主要效应因子是 IL-17A,IL-17A 已被证明在多种恶性肿瘤中表达,且其表达水平和肿瘤进展呈正相关^[12]。IL-17A 与其受体结合后,可促使趋化因子的表达增多,刺激集落刺激因子的分泌增多,进而招募多种炎症细胞,引起放射性肺炎^[13-14]。本研究结果提示,放疗后两组 IL-17A 水平明显升高,与刘维鹏等^[15]的研究报道一致。IL-17A 在观察组与对照组无明显差异,原因可能是 IL-17A 对于鸦胆子油的调节不敏感。

综上所述,本研究证实鸦胆子油乳剂能够减轻放疗对老年 NSCLC 患者细胞免疫功能的负性影响,调节血清炎症因子的平衡,其与放疗联合应用可减少放疗对机体的免疫影响,提高机体的免疫应答能力。

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [2] Hou PF, Zhu LJ, Pan Y, et al. The relationship between regulatory T cells and radiation therapy [J]. Cancer radiotherapy, 2020, 24:81-84.
- [3] 张杰,朱彩丹,叶朝辉. 鸦胆子油注射液对 I B 期子宫颈瘤术后放疗患者抗肿瘤免疫应答功能的影响 [J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(1):91-94.
- [4] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4):257-287.
- [5] Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells [J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39:51-76.
- [6] Chen Z, Zhu Q, Deng X, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with predominant CD8⁺ tumor-infiltrating T-cells is a distinct immune pattern with an immunosuppressive micro-environment [J]. Front Immunol, 2022, 13:987227.

(下转第 994 页)

外周血 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid 对脓毒症患者并发急性肾损伤的预测价值

王涛丽 裴红红* 白郑海

【摘要】 **目的** 探讨外周血长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 2 (*lncRNA CASC2*)、富含亮氨酸 α -2 糖蛋白 1 (LRG1)、脑啡肽原 A 119-159 (penKid) 对脓毒症患者并发急性肾损伤 (AKI) 的预测价值。**方法** 选取 2022 年 12 月至 2023 年 12 月西安交通大学第二附属医院收治的 118 例脓毒症患者为病患组, 根据是否发生 AKI 分为 AKI 组 ($n=71$) 和非 AKI 组 ($n=47$), 另选取本院同期健康体检者为健康组 ($n=40$), 比较病患组、健康组一般临床资料、外周血 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid 水平, 比较 AKI 组、非 AKI 组外周血 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid 水平。多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 AKI 的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid 对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值。**结果** 病患组年龄、凝血酶原时间 (PT)、合并糖尿病、血清胱抑素 C (CysC)、LRG1、penKid 水平高于健康组, *lncRNA CASC2*、血小板计数 (PLT) 水平低于健康组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); AKI 组 PT、CysC、LRG1、penKid 水平高于非 AKI 组, *lncRNA CASC2*、PLT 低于非 AKI 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, LRG1、penKid 是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, *lncRNA CASC2* 是其独立保护因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid 及其联合检测预测脓毒症患者并发 AKI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.821、0.872、0.805、0.951, 较单一预测, 联合预测效能更高 ($P<0.05$)。**结论** 外周血 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid 联合检测对脓毒症患者并发 AKI 具有较高预测价值, 显示出良好临床应用潜力。

【关键词】 长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 2; 富含亮氨酸 α -2 糖蛋白 1; 脑啡肽原 A 119-159; 脓毒症; 急性肾损伤

Prognostic value of peripheral blood *lncRNA CASC2*, LRG1 and penKid in patients with sepsis complicated with acute kidney injury

WANG Taoli, PEI Honghong*, BAI Zhenghai

(Emergency Department, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi, China, 710004)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the predictive value of peripheral blood long non-coding RNA cancer susceptibility candidate gene 2 (*lncRNA CASC2*), leucine-rich α -2 glycoprotein 1 (LRG1) and proenkephalin A 119-159 (penKid) in patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 118 patients with sepsis admitted to the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from December 2022 to December 2023 were selected as the patient group. They were divided into an AKI group ($n=71$) and a non-AKI group ($n=47$) based on the incidence of AKI. Healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital during the same period were selected as the health group ($n=40$). General clinical data, peripheral blood levels of *lncRNA CASC2*, LRG1 and penKid were compared between the patient group. Additionally, peripheral blood levels of *lncRNA CASC2*, LRG1 and penKid were compared between the AKI group and the non-AKI group. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of AKI in patients with sepsis. The predictive value of *lncRNA CASC2*, LRG1, and penKid in patients with sepsis complicated with AKI was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Age, prothrombin time (PT), diabetes mellitus, serum cystatin C (CysC), LRG1, and penKid levels in the patient group were higher than those in the healthy group, and *lncRNA CASC2* levels and platelet count (PLT) were lower than those in the healthy group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of PT, CysC, LRG1, and penKid in the AKI group were higher than those in the non-AKI group. Con-

基金项目: 西安交通大学第一附属医院临床研究项目 (XJTU1AF-CRF-2022-038)

作者单位: 西安交通大学第二附属医院急诊科, 陕西, 西安 710004

*通信作者: 裴红红, E-mail: 18991237562@163.com

versely, *lncRNA CASC2* and PLT levels were lower in the AKI group compared to the non-AKI group, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that LRG1 and penKid were independent risk factors for AKI in patients with sepsis, while *lncRNA CASC2* was identified as an independent protective factor ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of *lncRNA CASC2*, LRG1, penKid, and their combined detection in predicting AKI in sepsis patients was 0.821, 0.872, 0.805 and 0.951, respectively. This was higher than of the AUC of single prediction. The combined prediction efficiency was significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of *lncRNA CASC2*, LRG1, and penKid in peripheral blood has a high predictive value in patients with sepsis complicated by AKI, demonstrating significant potential for clinical application.

[KEY WORDS] Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate gene 2; Leucine-rich α 2-glycoprotein 1; Proenkephalin A 119-159; Sepsis; Acute kidney injury

脓毒症是由感染引发的全身炎症反应综合征,导致呼吸急促、心率加快、尿量减少等症状,并能迅速发展,进一步引起脓毒性休克、多器官功能衰竭等,其中急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是常见并发症之一^[1]。脓毒症并发AKI会导致患者肾功能急剧下降、电解质紊乱,显著增加患者死亡风险,因此早期预测脓症患者并发AKI风险,对指导临床治疗、改善脓症患者预后具有重要意义^[2]。近年来,长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)作为一类重要非编码RNA,在多种疾病的发生和发展中发挥着关键作用,长链非编码RNA 癌易感性候选基因2(Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate gene 2, lncRNA CASC2)在癌症中发挥着抑癌基因的作用,其异常表达与肿瘤的发生、发展密切相关^[3]。富含亮氨酸 α -2糖蛋白1(Leucine-rich α 2-glycoprotein 1, LRG1)能通过调节体内转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)通路来影响炎症反应等生物功能,在评估脓毒症的病情严重程度及预后方面展现出重要价值^[4]。而脑啡肽原A 119-159(Proenkephalin A 119-159, penKid)作为一种新型血清学指标,是脑啡肽前体片段,其浓度可以反映肾小球滤过率的实际水平,对肾功能损伤具有预测价值^[5-6]。本研究探讨外周血 *lncRNA CASC2*、LRG1、penKid对脓症患者并发AKI的预测价值,旨在为优化脓症患者预后管理提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2022年12月至2023年12月西安交通大学第二附属医院收治的118例脓症患者为病患组,另选取同期40例健康体检者为健康组。纳入标准:①符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》诊断标准^[7];②年龄 >18 岁;③临床资料完整;④患者及其家属知情且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并呼吸衰竭等其他严重并发症;③合并肝肾功能异常者;④合并先天免疫障碍患者;⑤急性肾小管坏死等其他疾病引起的AKI。本试验经西安交通大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅医院电子病历,收集患者、健康者临床基线资料,包括性别、年龄、疾病史、凝血酶原时间(Prothrombin

time, PT)、血小板计数(Platelet, PLT)、血清胱抑素C(Cystatin C, CysC)等。

1.2.2 分组方法

根据《KDIGO急性肾损伤临床实践指南》^[8],若在48小时内,血肌酐水平相较于基线值上升超过 $26.5 \mu\text{mol/L}$,或者血肌酐水平达到基线值的150%,或是持续6小时以上尿量低于 $0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,满足上述任一条件即可判定为发生AKI,共71例患者,将其纳入AKI组,余下47例患者纳入非AKI组。

1.2.3 实验室指标收集

健康组于入院时,病患组于治疗前,分别采集静脉外周血5 mL,置于含有抗凝剂的采血管中混匀,设置离心参数为 3000 r/min 、离心半径15 cm,离心时间10 min,吸取上清液于冰上保存备用。采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自美仑生物)检测penKid、LRG1水平。采用实时定量聚合酶链反应技术(Real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测*lncRNA CASC2*表达量:按照Trizol法提取样本中的总RNA,将其逆转录成cDNA,PCR扩增程序体系设定为: 95°C 5 min; 95°C 30 s; 60°C 30 s,共40个循环,内参基因选用*GAPDH*,引物序列由上海捷瑞生物工程有限公司合成,用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

引物名称	序列(5'-3')	长度(bp)
<i>GAPDH</i>	F: TCAAGAAGGTGGTGAAGCA R: AGGTGGAGGAGTGGGTGT	23
<i>lncRNA CASC2</i>	F: TACAGGACAGTCAGTGGTGGTA R: ACATCTAGCTTAGGAATGTGGC	30

1.4 统计学方法

统计学处理采用SPSS 23.0软件;符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,进行 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归模型分析脓毒症并发AKI的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析penKid、LRG1、*lncRNA CASC2*对脓毒症并发AKI的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病患组、健康组临床资料比较

病患组年龄、PT、合并糖尿病、CysC、LRG1、penKid水平

高于健康组, *lncRNA CASC2*、PLT水平低于健康组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 病患组、健康组临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

项目	病患组 ($n=118$)	健康组 ($n=40$)	t/χ^2 值	P 值
性别	男 59(50.00) 女 59(50.00)	23(57.50) 17(42.50)	0.644	0.422
年龄(岁)	58.91±3.57	53.12±3.41	8.963	<0.001
PT(s)	17.78±3.45	11.42±3.77	9.840	<0.001
CysC(mg/L)	1.34±0.33	0.53±0.11	15.212	<0.001
PLT($10^9/L$)	228.74±21.78	243.18±18.38	3.762	<0.001
谷丙转氨酶(U/L)	33.21±3.27	34.17±3.23	1.610	0.110
身体健康指数(kg/m^2)	25.47±3.27	24.86±3.33	1.015	0.311
血红蛋白(g/L)	142.04±7.87	141.82±7.23	0.156	0.876
血肌酐($\mu mol/L$)	102.52±4.28	103.28±5.01	0.929	0.355
高血压	有 39(33.05) 无 79(66.95)	18(45.00) 22(55.00)	1.850	0.174
冠心病	有 31(26.27) 无 87(73.73)	9(22.50) 31(77.50)	0.225	0.636
糖尿病	有 97(82.20) 无 21(17.80)	15(37.50) 25(62.50)	28.927	<0.001
<i>lncRNA CASC2</i>	0.72±0.15	1.11±0.17	13.731	<0.001
penKid(ng/mL)	22.74±2.34	17.38±2.27	10.032	<0.001
LRG1($\mu g/mL$)	41.59±3.08	33.17±2.18	15.971	<0.001

2.2 AKI组、非AKI组临床资料比较

AKI组PT、CysC、LRG1、penKid水平高于非AKI组, *lncRNA CASC2*、PLT低于非AKI组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

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

项目	AKI组 ($n=71$)	非AKI组 ($n=47$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.24±3.08	58.45±3.27	1.331	0.186
PT(s)	18.66±2.78	16.45±2.57	4.355	<0.001
CysC(mg/L)	1.41±0.36	1.23±0.33	2.747	0.007
PLT($10^9/L$)	220.08±19.28	232.98±19.30	3.557	<0.001
糖尿病(例)	有 57(80.28) 无 14(19.72)	40(85.11) 7(14.89)	0.450	0.502
<i>lncRNA CASC2</i>	0.65±0.13	0.82±0.15	6.538	<0.001
penKid(ng/mL)	24.15±2.11	20.61±2.33	8.557	<0.001
LRG1($\mu g/mL$)	43.28±3.65	39.04±3.25	6.448	<0.001

2.3 脓毒症并发AKI的多因素Logistic回归分析

以脓毒症并发AKI为因变量(无=0, 有=1), 以PT、CysC、PLT、*lncRNA CASC2*、penKid、LRG1水平为自变量行多因素Logistic回归分析。结果显示, LRG1、penKid是脓毒症并发AKI的独立危险因素, *lncRNA CASC2*是其独立保护因素($P < 0.05$)。见表4。

2.4 LRG1、*lncRNA CASC2*、penKid水平预测脓毒症并发AKI的预测效能

ROC曲线结果显示LRG1、*lncRNA CASC2*、penKid水平及其联合检测预测脓毒症并发AKI的曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为0.821、0.872、0.805、0.951, 较单一预测, 联合预测效能更高($P < 0.05$)。见表5、图1。

表4 脓毒症并发AKI的多因素Logistic回归分析

自变量	赋值	β 值	$S.E$ 值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P 值
PT	连续变量	0.634	0.333	3.625	1.885	0.981~3.621	0.057
CysC	连续变量	0.627	0.337	3.462	1.872	0.967~3.624	0.063
PLT	连续变量	-0.637	0.339	3.531	0.529	0.272~1.028	0.060
<i>lncRNA CASC2</i>	连续变量	-1.024	0.298	11.808	0.359	0.200~0.644	<0.001
penKid	连续变量	1.124	0.308	13.318	3.077	1.683~5.628	<0.001
LRG1	连续变量	1.143	0.297	14.811	0.319	0.178~0.571	<0.001

表5 LRG1、*lncRNA CASC2*、penKid水平预测脓毒症并发AKI的预测效能

检测变量	AUC	截断值	约登指数	敏感度	特异度	95% CI	P 值
<i>lncRNA CASC2</i>	0.821	0.735	0.527	0.761	0.766	0.741~0.901	<0.001
penKid	0.872	22.885 (ng/mL)	0.647	0.775	0.872	0.805~0.938	<0.001
LRG1	0.805	41.920 ($\mu g/mL$)	0.485	0.676	0.809	0.727~0.883	<0.001
联合检测	0.951		0.760	0.845	0.915	0.916~0.985	<0.001

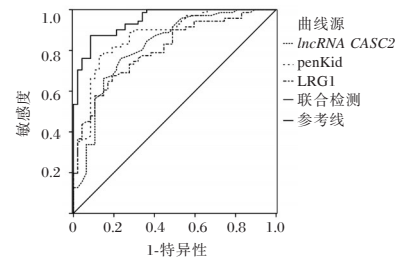


图1 ROC曲线

3 讨论

现阶段, 脓毒症并发症的预测方法主要有影像学检查、机器学习算法模型、评分系统等, 但存在局限性, 如影像学对于隐匿性变化难以捕捉, 模型性能依赖于训练数据质量和数量, 评分系统通常基于已发生的生理参数变化, 对于早期预测效果有限^[9]。而分子标志物预测能早期检测到与病情发展相关的特异分子水平变化, 提高预测精准度, 因此本研究进一步验证LRG1、penKid、*lncRNA CASC2*评估脓毒症并发AKI的预测价值^[10]。

本研究结果表明, 病患与健康人员的年龄、PT、合并糖尿病、CysC、LRG1、penKid、*lncRNA CASC2*水平存在差异, 且与非AKI组比较, AKI组PT、CysC、LRG1、penKid水平较高, *lncRNA CASC2*水平较低, 表明以上指标与脓毒症病情发展有关。进一步多因素Logistic回归分析结果表明, LRG1、penKid是脓毒症并发AKI的独立危险因素, *lncRNA CASC2*是保护因素, 提示检测LRG1、penKid、*lncRNA CASC2*水平有助于评估AKI的发生风险。在脓毒症患者中, 异常的血管生成会导致肾脏微循环障碍, 影响肾功能, 引发AKI发生。LRG1能改变内皮细胞形态特征, 激活TGF- β 信号通路和上调细胞外基质成分表达, 同时干扰肾小球滤过屏障功能, 从而促进患者体内新血管生成, 破坏肾脏微循环, 造成局部

缺血再灌注损伤等组织损害,导致患者蛋白尿等症状,进而促进机体肾脏炎症反应和纤维化过程,抑制上皮细胞修复、再生,促进脓毒症并发 AKI 进程^[11]。penKid 是竞争性内源 RNA,能与微小 RNA 竞争结合位点,脓毒症患者 penKid 水平升高能促进 Caspase-3 等促细胞凋亡基因表达、抑制 B 淋巴细胞瘤-2 基因等抗凋亡基因表达,从而使肾小管上皮细胞凋亡,加剧肾小管损伤和功能障碍,以促进 AKI 发生发展^[12]。同时 penKid 表达升高能抑制谷胱甘肽还原酶等酶类,从而削弱患者抗氧化防御系统,使机体内活性氧物质积累,引发脂质过氧化、蛋白质变性等损伤,进而损伤患者肾小管上皮细胞,增加脓毒症患者并发 AKI 风险^[13]。lncRNA CASC2 能影响钙通道或钙结合蛋白的表达,并促进细胞钠钾泵功能,从而调控患者细胞内钙、钾离子浓度,确保细胞内离子稳态,进而调控机体内线粒体功能、抗氧化应激反应等生物活动,维持患者细胞膜电位和整体细胞功能,有助于保持患者肾小管上皮细胞正常生理状态,降低脓毒症并发 AKI 风险^[14]。因此 LRG1、penKid、lncRNA CASC2 通过激活 TGF- β 信号通路、调节细胞凋亡和抗氧化系统、维持细胞内离子稳态及促进细胞修复再生,参与 AKI 发生过程,通过检测其水平变化能有效预测 AKI 发生发展进程,提高脓毒症患者预后。

本研究 ROC 曲线结果表明,lncRNA CASC2、LRG1、penKid 联合检测在预测脓毒症并发 AKI 中的预测效能更高,提示临床上能通过联合检测 lncRNA CASC2、LRG1、penKid 以提高诊断准确性,同时医生能更好评估脓毒症患者病情发展趋势,行调整药物剂量等措施,加强治疗方法个性化,防止进一步肾脏损害^[15]。

综上所述,外周血 lncRNA CASC2、LRG1、penKid 联合检测对脓毒症患者并发 AKI 具有较高预测价值,显示出良好临床应用潜力。

参考文献

- [1] 史东剑,赵大铭,张坤.脓毒症相关急性肾损伤患者血清 NLRP3、IL-17 表达水平与肾功能、肾脏预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(6):1007-1010+1014.
- [2] 李荣,赵荣,赵慧,等.急性肾损伤病例特征及短期预后影响因素分析[J].华南预防医学,2022,48(11):1356-1359.
- [3] 王家兴,申文凤,肖瑞,等.长链非编码 RNA 癌症易感性候选物 2 与印记基因 H19 在肝胆胆管癌中差异表达的分析[J].中国医学科学院学报,2022,44(1):72-80.
- [4] 杨婷婷,黄一丹,杨蓉蓉,等.2型糖尿病合并慢性牙周炎患者血清 LRG1、LDH 与牙周指标和牙周病变程度的关系[J].实用医学杂志,2024,40(16):2250-2255.
- [5] Walczak - Wieteska P, Zuzda K, Małyszko J, et al. Proenkephalin A 119 - 159 in Perioperative and Intensive Care - A Promising Biomarker or Merely Another Option?[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(21):2364.
- [6] 张军,林小飞,吴云朵,等.脓毒症患者外周血 sFasL、单核细胞 miR-147b 表达情况及其与预后的关系[J].中国当代儿科杂志,2025,27(1):82-87.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].中国急救医学,2018,38(9):741-756.
- [8] 吴冲,邢益门,周婷,等.老年急性胰腺炎患者血清 miR-29a 表达水平及其对并发急性肾损伤的预测价值[J].中国老年学杂志,2023,43(18):4392-4394.
- [9] Yue S, Li S, Huang X, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis[J]. J Transl Med, 2022,20(1):215.
- [10] von Groote T, Meersch-Dini M. Biomarkers for the Prediction and Judgement of Sepsis and Sepsis Complications: A Step towards precision medicine?[J]. J Clin Med, 2022,11(19):5782.
- [11] Van Wynsberghe M, Flejeo J, Sakhi H, et al. Nephrotoxicity of Anti-Angiogenic Therapies[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(4):640.
- [12] Kounatidis D, Vallianou NG, Psallida S, et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Where Are We Now?[J]. Medicina (Kaunas), 2024,60(3):434.
- [13] Thomas K, Zondler L, Ludwig N, et al. Glutamine prevents acute kidney injury by modulating oxidative stress and apoptosis in tubular epithelial cells[J]. JCI Insight, 2022, 7(21): e163161.
- [14] Mahtal N, Lenoir O, Tinel C, et al. MicroRNAs in kidney injury and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(10):643-662.
- [15] Dong J, Feng T, Thapa - Chhetry B, et al. Machine learning model for early prediction of acute kidney injury (AKI) in pediatric critical care[J]. Crit Care, 2021,25(1):288.
- [7] Ohd Y, Fong L. Cytotoxic CD4+T cells in cancer: expanding the immune effector toolbox [J]. Immunity, 2021, 54(12): 2701.
- [8] Philip M, Schietinger A. CD8+T cell differentiation and dysfunction in cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2022,22(4):209.
- [9] Zhu X, Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8011.
- [10] 卢俊,邓佳秀,秦娟,等.血浆中 TNF- α 、IL-6、ACE 水平及 DVH 参数与放射性肺炎发生的相关性分析[J].医学信息,2019, 32(10):78-80.
- [11] 侯盼飞,祝丽晶,濮娟,等.老年非小细胞肺癌患者放疗前后 Treg 及 Foxp3 mRNA 的变化[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(5):724-727.
- [12] Qian XL, Xu P, Zhang YQ, et al. Increased Number of Intratumoral IL-17+Cells, a Harbinger of the Adverse Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 180(2):311-319.
- [13] 郭雷鸣,丁高峰,徐文才,等.局部晚期非小细胞肺癌患者血清中 Ape1/Ref-1, ICAM-1 及 IL-17A 水平与放射性肺炎发生的相关性研究[J].中国肺癌杂志,2018,21(5):383-388.
- [14] Liao W, Hei TK, Cheng SK. Radiation-induced dermatitis is mediated by IL17-expressing $\gamma\delta$ T cells[J]. Radiat Res, 2017, 187(4): 454-464.
- [15] 刘维鹏,朱青山,冯连杰,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值,白细胞介素-17A 及转化生长因子- β 对局部晚期非小细胞肺癌患者发生放射性肺炎的诊断价值[J].癌症进展,2022,20(3):282-285.

(上接第 990 页)

基于生物信息学探索非酒精性脂肪性肝炎中关键免疫相关基因及免疫细胞浸润分析

王慧¹ 李文涛² 刘海颖¹ 王雅杰^{1*}

[摘要] **目的** 通过生物信息学分析鉴定非酒精性脂肪性肝炎(NASH)免疫相关基因(IRGs),并深入探讨免疫细胞浸润在NASH中的作用。**方法** 从GEO数据库下载数据集GSE89632,使用R软件对其进行差异表达基因(DEGs)分析。通过ImmPort数据库下载人类免疫基因数据集,与DEGs取交集得到差异免疫相关基因(DEIRGs),对DEIRGs进行GO和KEGG富集分析。通过STRING构建DEIRGs的蛋白互作(PPI)网络,并通过Cytoscape不同算法筛选关键免疫基因。CIBERSORT算法评估NASH肝脏组织中免疫细胞浸润情况。对关键免疫基因与浸润性免疫细胞进行相关性分析。**结果** 共得到37个DEIRGs。功能富集表明DEIRGs在炎症反应、免疫应答、细胞因子活性等生物学过程中具有重要意义。根据PPI网络筛选得到关键免疫基因*IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*PTGS2*、*FOS*。免疫细胞浸润结果显示,与健康对照组(HC)相比,NASH患者肝脏组织中CD4记忆性T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、M2型巨噬细胞比例显著增加,而naïve B细胞、浆细胞、NK细胞、DC细胞比例降低。相关分析结果显示,关键免疫基因*IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*FOS*、*PTGS2*与M2型巨噬细胞、未活化的肥大细胞呈正相关,与中性粒细胞、naïve B细胞、活化的肥大细胞呈负相关。**结论** 关键免疫基因和免疫细胞浸润差异在NASH发生发展中起重要作用。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝炎;免疫细胞浸润;生物信息学

Identification of key immune-related genes and immune cells infiltration in nonalcoholic steatohepatitis based on bioinformatics analysis

WANG Hui¹, LI Wentao², LIU Haiying¹, WANG Yajie^{1*}

(1. Laboratory Department of Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100015; 2. School of General Practice and Continuing Education, Capital Medical University, Beijing, China, 100069)

[ABSTRACT] **Objective** To identify immune-related genes (IRGs) and further explore the role of immune cell infiltration in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) through bioinformatics analysis. **Methods** Dataset GSE89632 was obtained from the GEO database, and analyzed for differentially expressed genes (DEGs) using R software. A human immune gene dataset was downloaded from the ImmPort database, and differentially immune-related genes (DEIRGs) were identified by overlapping with the DEGs. GO and KEGG enrichment analyses were performed with the DEIRGs. A protein-protein interaction (PPI) network of DEIRGs was created using STRING, and key immune genes were identified using Cytoscape analysis. The infiltration of immune cells in NASH liver tissues was assessed using the CIBERSORT algorithm. Correlation analysis was then performed between key immune genes and infiltrating immune cells. **Results** A total of 37 DEIRGs were obtained. Functional enrichment analysis showed that DEIRGs play an important role in the positive regulation of inflammatory response, immune response and cytokine-mediated signaling pathways. Key immune genes *IL1B*, *IL6*, *CCL2*, *PTGS2*, and *FOS* were identified based on the PPI network. The results showed that the proportions of CD4 memory resting T cells, $\gamma\delta$ T cells, and M2 macrophages in the liver tissue of NASH patients were significantly increased compared to healthy control (HC), while the proportions of naïve B cells, plasma cells, NK cells, and DC cells were decreased. Correlation analysis revealed that the key immune genes *IL1B*, *IL6*,

基金项目:首都卫生发展科研专项(2024-1-1201)

作者单位:1.首都医科大学附属北京地坛医院检验科,北京 100015

2.首都医科大学全科医学与继续教育学院,北京 100069

*通信作者:王雅杰, E-mail:wangyajie@ccmu.edu.cn

CCL2, *FOS*, and *PTGS2* were positively correlated with M2 macrophages and resting mast cells, but negatively correlated with neutrophils, naïve B cells, and activated mast cells. **Conclusion** Differential expressions of key immune genes and immune cell infiltration play important roles in the progression of NASH.

[KEY WORDS] Non-alcoholic steatohepatitis; Immune infiltration; Bioinformatics analysis

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是最常见的慢性肝病之一, 全球发病率约为 30.1%, 且呈逐年上升趋势, 影响了超 1/4 的成年人^[1]。MAFLD 的疾病谱从单纯性非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fat liver, NAFL) 到非酒精性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH), 并随着病情进展, 逐渐发展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌^[2-3]。其中 NASH 作为 MAFLD 中关键的进展阶段, 与 NAFL 相比, 其发展为肝硬化、肝癌等终末期肝病的风险为后者的 30~50 倍甚至更高^[4]。研究表明^[5-7], 氧化应激、细胞凋亡、胰岛素抵抗、脂肪毒性及免疫细胞失衡等均可影响 NASH 的进展。因其发病机制复杂, 目前尚无有效针对 NASH 的治疗靶点以及早期的预测指标。近年有文献报道, 炎症驱动的代谢紊乱可能在 NASH 发病中起核心作用, 包括免疫细胞的过度激活及细胞因子的释放等。深入了解 NASH 中不同免疫细胞及其亚型的潜在分子机制有助于 NASH 的诊疗。本研究对 NASH 中的免疫相关差异表达基因 (differentially expressed immune-related genes, DEIRGs) 进行生物信息学分析, 并分析其潜在的调控机制和功能, 采用 CIBERSORT 算法探究健康人和 NASH 患者肝脏组织中 22 种免疫细胞亚群的浸润情况。此外, 为了进一步探究 NASH 的潜在分子免疫机制, 分析了 DEIRGs 与浸润性免疫细胞的关系。

1 材料与方法

1.1 数据收集

从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载数据集 GSE89632。根据 GEO 数据库中获得的探针注释文件, 将数据集中的探针符号更改为基因符号, 当同一基因对应多个探针时, 将探针的平均值作为该基因的表达值。该数据集共包括 24 名健康对照 (healthy control, HC)、20 例单纯性脂肪肝患者 (simple steatosis, SS) 和 19 例 NASH 患者的肝脏组织。本研究选取其中的健康对照样本和 NASH 样本作为研究对象。

1.2 差异表达基因

使用 R 软件创建基因表达矩阵, 用 “limma” 包对数据队列进行差异分析, 采用 “FDR” 处理方法并设置过滤条件为 $|\log_2FC| > 1$, 校正 $P < 0.05$, 进行筛选得到差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。R 语言绘制可视化差异基因火山图和热图。Immport 数据库是目前最权威的免疫基因数据库之一, 涵盖了较为全面的人类免疫基因^[8]。从 ImmPort 数据库 (<https://www.immport.org/shared/genelists>) 下载人类免疫基因数据集, 将 1 793 个免疫基因与 DEGs 取交集得到 DEIRGs。

1.3 基因富集分析

通过 R 软件的 “clusterProfiler” 包对 DEIRGs 进行 GO 与 KEGG 通路富集分析。

1.4 蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析

将筛选得到的 DEIRGs 导入在线数据库 String (<https://string-db.org/>), 构建 PPI 网络图。采用 Cytoscape 软件 (3.10.1, <https://www.cytoscape.org/>) 中的 MCODE 和 Cytohubba 模块对结果进行进一步分析。

1.5 免疫细胞浸润分析

采用 CIBERSORT 算法对基因表达矩阵进行分析, 得到每个样本的 22 种免疫细胞比例。对 22 种浸润性免疫细胞进行 Spearman 相关分析。采用 “corrplot” 和 “vioplot” 包绘制免疫细胞之间的相关性图以及反映差异程度的小提琴图。

1.6 关键免疫基因与浸润性免疫细胞相关性分析

采用 R 语言中的 Spearman 相关分析探究枢纽免疫基因与浸润免疫细胞的潜在关系, 并应用 “ggpubr” 包进行可视化。

1.7 统计学方法

本研究使用 R 语言对数据集进行统计分析。使用 *t* 检验分析免疫细胞的浸润情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEIRGs 筛选

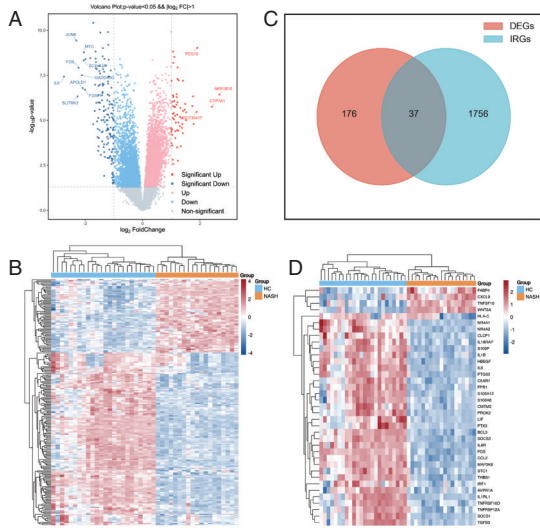
对 GSE89632 芯片中基因表达数据进行分析, 结果显示, 共获取 NASH 组与健康对照组 DEGs 共 213 个, 其中上调基因 62 个, 下调基因 151 个。见图 1A~B。DEGs 与 IRGs 取交集得到 37 个 DEIRGs。见图 1C。其在样本中表达的聚类热图见图 1D。

2.2 DEIRGs 的 GO 和 KEGG 富集分析

GO 分析包括生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 方面。GO 分析结果显示, DEIRGs 主要参与炎症反应、细胞因子介导的信号通路、免疫应答等生物学过程; 细胞组分主要包括细胞外间隙、胞外区、细胞表面等; 分子功能主要涉及细胞因子活性、RAGE 蛋白与配体之间的相互作用、生长因子活性等。见图 2A。KEGG 通路分析显示, 基因集主要富集在 TNF 信号通路、细胞因子受体-配体相互作用、IL-17 信号通路等。见图 2B。上述结果表明, 与 NASH 有关的免疫相关差异基因在多条通路上协同发挥作用, 细胞因子及其相关信号通路可能是影响 NASH 发生的关键。

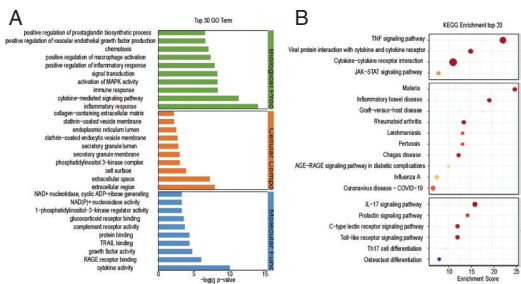
2.3 DEIRGs 的蛋白相互作用分析和关键基因模块提取

利用 STRING 数据库构建基于 DEIRGs 的蛋白相互作用



注：A. DEGs 火山图；B. DEGs 热图；C. DEGs 与免疫相关基因 Venn 图；D. DEIRGs 热图。

图1 DEGs 和 DEIRGs 可视化图



注：A. GO 分析；B. KEGG 分析。

图2 DEIRGs 的 GO 和 KEGG 富集分析

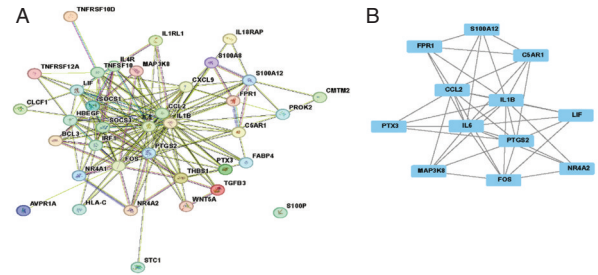
用网络 (PPI), 结果包含 37 个节点和 158 条边, 综合得分 > 0.734, $P < 1.0 \times 10^{-16}$ 。见图 3A。利用 CytoHubba 模块中的 6 种算法对 PPI 网络进行计算。得到的前 10 位基因见表 1。将 6 种算法的结果取交集, 筛选出 *IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*FOS*、*PTGS2* 这 5 个关键基因, 同时发现这些基因均出现在 MCODE 分析中的同一模块。见图 3B。

表 1 6 种算法获得的排名前 10 的核心基因

No.	BottleNeck	Stress	MNC	Radiality	Betweenness	Degree
1	<i>IL6</i>	<i>IL1B</i>	<i>IL1B</i>	<i>IL1B</i>	<i>IL1B</i>	<i>IL1B</i>
2	<i>CCL2</i>	<i>IL6</i>	<i>IL6</i>	<i>IL6</i>	<i>IL6</i>	<i>IL6</i>
3	<i>PTGS2</i>	<i>PTGS2</i>	<i>CCL2</i>	<i>CCL2</i>	<i>PTGS2</i>	<i>CCL2</i>
4	<i>IL1B</i>	<i>CCL2</i>	<i>PTGS2</i>	<i>PTGS2</i>	<i>CCL2</i>	<i>PTGS2</i>
5	<i>TNFSF10</i>	<i>FOS</i>	<i>FOS</i>	<i>FOS</i>	<i>FOS</i>	<i>FOS</i>
6	<i>PROK2</i>	<i>TNFSF10</i>	<i>SOCS3</i>	<i>SOCS3</i>	<i>TNFSF10</i>	<i>SOCS3</i>
7	<i>HBEGF</i>	<i>S100A12</i>	<i>IRF1</i>	<i>IRF1</i>	<i>S100A12</i>	<i>IRF1</i>
8	<i>S100A12</i>	<i>CXCL9</i>	<i>CXCL9</i>	<i>CXCL9</i>	<i>PROK2</i>	<i>CXCL9</i>
9	<i>FOS</i>	<i>PROK2</i>	<i>THBS1</i>	<i>HBEGF</i>	<i>CXCL9</i>	<i>THBS1</i>
10	<i>CLCF1</i>	<i>SOCS3</i>	<i>SOC1</i>	<i>THBS1</i>	<i>LIF</i>	<i>SOC1</i>

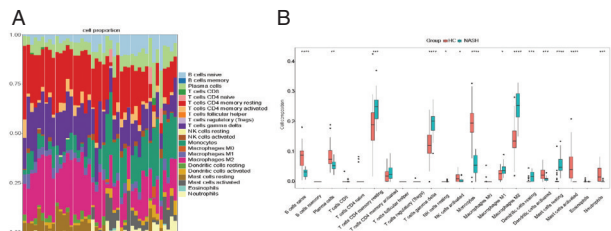
2.4 免疫浸润分析

采用 CIBERSORT 分析 22 种免疫细胞在不同样本中的浸润程度, 前 19 组为 NASH 样本, 后 24 组为 HC 样本。见图 4A。与 HC 组相比, NASH 组未活化的 CD4 记忆性 T 细胞、



注：A. STRING 数据库构建的差异基因网络图；B. MCODE 模块。
图3 DEIRGs 的 PPI 网络

$\gamma\delta$ T 细胞、M2 型巨噬细胞比例显著增加, 而 naïve B 细胞、浆细胞、NK 细胞、DC 细胞比例降低。见图 4B。

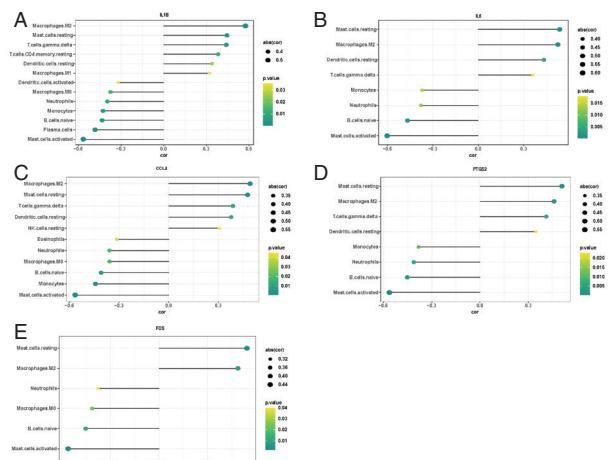


注：A. 不同样本中 22 种免疫细胞浸润程度；B. 免疫细胞浸润小提琴图。

图4 免疫细胞浸润分析

2.5 关键免疫基因与浸润性免疫细胞相关性分析

相关性分析结果显示, 关键免疫基因 *IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*FOS*、*PTGS2* 与 M2 型巨噬细胞、未活化的肥大细胞呈正相关, 与中性粒细胞、naïve B 细胞、活化的肥大细胞呈负相关; 除 *FOS* 外, 其他 4 个关键基因与 $\gamma\delta$ T 细胞呈正相关。见图 5。



注：A. *IL1B* 与免疫细胞相关性分析, B. *IL6* 与免疫细胞相关性分析, C. *CCL2* 与免疫细胞相关性分析, D. *PTGS2* 与免疫细胞相关性分析, E. *FOS* 与免疫细胞相关性分析。

图5 关键免疫基因与免疫细胞浸润相关性分析

3 讨论

NASH 正迅速成为肝硬化和肝细胞癌的主要原因, 但其发病机制尚未阐明^[1]。近年越来越多的研究表明^[6, 9], NASH

的发病可能与免疫和炎症反应有关。当肝损伤发生时,肝脏免疫系统被激活并驱动肝星状细胞活化,而肝星状细胞又可产生促炎因子和趋化因子,将免疫细胞招募至受损肝脏,使炎症持续存在,这种恶性循环最终导致正常组织被纤维疤痕所取代,进展为肝硬化和肝细胞癌^[10]。因此,进一步明确NASH肝脏中的免疫微环境及寻找有效的治疗靶点和潜在生物标志物是目前临床治疗NASH面临的首要问题。

本研究通过对GSE89632中的NASH样本和健康对照样本分析,并将差异基因与免疫相关基因取交集,得到37个与NASH进展相关的免疫基因,这些基因主要富集在炎症反应、免疫应答等通路,与之前被报道的NASH发病机制与炎症反应持续存在相一致^[11]。随后通过PPI网络分析,Cytohubba多种算法相互验证,筛选出*IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*PTGS2*、*FOS*关键免疫基因。研究表明^[12-13],*IL1B*、*IL6*所编码的蛋白IL-1 β 、IL-6在NASH发病进程中促进肝脂肪变性、刺激肝星状细胞产生纤维蛋白,最终导致肝纤维化。*CCL2*作为趋化因子家族中的一员,通过与其受体CCR2结合,招募巨噬细胞向组织损伤处浸润并分泌促炎因子TNF- α 、IL-1 β 等,加速NASH肝脏的炎症反应^[14]。有研究表明^[15-16],*CCL2*-CCR2轴的激活可促进NASH小鼠中肝脏和脂肪组织中的巨噬细胞积聚,而CCR2缺陷小鼠肝脏内炎性细胞积聚减少,肝纤维化程度降低。*PTGS2*也被称为环氧酶2(COX-2),是将花生四烯酸转化为前列腺素的关键限速酶^[17]。*PTGS2*及其下游的前列腺素E2通过与Toll样受体信号通路相互作用诱导NASH炎症发生,选择性*PTGS2*抑制剂可以显著改善NASH小鼠中的肝脏脂肪变性、炎症和肝损伤^[18]。

进一步研究*IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*PTGS2*、*FOS*与免疫细胞浸润的关系,发现这些关键免疫基因与M2型巨噬细胞、未活化的肥大细胞呈正相关,与中性粒细胞、naïve B细胞、活化的肥大细胞呈负相关,但其潜在的相互作用需进一步通过实验明确。与正常样本相比,NASH患者肝脏组织中CD4记忆性T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、M2型巨噬细胞比例显著增加,而naïve B细胞、浆细胞、NK细胞、DC细胞比例降低,免疫细胞的浸润程度可能与疾病的发生有关。本研究证实*IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*PTGS2*、*FOS*似乎通过调节免疫细胞浸润在NASH中发挥关键作用,但是需要进一步的实验验证关键基因对免疫细胞的调控作用。

综上所述,*IL1B*、*IL6*、*CCL2*、*PTGS2*和*FOS*是NASH进展过程中的关键免疫相关基因,其与免疫细胞浸润具有显著相关性。这些关键基因可能成为NASH患者诊断的潜在标志物和干预靶点。

参考文献

- [1] Manikat R, Ahmed A, Kim D. Up-to-date global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(6):956-959.
- [2] Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Loomba. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(4):223-238.
- [3] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1):328-357.
- [4] Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1913-1928.
- [5] Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes [J]. *Hepatology*, 2014, 59(2):713-23.
- [6] Wang W, Gao X, Kang N, et al. Shared biomarkers and immune cell infiltration signatures in ulcerative colitis and nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):18497.
- [7] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10):633-646.
- [8] Zalocusky KA, Kan MJ, Hu Z, et al. The 10,000 Immunesomes Project: Building a Resource for Human Immunology [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7):1995.
- [9] Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(7):429-443.
- [10] Guo Z, Wu Q, Xie P, et al. Immunomodulation in non-alcoholic fatty liver disease: exploring mechanisms and applications [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1336493.
- [11] Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, et al. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5):1294-303.
- [12] Kucsera D, Tóth VE, Sayour NV, et al. IL-1 β neutralization prevents diastolic dysfunction development, but lacks hepatoprotective effect in an aged mouse model of NASH [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):356.
- [13] Shriki A, Lanton T, Sonnenblick A, et al. Multiple Roles of IL6 in Hepatic Injury, Steatosis, and Senescence Aggregate to Suppress Tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18):4766-4777.
- [14] Cao S, Liu M, Sehrawat TS, et al. Regulation and functional roles of chemokines in liver diseases [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9):630-647.
- [15] Mitchell C, Couton D, Couty JP, et al. Dual role of CCR2 in the constitution and the resolution of liver fibrosis in mice [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5):1766-75.
- [16] Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(46):E3186-95.
- [17] He X, Hu Y, Liu W, et al. Deciphering the Effective Constituents and Mechanisms of *Portulaca oleracea* L. for Treating NASH via Integrating Bioinformatics Analysis and Experimental Pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:818227.
- [18] Xia SF, Le GW, Wang P, et al. Regressive Effect of Myricetin on Hepatic Steatosis in Mice Fed a High-Fat Diet [J]. *Nutrients*, 2016, 8(12):799.

2023年秋冬季乌鲁木齐市某院流感患者临床特征及危险因素分析

查贺飞 史茜 蔺豪杰 张新*

[摘要] **目的** 探讨并分析新疆生产建设兵团医院2023年秋冬季(2023年10月至2024年1月)流感流行特点、流感患者临床特征及进展为重症的危险因素,为流感预防、患者早期诊治及预后提供依据。**方法** 纳入2023年秋冬季就诊于新疆生产建设兵团医院呼吸与危重症医学科的流感患者552例,收集其一般临床资料及实验室结果,根据患者感染流感病毒的型别分为甲流组和乙流组,根据住院患者疾病严重程度分为重症/危重症组和非重症组,分析各组患者临床特点,采用多因素 Logistic 回归分析患者进展为重症/危重症的危险因素。**结果** 2023年秋冬季,甲型流感病毒检出率在2023年11月达高峰,乙型流感病毒检出率自2023年11月呈逐月递增趋势。甲流组和乙流组间年龄差异有统计学意义($\chi^2=32.577, P<0.05$),随着年龄增长,住院患者的比例增加,甲流组住院患者的比例高于乙流组,差异有统计学意义($\chi^2=19.042, P<0.05$)。甲流组和乙流组间白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEU)、C-反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白A差异有统计学意义($Z/\chi^2=14.789, 21.002, -6.089, -6.101, P<0.05$)。重症/危重症组年龄、住院时长、基础疾病患病率、病原菌合并感染率、病死率、WBC、NEU、单核细胞绝对值、中性粒细胞/淋巴细胞比值、CRP和降钙素原升高患者的比例均高于非重症组($Z/\chi^2=-5.969, -5.194, 19.023, 7.454, 11.228, -4.618, -4.449, -2.598, -2.792, -4.173, 7.066, P<0.05$)。年龄和住院时长是患者进展为重症/危重症的独立危险因素。**结论** 本院呼吸与危重症医学科流感患者以青壮年居多,对于高龄、患基础疾病等免疫力低下的患者,应及时监测患者的血常规、炎症指标及病原菌合并感染情况,关注其疾病进展,并采取积极措施降低院内感染发生的风险,以减少病人死亡。

[关键词] 甲型流感;乙型流感;重症/危重症;危险因素

Analysis of clinical characteristics and risk factors of influenza patients in a hospital in Urumqi during the autumn and winter of 2023

ZHA Hefei, SHI Qian, LIN Haojie, ZHANG Xin*

(Department of Clinical Laboratory, Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps / the Second Affiliated Hospital, Medical School of Shihezi University, Urumqi, Xinjiang, China, 830002)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the characteristics of the influenza epidemic, clinical features of influenza patients, and risk factors for progression to severe illness during the autumn and winter of 2023 (October 2023 to January 2024) in Xinjiang Production and Construction Corps Hospital. To offer guidance for influenza prevention, early diagnosis, treatment, and prognosis, serving as a valuable reference for healthcare professionals. **Methods** During the autumn and winter of 2023, a total of 552 influenza patients were included from the Department of Respiratory and Critical Care Medicine at Xinjiang Production and Construction Corps Hospital. General clinical data and laboratory results were collected and the patients were categorized into influenza A and influenza B groups based on the virus type. Hospitalized patients were further classified into severe/critical and non-severe groups based on disease severity. The study analyzed the clinical characteristics of patients in each group and utilized multi-factor logistic regression to identify the risk factors associated with progression to severe/critical disease. **Results** During the autumn and winter of 2023, the detection rate of influenza A virus peaked in November, while the detection rate of influenza B virus has been steadily increasing

基金项目:国家临床重点专科建设项目(兵财社[2023]16号);兵团医学检验临床医学研究中心建设项目(兵科发[2023]12号);兵团重点领域科技攻关计划项目(2022AB030)

作者单位:新疆生产建设兵团医院/石河子大学医学院第二附属医院检验科,新疆,乌鲁木齐 830002

*通信作者:张新, E-mail: zjq010902@126.com

since that same month. There was a significant difference in age distribution between the A and B influenza groups ($\chi^2=32.577, P<0.05$). As age increased, there was a noticeable increase in the proportion of hospitalized patients. Additionally, the proportion of hospitalized patients in the A flu group exceeded that in the B flu group, with a statistically significant difference ($\chi^2=19.042, P<0.05$). There were statistically significant differences in white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (NEU), C-reactive protein (CRP), and serum amyloid protein between the influenza A and B group ($Z/\chi^2=14.789, 21.002, -6.089, -6.101, P<0.05$). Age, length of hospitalization, prevalence of underlying diseases, pathogen coinfection rate, mortality rate, WBC, NEU, monocytes count, neutrophil/lymphocyte ratio, CRP and the proportion of patients with elevated levels of procalcitonin in the severe/critical group were higher than those of patients in the non-severe group ($Z/\chi^2=-5.969, -5.194, 19.023, 7.454, 11.228, -4.618, -4.449, -2.598, -2.792, -4.173, 7.066, P<0.05$). Age and length of hospitalization are independent risk factors for patients progressing to severe or critical illness.

Conclusion The majority of influenza patients in our hospital's Department of Respiratory and Critical Care Medicine are young adults. For elderly patients with underlying diseases, it is crucial to regularly monitor their blood routine, inflammatory indicators, and potential co-infections with pathogenic bacteria. Additionally, close attention should be given to the progression of their illness. Implementing proactive measures to minimize the risk of nosocomial infections can help decrease patient mortality rates.

[KEY WORDS] Influenza A; Influenza B; Severe/critical illness; Risk factors

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒感染导致的具有高度传染性的急性呼吸道疾病,常呈现季节性流行。流感病毒是正粘病毒科,根据病毒核蛋白和基质蛋白抗原性不同,流感病毒分为甲型、乙型、丙型和丁型流感病毒,引发流感季节性流行的主要是甲型和乙型流感病毒^[1]。流感患者主要临床表现为发热、咽痛、头痛,部分患者出现肺炎症状,少数患者病情进展迅速,继而并发呼吸衰竭、休克,甚至死亡^[2]。研究显示^[3-4],不同国家和地区及不同年份和季节,流感的流行特点不同。因此,持续监测流感的流行情况对流感的防控至关重要。乌鲁木齐市秋冬季节较寒冷,也常常是流感的高发季节。本研究回顾性分析新疆生产建设兵团医院2023年秋冬季门诊和住院流感患者临床特征及危险因素,为流感患者早期诊治、预后判断及流感预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年秋冬季(2023年10月至2024年1月)就诊于新疆生产建设兵团医院呼吸与危重症医学科具有流感样症状且进行核酸检测的患者1356例,每月就诊患者分别为67例、362例、473例和454例,甲型流感病毒核酸阳性患者分别是10例、144例、112例、48例,乙型流感病毒核酸阳性患者分别是0例、21例、93例、124例。最终纳入流感患者552例,男性246例,女性306例,患者年龄14~94岁,中位年龄38(29,55)岁,根据患者感染流感病毒的型别分为甲流组314例,乙流组238例。其中,门诊患者369例,住院患者183例,根据住院患者疾病严重程度分为重症/危重症组47例,非重症组136例。重症与危重症诊断标准参考《中国成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识》^[5]。纳入标准:就诊于新疆生产建设兵团医院呼吸与危重症医学科的流感患者。排除标准:①患有肿瘤等恶性疾病患者,②实验室结果或资料不全者。患基础疾病:指患者至少患有1种基础疾病(高血

压、糖尿病、心脏病、血脂异常、慢性肾病)。合并感染病原菌:指患者住院期间痰或肺泡灌洗液培养检出病原菌。本研究经院伦理委员会审查批准:免知情同意书。

1.2 方法

收集患者性别、年龄、临床资料、实验室结果。实验室结果为患者流感病毒核酸检测为阳性时当天数据。

1.3 仪器与试剂

核酸扩增仪(雅睿生物技术股份有限公司),全血细胞分析仪(迈瑞公司),全自动生化分析仪(Roche公司),Getein 1600(基蛋生物科技股份有限公司),FS-301(万孚生物技术有限公司),质谱仪(Burker公司),Vitek 2 Compact全自动微生物鉴定及药敏分析仪(梅里埃公司),琼脂平板(安图生物),病毒核酸检测试剂(圣湘生物科技股份有限公司)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件分析实验数据。采用Shapiro-wilk进行正态分布检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析患者进展为重症/危重症的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流感病毒流行特征及患者年龄与类型分布

2023年秋冬季,甲型流感病毒检出率在2023年11月达高峰,乙型流感病毒检出率呈逐月递增趋势。不同时间甲、乙型流感病毒检出率见图1A。随着年龄增长,住院患者的比例增加。见图1B。

2.2 一般资料

流感患者以青壮年居多,甲流组和乙流组间年龄差异有统计学意义($P<0.05$),性别差异无统计学意义($P>0.05$),甲流组住院患者比例高于乙流组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

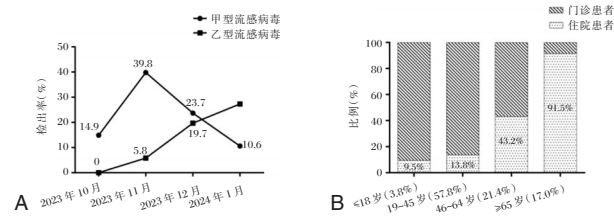


图1 不同时间甲、乙型流感病毒检出率及患者年龄与类型分布

2.3 实验室结果

甲流组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEU)降低的患者比例低于乙流组,C-反应蛋白

(CRP)、血清淀粉样蛋白(SAA)水平高于乙流组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组间淋巴细胞绝对值(LYM)、单核细胞绝对值(MON)差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.4 两组患者临床资料和实验室结果比较

重症/危重症组患者的年龄、住院时长、基础疾病患病率、病原菌合并感染率、病亡率、WBC、NEU、MON、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、CRP和降钙素原(PCT)升高患者的比例均高于非重症组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组间性别、LYM和红细胞沉降率测定(ESR)差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表1 流感患者一般资料 [n(%)]

组别	总计(n=552)	甲流组(n=314)	乙流组(n=238)	χ^2 值	P值
性别				1.945	0.163
男性	246(44.6)	148(47.1)	98(41.2)		
女性	306(55.4)	166(52.9)	140(58.2)		
年龄				32.577	<0.001
≤18岁	21(3.8)	6(1.9)	15(6.3)		
19~45岁	319(57.8)	159(50.6)	160(67.2)		
46~64岁	118(21.4)	76(24.2)	42(17.7)		
≥65岁	94(17.0)	73(23.3)	21(8.8)		
类型				19.042	<0.001
住院患者	183(33.2)	128(40.8)	55(23.1)		
门诊患者	369(66.8)	186(59.2)	183(76.9)		

表2 流感患者实验室结果 [n(%), M(P_{25}, P_{75})]

组别	总计(n=552)	甲流组(n=314)	乙流组(n=238)	Z/ χ^2 值	P值
WBC($\times 10^9/L$)				14.789	0.001
<3.5	86(15.6)	34(10.8)	52(21.8)		
3.5~9.5	439(79.5)	260(82.8)	179(75.2)		
>9.5	27(4.9)	20(6.4)	7(3.0)		
NEU($\times 10^9/L$)				21.002	<0.001
<1.8	64(11.6)	24(7.7)	40(16.8)		
1.8~6.3	422(76.4)	239(76.1)	183(76.9)		
>6.3	66(12.0)	51(16.2)	15(6.3)		
LYM($\times 10^9/L$)				4.587	0.101
<1.1	304(55.1)	184(58.6)	120(50.4)		
1.1~3.2	247(44.7)	129(41.1)	118(49.6)		
>3.2	1(0.2)	1(0.3)	0(0.0)		
MON($\times 10^9/L$)				2.569	0.277
<0.1	3(0.5)	2(0.6)	1(0.4)		
0.1~0.6	403(73.0)	221(70.4)	182(76.5)		
>0.6	146(26.5)	91(29.0)	55(23.1)		
CRP(mg/L)	12.5(4.8, 28.9)	16.7(8.9, 37.9)	5.8(3.3, 15.4)	-6.089	<0.001
SAA(mg/L)	41.3(12.8, 98.4)	66.5(36.0, 145.6)	20.0(7.7, 58.4)	-6.101	<0.001

表3 两组临床资料和实验室结果比较 [n(%), M(P_{25}, P_{75})]

组别	重症/危重症组(n=47)	非重症组(n=136)	Z/ χ^2 值	P值
性别			3.030	0.082
男性	28(59.6)	61(44.9)		
女性	19(40.4)	75(55.1)		
年龄(岁)	77(69, 83)	56(36, 74)	-5.969	<0.001
住院时长(天)	9(8, 12)	7(5, 8)	-5.194	<0.001
患基础疾病	39(83.0)	63(46.3)	19.023	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	7.73(5.63, 9.57)	5.10(3.86, 6.90)	-4.618	<0.001
NEU($\times 10^9/L$)	5.68(4.47, 7.54)	3.69(2.70, 5.16)	-4.449	<0.001
LYM($\times 10^9/L$)	0.79(0.56, 1.30)	0.88(0.59, 1.25)	-0.278	0.781
MON($\times 10^9/L$)	0.53(0.36, 0.81)	0.44(0.33, 0.57)	-2.598	0.009
NLR	6.78(3.89, 10.97)	3.82(2.44, 8.27)	-2.792	0.005
ESR(mm/h)	16(6, 43)	13(7, 24)	-1.106	0.269
CRP(mg/L)	30.59(12.28, 71.75)	14.11(4.47, 29.09)	-4.173	<0.001
PCT(ng/mL)			7.066	0.008
<0.05	13(27.7)	68(50.0)		
≥0.05	34(72.3)	68(50.0)		
病原菌合并感染	13(27.7)	15(11.0)	7.454	0.006
病亡	5(10.6)	0(0.0)	11.228	0.001

2.5 重症/危重症患者危险因素回归分析

以患者是否进展为重症或危重症为因变量,性别、年龄、住院时长、患基础疾病和病原菌合并感染为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄和住院时长是患者进展为重症或危重症的独立危险因素。见图2。

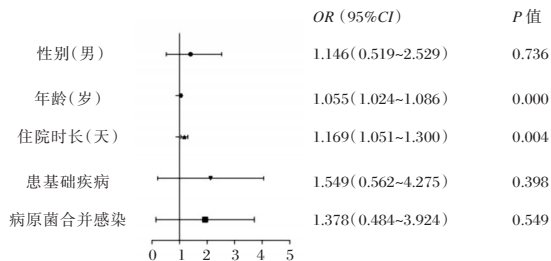


图2 重症/危重症患者危险因素回归分析

3 讨论

季节性流感导致大量人群感染,部分患者进展为重症,甚至死亡^[6]。动态监测流感病毒的流行情况,密切关注患者临床特征及进展为重症的危险因素,为预测疫情的暴发及趋势、评估疾病进展提供科学依据。

据报道^[7],我国2023年第四季度流感流行始于10月中下旬,于12月中旬达高峰,前期以甲型H3N2毒株为主,12月以来乙型Victoria系占比持续升高,各省份流感病毒检出率出现波动。本研究甲型流感病毒检出率在2023年11月达高峰,乙型流感病毒自11月呈逐月递增趋势,均较全国报道流行高峰时间略有提前,可能与乌鲁木齐市气温低于国内多数地方同期水平有关。

血常规和CRP、SAA等指标可用于感染性疾病的鉴别诊断和进展性评估。本研究中15.6%和55.1%的流感患者WBC、LYM降低,26.5%的患者MON升高,且流感患者CRP和SAA中位水平均升高,可能原因是流感病毒感染后直接损伤患者免疫细胞功能,降低LYM、WBC,并导致机体产生趋化因子,刺激骨髓产生MON^[8],部分流感患者合并病原菌感染导致CRP和SAA升高。乙流组WBC和NEU降低的比例高于甲流组,且CRP和SAA水平低于甲流组,与既往报道的部分结论一致^[9-10],提示这些指标在甲、乙型流感鉴别方面具有参考价值,但鉴于流感病毒的流行株与感染人群差异,其机制需进一步研究。本研究重症/危重症组WBC、NEU、MON、NLR、CRP和PCT升高的比例均高于非重症组,可能原因是重症/危重症组患者中合并感染病原菌的比例高于非重症组,提示临床应加强监测流感患者的炎症指标及合并病原菌感染情况,关注患者疾病进展,以降低病亡风险^[11]。

流感是导致呼吸道疾病死亡的主要原因之一,探讨患者进展为重症的危险因素,对重症流感患者的治疗和预后十分重要^[12]。本研究重症/危重症组患者年龄、住院时长、基础疾病患病率、病原菌合并感染率和病亡率均高于非重

症组,多因素 Logistic 回归分析发现,年龄和住院时长是患者进展为重症的独立危险因素,文献报道患基础疾病也是重症流感患者的危险因素^[13],但本研究并未体现这一结果,可能与本研究纳入的研究对象数量较少有关,提示应关注高龄、患基础疾病的流感患者病原菌合并感染情况,加强对高龄流感患者的管理,合理控制其住院时间,降低因免疫力低下或交叉感染发生院内感染的机率,以减少其进展为重症的风险。

本院呼吸与危重症医学科流感患者以青壮年居多,部分患者需住院接受治疗,对于高龄、患基础疾病等免疫力低下的患者,应及时监测患者的血常规、炎症指标及病原菌合并感染情况,关注其疾病进展,并采取积极措施降低院内感染发生的风险,以减少病人死亡。

参考文献

- [1] 陈丹阳,郑思钰,郑锐林,等.流感病毒研究进展[J].检验医学,2023,38(7):696-703.
- [2] 王亚坤,侯伟,贾美轩,等.儿童重症流感的临床特征及发生危重症的危险因素分析[J].中国全科医学,2021,24(11):1339-1343.
- [3] 杨芸,钱静娟,周学士,等.2018-2019年无锡市某三甲医院流感病原学监测结果[J].中华医院感染学杂志,2021,31(24):3712-3716.
- [4] 刘晴晴,姚云萱,杨振华.上海北部某院流感样病例流感病毒监测分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(15):1881-1884+1889.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会急诊医学分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,等.中国成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识[J].中华急诊医学杂志,2019,28(10):1204-1217.
- [6] 王蜀强,曾俊,万朝敏,等.四川省流行性感冒中西医结合诊疗专家共识(2023版)[J].实用医院临床杂志,2023,20(2):1-11.
- [7] 任婧寰,秦颖,陈操,等.2024年2月中国需关注的突发公共卫生事件风险评估[J].疾病监测,2024,39(2):135-137.
- [8] 汪阔,徐忠意,何家花.外周血NLR、PLR和LMR水平分析在儿童流感病毒与疱疹性咽峡炎感染鉴别诊断中的临床意义[J].现代检验医学杂志,2021,36(2):136-139.
- [9] 袁世梅,熊中政,徐传华,等.血常规、SAA及CRP在新型冠状病毒肺炎、甲型流感、乙型流感鉴别诊断中的作用[J].重庆医学,2020,49(17):2807-2810.
- [10] 徐霞,黄象维,刘林娜.白细胞计数、CRP、NLR及LMR在甲型、乙型流感患儿中的水平变化及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2023,33(8):998-1001+1005.
- [11] 邢正,付丹.儿童流感病毒感染临床特点及重症病例危险因素分析[J].中国小儿急救医学,2021,28(5):376-379.
- [12] 樊华峰,陈媛,徐鹏飞,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值在儿童流感重症化中的价值[J].检验医学与临床,2022,13(13):1824-1827.
- [13] 李杰红,郑智,姚彩霞,等.重症甲型H1N1流感相关危险因素因素的Meta分析[J].中华现代护理杂志,2019,25(23):2971-2976.

急性ST段抬高型心肌梗死患者外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达与GRACE危险分层的关系

袁百祥^{1*} 徐晶晶¹ 黄琨¹ 战洋¹ 韩全乐²

[摘要] 目的 探讨急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)外周血环状RNA染色质亚家族A成员5(*circRNA cSMARCA5*)、长链非编码RNA心肌梗死相关转录本(*lncRNA MIAT*)表达与全球急性冠状动脉时间注册风险(GRACE)评分的关系。方法 选取2021年12月至2023年12月唐山中心医院收治的65例急性STEMI患者(研究组)和同期65名体检健康成人(对照组)为研究对象,采用超声心动图检查左室射血分数(LVEF),采用全自动生化仪检测外周血心功能指标[血肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)]水平,RT-PCR检查外周血*circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT*表达,比较两组研究对象LVEF、心功能指标水平和外周血*circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT*表达。研究组根据GRACE评分分为低危组(18例)、中危组(28例)、高危组(19例),比较三组外周血*circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT*表达并采用Pearson相关性分析其表达与心功能、GRACE评分相关性。结果 研究组LVEF和外周血*circRNA cSMARCA5*表达低于对照组,CK-MB、cTnT、NT-proBNP水平和*lncRNA MIAT*表达高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。急性STEMI患者外周血*circRNA cSMARCA5*表达比较为:低危组>中危组>高危组,外周血*lncRNA MIAT*表达比较为:高危组>中危组>低危,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,*circRNA cSMARCA5*表达与LVEF呈正相关($P<0.05$),与CK-MB、cTnT、NT-proBNP和GRACE评分呈负相关(均 $P<0.05$);*lncRNA MIAT*表达与LVEF呈负相关($P<0.05$),与CK-MB、cTnT、NT-proBNP和GRACE评分呈正相关(均 $P<0.05$)。结论 *lncRNA MIAT*、*circRNA cSMARCA5*在急性STEMI患者外周血中的表达水平趋势变化与患者的心功能损伤、病情风险严重程度存在相关性。

[关键词] 急性心肌梗死; ST段抬高型; *circRNA cSMARCA5*; *lncRNA MIAT*; GRACE评分

Relationship between peripheral blood *circRNA cSMARCA5*, *lncRNA MIAT* and risk stratification of GRACE in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

YUAN Baixiang^{1*}, XU Jingjing¹, HUANG Kun¹, ZHAN Yang¹, HAN Quanle²

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000;

2. Department of Cardiology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between peripheral blood *circRNA SWI/SNF* related matrix associated actin dependent regulator of chromatin subfamily A member 5 (*circRNA cSMARCA5*), long non-coding RNA myocardial infarction association transcript (*lncRNA MIAT*) and scores of global registry of acute coronary events (GRACE) in patients with acute ST - segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 65 patients with acute STEMI in the study group and 65 healthy adults in the control group underwent physical examinations at Tangshan Central Hospital between December 2021 and December 2023. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was examined using echocardiography, and levels of cardiac function indexes [creatinine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP)] in peripheral blood were detected using an automatic biochemical analyzer. Additionally, expressions of *circRNA cSMARCA5* and *lncRNA MIAT* in peripheral blood were detected using RT-qPCR. The LVEF, levels of cardiac function indexes and expressions of peripheral blood *circRNA*

基金项目:河北省医学科学研究课题项目(20231775)

作者单位:1.唐山中心医院心血管内科,河北,唐山 063000

2.唐山市工人医院心内科,河北,唐山 063000

*通信作者:袁百祥, E-mail:15530514106@163.com

cSMARCA5 and *lncRNA MIAT* in the two groups were compared. Based on GRACE scores, patients in the study group were divided into low-risk (18 cases), medium-risk (28 cases) and high-risk groups (19 cases), and the expressions of peripheral blood *circRNA cSMARCA5* and *lncRNA MIAT* were compared among these groups. Pearson correlation analysis was then used to analyze the correlation between *circRNA cSMARCA5*, *lncRNA MIAT*, cardiac function, and GRACE scores. **Results** The LVEF and expression of peripheral blood *circRNA cSMARCA5* in the study group were lower than those in the control group, while levels of CK-MB, cTnT, and NT-proBNP, and expression of *lncRNA MIAT* were higher than those in the control group ($P<0.05$). In the low-risk group, moderate-risk group and high-risk group, the expression of peripheral blood *circRNA cSMARCA5* gradually decreased, while *lncRNA MIAT* gradually increased ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of *circRNA cSMARCA5* was positively correlated with LVEF ($P<0.05$), while negatively correlated with CK-MB, cTnT, NT-proBNP and GRACE score ($P<0.05$). The expression of *lncRNA MIAT* was negatively correlated with LVEF ($P<0.05$), while positively correlated with CK-MB, cTnT, NT-proBNP and GRACE score ($P<0.05$). **Conclusion** The changes in peripheral blood *lncRNA MIAT* and *circRNA cSMARCA5* are correlated with cardiac function impairment and disease severity in patients with acute STEMI.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; ST-segment elevation; *CircRNA cSMARCA5*; *LncRNA MIAT*; GRACE score

ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是急性心肌梗死的一种类型,心电图表现出ST段抬高,此类患者心肌梗死程度较严重、范围较广泛,容易诱发心脏瓣膜功能不全、心律失常和心力衰竭等并发症^[1-2]。全球急性冠状动脉事件注册风险(global registry of acute coronary events, GRACE)评分系统可以根据患者年龄、心率、收缩压等心脏功能指标对患者缺血风险、死亡风险分层进行评估,是临床医生准确评估患者病情严重程度的重要工具^[3]。我国心肌梗死患病率、死亡率逐渐增加,并且患病人群呈现出年轻化趋势,探究其发病机制对临床诊疗有指导意义。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200 nt的非编码序列,可通过与DNA、RNA和蛋白质相互作用,在表观遗传学、转录水平调控基因表达,参与心血管病发生、进展过程^[4-5]。敲低lncRNA心肌梗死相关转录本(lncRNA myocardial infarction association transcript, lncRNA MIAT)表达可以减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤^[6], *lncRNA MIAT*基因启动子多态性与汉族人群急性心肌梗死显著相关^[7]。环状RNA(Circular RNAs, circRNAs)为一种新型的非编码RNA,属于单链转录本,可以作为microRNA(miRNA)海绵与RNA结合蛋白结合,参与各种疾病病理机制。circRNAs染色质亚家族A成员5(circRNA SWI/SNF related matrix associated actin dependent regulator of chromatin subfamily A member 5, circRNA cSMARCA5)(circRNA hsa_circ_0001445)水平对冠状动脉粥样硬化有潜在识别价值^[8]。本研究旨在探讨外周血*circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT*在急性STEMI中的临床意义,并分析其潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年12月至2023年12月唐山中心医院收治的65例急性STEMI患者为研究组,另选取同期65名体检健康成年人为对照组。研究组纳入标准:①符合《急性ST段抬高型

心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》中的诊断标准^[9];②首次发病;③发病至入院治疗时间<12 h;④自愿参与研究。排除标准:①主动脉夹层、急性心包炎、急性肺动脉栓塞、气胸;②先天性心脏病或做过心脏支架植入术者;③严重肝肾功能不全;④合并恶性肿瘤;⑤伴有感染性疾病。研究组、对照组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。纳入对象均自愿签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审批。

表1 两组临床资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

临床资料	研究组($n=65$)	对照组($n=65$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	63.15±5.34	62.49±5.88	0.670	0.504
性别			0.807	0.369
	男 42(64.62)	37(56.92)		
	女 23(35.38)	28(43.08)		
BMI(kg/m ²)	22.19±2.36	22.34±2.29	0.368	0.714
吸烟史	27(41.54)	22(33.85)	0.819	0.366
饮酒史	23(35.38)	19(29.23)	0.563	0.453
高血压	26(40.00)			
糖尿病	18(27.69)			
居住地			0.290	0.590
	城镇 41(63.08)	38(58.46)		
	农村 24(36.92)	27(41.54)		

1.2 方法

1.2.1 GRACE评分评估

急性STEMI患者入院后进行GRACE评分^[10],包括年龄、心率、收缩压、肌酐、Killip分级、心电图ST段变化、入院时的心脏骤停和心肌标志物,GRACE评分计算在https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx上完成,根据GRACE评分情况将急性STEMI患者分为低危组(GRACE评分≤108分)18例、中危组(GRACE评分109~140分)28例和高危组(GRACE评分>140分)19例。

1.2.2 心功能检查

使用超声心动图检查受试对象心功能,记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。取所有受试者肘静脉血3 mL,使用全自动生化仪(DXC600型号,美国贝克

曼库尔特公司)检测血肌酸激酶同工酶(creatinase kinase isoenzyme MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、N末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)水平。

1.2.3 外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达检测

采用 Trizol 法(总 RNA 提取试剂盒,北京百奥创新科技有限公司)提取全血总 RNA,紫外分光光度计检测所提 RNA 纯度和浓度,当 A260/A280 比值为 1.8~2.0 表示所得 RNA 质量合格,逆转录生成 cDNA(第一条链 cDNA 合成试剂盒,北京百奥创新科技有限公司)。使用 *lncRNA/circRNA*/基因定量实时聚合酶链式反应(qRT-PCR)试剂盒(广州锐博生物技术有限公司)进行 qRT-PCR,扩增条件为 95℃、30 s; 95℃、5 s, 60℃、30 s, 72℃、30 s, 40 个循环。使用仪器为 7300 Plus 荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司), *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达水平使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算,所用引物由上海·生工公司设计、合成。*circRNA cSMARCA5*, 上游引物: 5'-TGGGCGAAAGTTCACCTAGAA-3', 下游引物: 5'-CACATGTGTTGCTCCATGTCT-3'。*lncRNA MIAT*, 上游引物: 5'-TACAGTACTGTGAUAAGTAA-3', 下游引物: 5'-CAGTTATCAGTACT-3'。*GAPDH*, 上游引物: 5'-GGGAACTGTGGCG-TGAT-3', 下游引物: 5'-GAGTGGGTGTC-GCTGTTGA-3'。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析,组内两两比较用 *LSD-t* 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,使用 χ^2 检验;采用 *pearson* 相关性分析外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达与急性 STEMI 患者心功能、GRACE 评分的关系; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心功能指标比较

研究组的 LVEF 低于对照组,外周血 CK-MB、cTnT 和 NT-proBNP 水平均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组心功能指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	LVEF (%)	CK-MB (U/L)	cTnT ($\mu\text{g/L}$)	NT-proBNP (ng/L)
研究组	65	56.62±4.43 ^a	46.84±10.12 ^a	2.53±0.41 ^a	1712.46±123.04 ^a
对照组	65	65.33±3.79	12.31±3.04	0.11±0.03	84.29±12.54
<i>t</i> 值		12.045	26.346	47.460	106.137
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达比较

研究组患者外周血 *circRNA cSMARCA5* 表达低于对照组,外周血 *lncRNA MIAT* 表达高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	<i>circRNA cSMARCA5</i>	<i>lncRNA MIAT</i>
研究组	65	0.45±0.11 ^a	2.86±0.51 ^a
对照组	65	1.02±0.06	1.01±0.08
<i>t</i> 值		36.676	28.892
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 急性 STEMI 不同程度外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达比较

急性 STEMI 患者外周血 *circRNA cSMARCA5* 表达比较为:低危组>中危组>高危组,外周血 *lncRNA MIAT* 表达比较为:高危组>中危组>低危组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 急性 STEMI 不同程度外周血 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 表达比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	<i>circRNA cSMARCA5</i>	<i>lncRNA MIAT</i>
低危组	18	0.76±0.16	1.88±0.21
中危组	28	0.46±0.08 ^a	2.46±0.32 ^a
高危组	19	0.14±0.04 ^{ab}	4.38±0.64 ^{ab}
<i>F</i> 值		173.23	186.971
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与低危组比较,^a $P < 0.05$;与中危组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 与心功能、GRACE 评分相关性分析

Pearson 相关性分析显示 *circRNA cSMARCA5* 表达与 LVEF 呈正相关 ($P < 0.05$),与 CK-MB、cTnT、NT-proBNP 和 GRACE 评分呈负相关(均 $P < 0.05$);*lncRNA MIAT* 表达与 LVEF 呈负相关 ($P < 0.05$),与 CK-MB、cTnT、NT-proBNP 和 GRACE 评分呈正相关(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 *circRNA cSMARCA5*、*lncRNA MIAT* 与心功能、GRACE 评分相关性分析

指标	<i>circRNA cSMARCA5</i>		<i>lncRNA MIAT</i>	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
LVEF	0.258	0.012	-0.304	0.001
CK-MB	-0.264	0.009	0.244	0.031
cTnT	-0.329	<0.001	0.401	<0.001
NT-proBNP	-0.365	<0.001	0.359	<0.001
GRACE 评分	-0.318	<0.001	0.373	<0.001

3 讨论

STEMI 是因冠状动脉急性阻塞导致心肌缺血性坏死的急性病症,表现为乏力、心悸、烦躁、气短和心前区不适等症状。STEMI 患者常伴随心脏功能减退情况,预后较差。本研究结果显示,急性 STEMI 患者 LVEF 显著低于健康人,而外周血心功能损伤指标(CK-MB、cTnT 和 NT-proBNP)水平显著高于健康成人,说明急性 STEMI 患者存在心脏功能减退情况。

lncRNA广泛参与细胞代谢、细胞信号传导、细胞增殖、分化和死亡等生理过程, *lncRNA MIAT*可在心肌、肾脏细胞表达,具有调节蛋白质合成功能^[11]。本研究结果显示,急性STEMI患者外周血 *lncRNA MIAT*表达显著高于健康成人; *lncRNA MIAT*表达随急性STEMI患者的病情风险危重程度增加而升高;外周血 *lncRNA MIAT*表达与急性STEMI患者的LVEF呈负相关,与CK-MB、cTnT、NT-proBNP和GRACE评分呈正相关。结果与文献^[12]研究结果趋势相似,说明外周血 *lncRNA MIAT*表达与急性STEMI患者心脏功能损伤和病情危重程度有关。CK-MB、cTnT和NT-proBNP均为临床常用心肌损伤标志物,无心肌损伤情况下其在外周血中的水平极低。CK-MB是肌酸激酶的一种亚型,主要存在于心肌细胞中,参与细胞能量的转化过程,可为心肌细胞提供能量;cTnT是肌钙蛋白复合物的的重要组成部分,可与肌钙蛋白I、C共同作用调节心肌收缩和舒张。病理状态下,CK-MB、cTnT从损伤心肌细胞释放至血液中,导致其在外周血中的水平异常升高。NT-proBNP是proBNP分裂产生的无活性N端片段,心肌细胞受到容量负荷和压力负荷增高时NT-proBNP可由左心室分泌,致其水平升高。心肌细胞持续缺血会激发机体内炎症应激增强,过度炎症因子可对心肌细胞产生损伤,导致心肌损伤标志物水平异常升高。有研究表明^[13], *lncRNA MIAT*能够通过靶向作用miR-330-5p激活NF- κ B轴,促进心肌病的炎症反应和氧化应激。本研究结果显示,急性STEMI患者外周血 *lncRNA MIAT*表达与心功能、GRACE评分相关,分析可能与 *lncRNA MIAT*生理作用机制有关。

circRNA的分子结构稳定,保守性高,不容易被核酸外切酶降解, circRNA能够通过miRNA对circRNA下游的多种目标基因表达起到调控作用。本研究结果显示,急性STEMI患者外周血 *circRNA cSMARCA5*表达显著低于健康成人;急性STEMI患者外周血 *circRNA cSMARCA5*表达随着急性STEMI患者的病情风险危重程度增加而降低;外周血 *circRNA cSMARCA5*表达与急性STEMI患者的LVEF呈正相关,与CK-MB、cTnT、NT-proBNP和GRACE评分呈负相关。结果与文献^[14]研究结果趋势相似,说明外周血 *circRNA cSMARCA5*表达与急性STEMI患者心脏功能损伤和病情危重程度有关。分析可能与 *circRNA cSMARCA5*的生理功能有关, *circRNA cSMARCA5*可通过调节miR-640表达实现对内皮细胞的炎症反应、氧化应激反应和细胞凋亡的抑制作用^[15]。

综上所述, *lncRNA MIAT*、*circRNA cSMARCA5*在急性STEMI患者外周血中表达水平趋势变化与急性STEMI患者的心功能损伤、病情风险严重程度存在相关性。

参考文献

- [1] 马龙飞, 韩新宇, 陈昌, 等. STEMI患者外周血单个核细胞中MAPK通路与炎症反应及PCI后无复流的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(3):526-529.
- [2] 张鹏, 刘辉. 颈动脉内膜剥脱术后体重指数与早期预后的关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(3):8-14.
- [3] Koo CY, Zheng H, Tan LL, et al. Global registry of acute coronary events score underestimates post-acute coronary syndrome mortality among cancer patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(21):5222.
- [4] 刘欣健, 崔正军, 夏斯曼, 等. 长链非编码RNA与mRNA在烟雾吸入性损伤小鼠肺组织中的差异表达[J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(4):199-204+封2.
- [5] Dai R, Yang X, He W, et al. LncRNA AC005332.7 inhibited ferroptosis to alleviate acute myocardial infarction through regulating miR-331-3p/CCND2 axis[J]. *Korean Circ J*, 2023, 53(3):151-167.
- [6] Zhang M, Zhang Z, Hu J, et al. Knockdown of long noncoding RNA MIAT attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte injury by regulating the miR-488-3p/Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(1):63-74.
- [7] Ma R, He X, Zhu X, et al. Promoter polymorphisms in the lncRNA-MIAT gene associated with acute myocardial infarction in Chinese Han population: a case-control study[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2):BSR20191203.
- [8] Vilades D, Martínez-Cambor P, Ferrero-Gregori A, et al. Plasma circular RNA hsa_circ_0001445 and coronary artery disease: Performance as a biomarker[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3):4403-4414.
- [9] 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10):766-783.
- [10] Lin XL, Sun HX, Li FQ, et al. Admission high-sensitivity C-reactive protein levels improve the Grace risk score prediction on in-hospital outcomes in acute myocardial infarction patients[J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(3):282-290.
- [11] 王子叶, 杨堃, 温大蔚, 等. lncRNA MIAT在巨噬细胞炎症反应中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16):1921-1924, 1930.
- [12] 郭俊, 徐利, 郭森, 等. LncRNA NEAT1和LncRNA-MIAT在老年急性心肌梗死外周血中的表达及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(10):40-44.
- [13] Xing PC, An P, Hu GY, et al. LncRNA MIAT promotes inflammation and oxidative stress in sepsis-induced cardiac injury by Targeting miR-330-5p/TRAF6/NF- κ B Axis[J]. *Biochem Genet*, 2020, 58(5):783-800.
- [14] 赵静雯, 于海奕, 张永珍, 等. 环状RNA cSMARCA5在急性心肌梗死患者中的表达及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(12):901-906.
- [15] Cai Y, Xu L, Xu C, et al. Hsa_circ_0001445 inhibits ox-LDL-induced HUVECs inflammation, oxidative stress and apoptosis by regulating miRNA-640[J]. *Perfusion*, 2022, 37(1):86-94.

血清OPN、ACE2水平与NLR值变化与寻常型银屑病病情进展的关系

江万清 李立红 马军格 王畅 杜鹃 牛润亭*

[摘要] 目的 分析血清骨桥蛋白(OPN)、血管紧张素转换酶2(ACE2)水平与中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)值变化与寻常型银屑病病情进展的关系。方法 选取2021年5月至2024年3月邯郸市中心医院皮肤科收治的152例寻常型银屑病患者为观察组,另纳入同期于本院接受体检并确认健康的143名体检者为对照组。对比两组、观察组不同病情进展者OPN、ACE2水平、NLR值;采用Pearson相关性分析血清OPN、ACE2水平、NLR值与寻常型银屑病病情进展的关系;绘制ROC曲线,并评估OPN、ACE2、NLR单独及联合诊断重度寻常型银屑病的效果。结果 观察组血清OPN、ACE2水平、NLR值均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组OPN、ACE2、NLR值:轻度<中度<重度,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据Pearson相关性分析可得:OPN、ACE2水平及NLR值与寻常型银屑病病情进展呈正相关($P<0.001$)。OPN、ACE2、NLR三指标联合诊断重度寻常型银屑病的敏感度、特异度、AUC分别为92.00%、94.73%、0.915,均高于血清OPN、ACE2、NLR单独检测($P<0.05$)。结论 OPN、ACE2、NLR在银屑病患者中表达异常,三指标可辅助诊断银屑病病情进展,为临床评估银屑病病情进展提供可靠依据。

[关键词] OPN; ACE2; NLR; 寻常型银屑病

Relationship between the changes in serum OPN, ACE2 levels and NLR values and the progression of psoriasis vulgaris

JIANG Wanqing, LI Lihong, MA Junge, WANG Chang, DU Juan, NIU Runting*

(Department of Dermatology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between the changes of serum osteopontin (OPN), angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) levels and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) values and the progression of psoriasis vulgaris. **Methods** A total of 152 patients with psoriasis vulgaris admitted to the Department of Dermatology at Handan Central Hospital from May 2021 to March 2024 were selected as the observation group. Additionally, 143 healthy subjects who received physical examinations at our hospital during the same period were included as the control group. The levels of OPN, ACE2, and NLR were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum OPN and ACE2 levels, NLR values, and the progression of psoriasis vulgaris. An ROC curve was drawn to evaluate the effectiveness of OPN, ACE2, NLR alone, and in combination in diagnosing severe psoriasis vulgaris. **Results** The levels of serum OPN, ACE2, and NLR in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). OPN, ACE2, and NLR values in the observation group followed a pattern of mild < moderate < severe, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis revealed a positive correlation between OPN, ACE2 levels, NLR values, and the progression of psoriasis vulgaris ($P<0.001$). The sensitivity, specificity, and AUC of combined detection of OPN, ACE2, and NLR in diagnosing severe psoriasis vulgaris were 92.00%, 94.73% and 0.915, respectively. These values were higher than those of serum OPN, ACE2, and NLR alone ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of OPN, ACE2, and NLR is abnormal in patients with psoriasis. These three indicators can help diagnose the progression of psoriasis and provide a reliable basis for clinical evaluation of psoriasis disease.

[KEY WORDS] OPN; ACE2; NLR; Psoriasis vulgaris

基金项目:河北省医学科学研究计划项目(20220522)

作者单位:邯郸市中心医院皮肤科,河北,邯郸 056000

*通信作者:牛润亭, E-mail:chaobei_520@163.com

寻常型银屑病是一种具有特征性皮损的慢性皮肤病,其根治困难且复发率高^[1]。疾病初起时,患者皮损区域呈现红色丘疹;随病程演进,丘疹逐渐扩展或融合,形成边界清晰的棕红色斑块,斑块表面则覆盖有灰白至银白的鳞屑。据统计^[2],我国该病的发病率约为0.59%,患者群体中男性占比较高。该病发病机理复杂,涉及遗传、免疫等多个因素,但就后天因素考量,当前主流观点认为,免疫功能失调及炎症反应是导致其发病与进展的核心要素。血清骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种O-糖基化磷酸蛋白,可导致炎症反应及自身免疫性疾病的发生^[3]。血管紧张素转换酶2(Angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是一种重要的锌金属蛋白酶,具有抗炎作用,可调节炎症反应,减轻组织损伤^[4]。而中性粒细胞和淋巴细胞比值(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)可反映中性粒细胞和淋巴细胞的相对数量变化,可用于反映全身炎症反应^[5]。本文旨在分析血清OPN、ACE2水平与NLR值变化与寻常型银屑病病情进展的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月至2024年3月邯郸市中心医院皮肤科收治的152例寻常型银屑病患者为观察组,其中男99例,女53例;年龄19~70岁,平均年龄(40.05±8.17)岁;病程2个月~21年,平均病程(12.93±5.59)岁;病情进展^[7]:轻度26例,中度29例,重度97例。另纳入同期于本院接受体检并确认健康的143体检者为对照组,其中男91例,女52例;年龄18~72岁,平均年龄(41.16±7.63)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经院医学伦理委员会审核。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①均符合寻常型银屑病的相关诊疗标准^[6];②临床资料完整者;③年龄≥18岁;④近期未使用过维A酸类、抗炎类、免疫抑制剂等影响研究结果的药物,且未接受过任何治疗。排除标准:①妊娠/哺乳期患者;②患有自身免疫性、慢性系统性疾病者;③合并其他皮肤病,如湿疹、红斑狼疮等。

1.2 方法

1.2.1 血清OPN、ACE2、中性粒细胞、淋巴细胞水平检测

对照组于体检时、观察组患者于入院后,抽取空腹静脉血5 mL,离心(3 500 r/min, 10 min, 离心半径8 cm),留取上清液。采用酶联免疫吸附法检测OPN(试剂由深圳子科生物科技有限公司提供)、ACE2(试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供),采用迈瑞BC-6800Plus全血细胞分析仪检测中性粒细胞、淋巴细胞水平,并计算NLR(中性粒细胞水平/淋巴细胞水平)。

1.2.2 寻常型银屑病病情进展评估标准^[7]

采用银屑病面积和严重程度指数评分(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)作为评估工具,该评分体系由皮损面积评分与皮损严重程度评分构成。皮损面积评分:将评估区域划分为上肢、躯干、头部及下肢四个部分,依据各部

分皮损面积所占百分比的不同,给予0~6分的赋值。皮损严重程度评分则包括红斑、浸润及脱屑三大维度,根据各维度表现的严重程度分别赋予0至4分的评分。最终,通过将各区域的皮损面积评分与严重程度评分乘以相应的权重系数,分别计算出上肢、躯干、头部及下肢的PASI得分,并将这些得分求和,得出整体性的PASI总分。并根据总分将患者分为轻度(PASI评分<10)、中度(10≤PASI评分<20)、重度(PASI评分≥20)。

1.3 观察指标

对比两组OPN、ACE2、NLR水平;比较观察组不同病情进展OPN、ACE2、NLR水平;分析血清OPN、ACE2、NLR水平与寻常型银屑病病情进展的相关性;评估OPN、ACE2、NLR单独及联合诊断重度寻常型银屑病的效果。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立 t 检验;多组间比较采用重复测量方差,组内两两比较采用LSD法;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析OPN、ACE2、NLR及三者联合评估寻常型银屑病病情进展;采用Pearson相关性分析OPN、ACE2、NLR与寻常型银屑病病情进展的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组OPN、ACE2、NLR水平比较

观察组血清OPN、ACE2、NLR水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组OPN、ACE2、NLR水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	OPN(ng/mL)	ACE2(pg/mL)	NLR
对照组	143	4.58±1.24	596.35±131.14	2.52±0.89
观察组	152	9.19±2.28	1 263.18±257.67	5.23±1.13
<i>t</i> 值		21.384	28.255	22.789
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组不同病情进展OPN、ACE2、NLR水平比较

观察组OPN、ACE2、NLR水平:轻度<中度<重度,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 观察组不同病情进展OPN、ACE2、NLR水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	OPN(ng/mL)	ACE2(pg/mL)	NLR
轻度	26	5.01±1.02	847.07±145.62	3.55±0.92
中度	29	7.28±1.37 ^a	1 115.39±188.39 ^a	4.60±1.01 ^a
重度	97	10.88±2.42 ^{ab}	1 418.90±204.58 ^{ab}	5.87±1.09 ^{ab}
<i>F</i> 值		97.33	100.66	56.69
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度相比较,^a $P<0.05$ 。与中度相比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 OPN、ACE2、NLR水平与寻常型银屑病病情进展的相关性

Pearson相关性分析可得:OPN、ACE2、NLR水平与寻常型银屑病病情进展呈正相关($r=0.724, 0.717, 0.759, P<0.001$)。

2.4 OPN、ACE2、NLR 单独及联合诊断重度寻常型银屑病的价值

OPN、ACE2、NLR 三指标联合诊断重度寻常型银屑病的敏感度、特异度、AUC 分别为 92.00%、94.73%、0.915,均高于血清 OPN、ACE2、NLR 单独检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 OPN、ACE2、NLR 单独及联合诊断重度寻常型银屑病的价值

预测因子	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P 值
OPN	88.57	84.21	0.765	0.641~0.888	<0.001
ACE2	91.43	81.58	0.785	0.668~0.901	<0.001
NLR	82.85	86.84	0.758	0.629~0.887	<0.001
三指标联合	92.00	94.73	0.915	0.834~0.997	<0.001

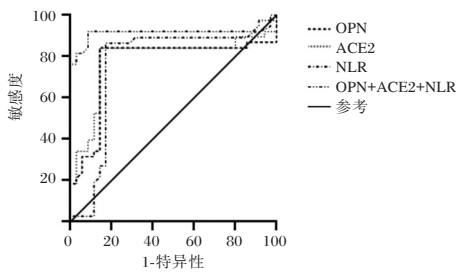


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

寻常型银屑病是一种普遍存在的炎症性皮肤病,具备遗传倾向,其发病率约占皮肤科门诊患者总数的 5%^[8]。迄今为止,寻常型银屑病的确切发病机制尚未完全明确,且缺乏彻底的根治手段。临床研究者对寻常型银屑病的发病机制开展深入探究,观察到在寻常型银屑病患者的血清中,特定生物学介质及活性酶的表达量显著高于健康个体,据此推测该疾病可能与细胞分化异常存在关联^[9]。后续研究进一步揭示^[10],对患者应用抑制淋巴细胞药物能有效缓解寻常型银屑病的症状,表明免疫细胞的异常分化与该疾病的发病紧密相关。

OPN 通过其 Arg-Gly-Asp 序列与多种细胞的整合素受体进行特异性相互作用,进而对细胞的聚集、迁移及增殖过程进行精细调控^[11]。最新研究表明^[12],OPN 作为免疫细胞聚集的关键调节因子,能够促进 Th1 型细胞因子合成,抑制 Th2 型细胞因子分泌,从而在 Th1/Th2 失衡相关疾病的发病机理中发挥核心调控作用。在银屑病发病过程中,ACE2 的表达受到多种细胞因子的调控,尤其是 γ 干扰素等促炎因子的影响,导致其表达水平上调^[13]。此外,ACE2 还与角质细胞增殖密切相关,其通过与膜蛋白 CD147 的相互作用促进 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活,从而调控角质细胞过度增殖,而角质细胞的异常增殖是银屑病皮肤病变的重要特征之一。NLR 则是一种新兴的炎症评估指标,综合考量中性粒细胞在非特异性炎症反应中的激活状态,以及淋巴细胞在调控炎症反应中的核心作用,具有较强的稳定性,可更全面地映射机体的炎症及应激反应状态。中性粒细胞作为免疫系统的重要组成部分,在银屑病中异常升高,并可分泌各种促炎细胞因子,进一

步参与银屑病的进展;促炎细胞因子又能反作用于中性粒细胞,促进其趋化、聚集于表皮和真皮,从而加重银屑病皮损的炎症^[14-15]。在本研究中,寻常型银屑病患者血清中的 OPN、ACE2、NLR 水平显著高于健康对照组,且 OPN、ACE2、NLR 水平与寻常型银屑病的疾病进展呈正相关,提示 OPN、ACE2、NLR 与寻常型银屑病的发生、发展密切相关。

进一步 ROC 分析发现,血清 OPN、ACE2、NLR 对银屑病疾病进展均具有一定的评估作用,且三指标联合的诊断效能更佳。OPN 主要侧重于反映炎症和免疫调节方面的异常,ACE2 更多地与血管生成有关,NLR 则从整体上体现炎症状态下白细胞的比例变化,三个指标分别从不同角度切入银屑病的病理生理过程,联合检测可以更全面地覆盖银屑病发生发展的多个环节,相互补充信息,减少单一指标的局限性。同时,单一指标可能受到多种因素的干扰,导致结果的准确性受限,而联合检测三个指标,可以通过综合分析它们的变化,降低这些干扰因素的影响,提高对银屑病疾病进展评估的准确性。

综上所述,OPN、ACE2、NLR 在银屑病患者中表达异常,三指标可辅助诊断银屑病疾病进展,为临床评估银屑病疾病进展提供可靠依据。

参考文献

- [1] 何何谐,栗玉珍.靶向 JAK-STAT 信号通路治疗银屑病的研究进展[J].中华皮肤科杂志,2023,56(3):273-278.
- [2] 邹慧琴,甄雪燕,闫军堂,等.近十年中医药干预银屑病研究现状与热点的 CiteSpace 知识图谱分析[J].中国中药杂志,2023,48(11):3110-3117.
- [3] 印薇薇,胡小芳,张艳.血清白细胞介素-34,巨噬细胞移动抑制因子,骨桥蛋白,超敏 C 反应蛋白在活动性肺结核的诊断及预后评估价值[J].中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(12):868-872.
- [4] Akcilar R, Kocak FE, Kar F, et al. Evaluation of the relationship between ACE2 G8790A and AT2R A1675G gene polymorphisms in COVID-19 patients with and without lung involvement[J]. Asian Biomedicine, 2024, 18(4):157-170.
- [5] 杨丽莎,王艳平,李淑娇,等. NLR, DD, MLR 评估重症肺炎患者病情严重程度及预后的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1203-1206.
- [6] 中国中西医结合学会皮肤病专业委员会环境与职业性皮肤病学组,北京中西医结合学会环境与健康专业委员会皮炎学组,中国中药协会皮肤病药物研究专业委员会湿疹学组.抗组胺药治疗皮炎湿疹类皮肤病临床应用专家共识[J].中华全科医学,2021.
- [7] 高哲,胡莉芳,王娟,等.马拉色菌感染与寻常型银屑病进展的关系及其潜在机制[J].中华医院感染学杂志,2023,33(18):2781-2784.
- [8] 吴孙思,程塞渊,康砚澜,等.基于网络药理学和分子对接研究牡丹皮-丹参药对治疗银屑病的作用机制[J].世界中医药,2023,18(3):303-308.
- [9] 王嘉佳,刘军麟.白细胞介素-17 家族及其基因多态性与银屑病的研究进展[J].医学综述,2023,29(24):5537-5541.

TSLP、TIgE、Dectin-1 联合检测对变应性真菌性鼻窦炎的诊断价值

李晶玉* 杨栋 张邵婕

[摘要] 目的 探讨胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、总免疫球蛋白E(TIgE)、C型凝集素-1(Dectin-1)联合检测对变应性真菌性鼻窦炎(AFRS)的诊断价值。方法 选取2023年6月至2024年6月青岛市城阳区人民医院收治的106例AFRS患者为AFRS组,选取同期体检中心42例健康人群为对照组,比较两组TSLP、TIgE、Dectin-1水平,比较两组临床资料,应用Logistic回归方程多因素分析影响AFRS患者的因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析TSLP、TIgE、Dectin-1对AFRS患者的诊断价值。结果 AFRS组TSLP、TIgE、Dectin-1水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,AFRS家族史、TSLP、TIgE、Dectin-1是AFRS患者的危险因素($P<0.05$)。TSLP、TIgE、Dectin-1联合检测诊断AFRS患者的曲线下面积(95%CI)、敏感度、特异度为0.964(0.938-0.990)、0.906、0.976,优于单一检测($P<0.05$)。结论 TSLP、TIgE、Dectin-1可作为AFRS患者的诊断指标,联合检测具有良好的诊断价值。

[关键词] 胸腺基质淋巴细胞生成素;总免疫球蛋白E;C型凝集素-1;变应性真菌性鼻窦炎

Diagnostic value of TSLP, TIgE and Dectin-1 combined test in allergic fungal sinusitis

LI Jingyu*, YANG Dong, ZHANG Shaojie

(Department of Otolaryngology, Chengyang District People's Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266109)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of thymic stromal lymphocyte opoietin (TSLP), total immunoglobulin E (TIgE) and C-type lectin 1 (Dectin-1) combined detection in allergic fungal sinusitis (AFRS). **Methods** A total of 106 patients with AFRS admitted to the ChengYang People's Hospital of Qingdao from June 2023 to June 2024 were selected as the AFRS group, and 42 healthy people in the physical examination center during the same period were selected as the control group. The levels of TSLP, TIgE and Dectin-1 of the two groups were compared, and the clinical data of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression equation was used to analyze the factors affecting patients with AFRS, and receiver operating characteristic curve (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of TSLP, TIgE and Dectin-1 in patients with AFRS. **Results** The levels of TSLP, TIgE and Dectin-1 in AFRS group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that family history of AFRS, TSLP, TIgE and Dectin-1 were risk factors for AFRS patients ($P<0.05$). The area under the curve (95%CI), sensitivity and specificity of TSLP, TIgE and Dectin-1 in the diagnosis of AFRS patients were 0.964 (0.938-0.990), 0.906, 0.976, which were better than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** TSLP, TIgE and Dectin-1 can be used as diagnostic indicators for AFRS patients, and the combined detection has good diagnostic value.

[KEY WORDS] Thymic stromal lymphopoietin; Total serum immunoglobulin E; Dendritic cell-associated C-type lectin-1; Allergic fungal sinusitis

真菌性鼻窦炎是指鼻腔和(或)鼻窦受到曲霉菌、念珠菌、毛霉菌等多种致病细菌感染所致的一种特异性炎症^[1]。真菌性鼻窦炎根据真菌感染范围及组织损伤程度不同可分

为侵袭性真菌性鼻窦炎和非侵袭性鼻窦炎,其中以非侵袭性真菌性鼻窦炎较为多见^[2]。变应性真菌性鼻窦炎(Allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)属于非侵袭性鼻窦炎,是指鼻腔

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2022WS0102)

作者单位:青岛市城阳区人民医院耳鼻喉科,山东,青岛266109

*通信作者:李晶玉, E-mail:18766283565@163.com

和(或)鼻窦内定植真菌,导致嗜酸性粒细胞激发的一种慢性变应性炎症反应,具有独特的病理学及生理学特征^[3]。AFRS在临床上通常表现为流涕、鼻塞、嗅觉减退等^[4]。目前,AFRS的诊断方法主要包括临床表征、影像学检查、病理组织检查等,但上述方法存在准确性不高,诊断价值有限^[5]。因此寻找一种能够准确诊断AFRS,且快速便捷的诊断方法对于AFRS患者的及时治疗尤为重要。胸腺基质淋巴细胞生成素(Thymic stromal lymphopoietin, *TSLP*)是白介素-17样细胞因子,可以与多种细胞因子和炎症介质相互作用,促进炎症反应发展,是介导气道炎症反应的特殊物质^[6]。总免疫球蛋白E(Total serum immunoglobulin E, *TIgE*)反映的是血液中IgE的总量,能够通过白介素-4等多种细胞因子调节机体免疫反应^[7]。C型凝集素-1(Dendritic cell-associated C-type lectin-1, *Dectin-1*)作为一种C型凝集素受体,可以识别真菌细胞壁的 β -葡聚糖,参与真菌感染的免疫识别和炎症反应^[8]。本研究通过检测AFRS患者的*TSLP*、*TIgE*、*Dectin-1*水平,旨在探讨三者联合检测在AFRS中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年6月至2024年6月青岛市城阳区人民医院收治的106例AFRS患者为AFRS组,选取同期体检中心42例健康人群为对照组。纳入标准:①符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[9]中AFRS的诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③临床资料完整;④入组前2天内未接受过真菌类制品等相关治疗。⑤患者及家属均已知情并自愿签署知情同意书。排除标准:①合并真菌性肺炎等其他真菌感染性疾病;②合并自身免疫疾病、血液系统疾病等;③合并肝、肾等重要脏器严重功能不全;④合并精神疾病、恶性肿瘤;⑤合并鼻部手术史。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查阅本院电子病历系统收集患者性别、年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)、AFRS家族史、吸烟史、饮酒史、既往基础疾病史等临床资料。

1.2.2 实验室指标检测

入院后24 h内在鼻内镜下采集AFRS患者鼻黏膜上皮细胞,转入离心管中,离心管预先加入0.9%的氯化钠水溶液1 mL,采用RNA提取试剂盒提取(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)提取鼻黏膜上皮细胞RNA,反转录为cDNA。采用荧光定量PCR仪(赛默飞世尔科技公司)通过实时荧光聚合酶链式反应检测*TSLP*表达量。反应体系为20 μ L,反应条件:95 $^{\circ}$ C 3 min 预变性,95 $^{\circ}$ C 15 s 变性,60 $^{\circ}$ C 15 s 退火,70 $^{\circ}$ C 60 s 延伸,72 $^{\circ}$ C 5 min 彻底延伸,共34个循环。以 β -actin为内参基因,根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算*TSLP*相对表达量。引物序列由武汉金开瑞公司合成,其中,*TSLP*的引物序列上游为5'-CCCAGGCTATTCGGAAAC-3',下游为5'-CCACAATC

CTTGTAATTGTG-3'; β -actin的引物序列上游为5'-CTGGAACGGTGAAGGTG-3';下游为5'-GGACTTCCTGTAA-CAATGCA-3'。

入院后24 h内采集AFRS患者空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min转速离心15 min(离心半径10 cm),取上清液保存于-20 $^{\circ}$ C冰箱中待检,通过酶联免疫吸附法检测血清*TIgE*(浙江东方基因生物制品股份有限公司)、*Dectin-1*水平(武汉菲恩生物科技有限公司),所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,执行*t*检验,计数资料采用*n*(%)表示,执行 χ^2 检验。采用Logistic回归方程多因素分析影响AFRS患者的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析*TSLP*、*TIgE*、*Dectin-1*对AFRS患者的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、既往基础疾病史比较差异无统计学意义($P>0.05$),AFRS组AFRS家族史比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料比较 [*n*(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	AFRS组 (<i>n</i> =106)	对照组 (<i>n</i> =42)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别				
男	55(51.89)	22(52.38)	0.003	0.957
女	51(48.11)	20(47.62)		
年龄(岁)	39.46 \pm 3.34	38.67 \pm 3.57	1.272	0.205
BMI				
偏瘦(<18.50)	9(8.49)	3(7.14)	1.070	0.784
正常(18.50~23.90)	61(57.55)	21(52.38)		
超重(24.00~27.90)	19(17.92)	10(23.81)		
肥胖(≥ 28.00)	17(16.04)	8(19.05)		
AFRS家族史	29(27.36)	3(7.14)	7.254	0.007
吸烟史	43(40.57)	18(42.86)	0.065	0.799
饮酒史	76(71.70)	29(69.05)	0.103	0.749
既往基础疾病史				
冠心病	6(5.66)	2(4.76)	0.034	0.853
糖尿病	9(8.49)	7(7.14)	1.324	0.250
血脂异常	15(14.15)	5(11.90)	0.130	0.719
高血压	11(10.38)	4(9.52)	0.022	0.883
哮喘	5(4.72)	2(2.38)	0.175	0.676

2.2 两组*TSLP*、*TIgE*、*Dectin-1*水平比较

AFRS组*TSLP*、*TIgE*、*Dectin-1*水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组*TSLP*、*TIgE*、*Dectin-1*水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>TSLP</i>	<i>TIgE</i> (IU/mL)	<i>Dectin-1</i> (pg/mL)
AFRS组	106	2.25 \pm 0.96	171.39 \pm 62.14	15.03 \pm 6.47
对照组	42	1.02 \pm 0.63	110.16 \pm 23.57	7.62 \pm 1.85
<i>t</i> 值		7.667	6.201	7.292
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响AFRS患者的多因素分析

以发生AFRS为因变量,以AFRS家族史、*TSLP*、*TiG*E、*Dectin-1*为自变量进行Logistic回归分析,结果显示,AFRS家族史、*TSLP*、*TiG*E、*Dectin-1*是AFRS患者的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 *TSLP*、*TiG*E、*Dectin-1*对AFRS患者的诊断价值

ROC曲线显示,*TSLP*、*TiG*E、*Dectin-1*以及三者联合检

测的曲线下面积(95%CI)[分别为0.846(0.785~0.907)、0.814(0.746~0.881)、0.847(0.785~0.908)以及0.964(0.938~0.990)],且三者联合检测较单一指标检测的特异度、敏感度更好($P < 0.05$)。见表4、图1。

3 讨论

鼻腔黏膜由于长期受到炎症因子刺激可引起鼻炎,鼻炎

表3 影响AFRS患者的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
AFRS家族史	是=1,否=0	0.736	0.213	11.940	2.088	1.375~3.169	0.001
<i>TSLP</i>	连续变量	0.758	0.195	15.110	2.134	1.456~3.127	<0.001
<i>TiG</i> E	连续变量	0.659	0.226	8.503	1.933	1.241~3.010	0.004
<i>Dectin-1</i>	连续变量	0.755	0.199	14.394	2.128	1.440~3.143	<0.001

表4 *TSLP*、*TiG*E、*Dectin-1*对AFRS患者的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P值
<i>TSLP</i>	1.930	0.846	0.785~0.907	0.642	0.952	0.594	<0.001
<i>TiG</i> E	140.57(IU/mL)	0.814	0.746~0.881	0.689	0.905	0.594	<0.001
<i>Dectin-1</i>	10.290(pg/mL)	0.847	0.785~0.908	0.726	0.929	0.655	<0.001
联合检测		0.964	0.938~0.990	0.906	0.976	0.882	<0.001

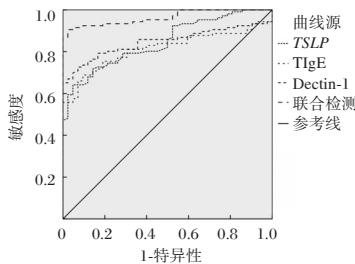


图1 ROC曲线

是一种常见的耳鼻喉科疾病,随着病情反复发作则容易发展为鼻窦炎^[10]。根据流行病学调查,慢性鼻窦炎的发生与细菌、病毒感染,鼻窦阻塞性病变等多种致病因素有关,发病率占人口总数的5%~15%^[11]。AFRS往往是由于鼻腔和(或)鼻窦内侵入真菌而导致的持续性级联变态反应,是一种特殊类型的慢性鼻窦炎,近年来其发病趋势不断上升,尤其在免疫功能低下人群中发病率越来越高^[12]。AFRS除了鼻塞、头面部胀痛等临床特征外,还可能引起精神不佳、睡眠障碍等鼻部外症状,严重影响患者生活^[13]。因此准确诊断对于AFRS患者及时接受临床治疗意义重大。

本研究利用*TSLP*、*TiG*E、*Dectin-1*诊断AFRS,具有较高的特异度、敏感度,能够准确反映机体的变应性炎症状态,有助于与其他类型的鼻窦炎进行区分,且其水平变化有利于早期诊断AFRS,从而及时采取干预措施,改善预后。*TSLP*主要由成纤维细胞、上皮细胞、肥大细胞、树突细胞等产生,其分泌主要受到Toll样受体和细胞因子受体的激活作用等Th2免疫信号调控,可以介导Th2免疫反应^[14]。*TSLP*能够激活树突细胞,通过Janus激酶信号转导-转录激活因子(Janus tyrosine kinase-signal transducer and activator of tran-

scription, JAK-STAT)信号通路及核因子 κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径诱导Th2细胞的分化,促进炎症因子的表达,增强炎症细胞的浸润,从而引起机体Th1/Th2免疫失衡,诱发Th2型炎症性反应^[15]。本研究结果显示,AFRS组*TSLP*水平高于对照组,分析原因患者发生炎症反应时,上皮细胞或炎症细胞的*TSLP*含量升高,*TSLP*通过与*TSLP*受体复合物结合,可以启动下游信号通路,促进Th2细胞的成熟,诱导Th2细胞增值分化,从而引起Th2型免疫应答,参与炎症反应,损伤上皮屏障,最终导致炎症状态的持续^[16]。AFRS是通过IgE过敏反应介导的变应性疾病,当真菌侵入鼻腔和(或)鼻窦后,可以刺激B细胞分泌IgE抗体,抗体与嗜碱性粒细胞及肥大细胞表面的受体结合,进而引起细胞脱颗粒,大量释放白三烯、组胺等趋化因子,促进炎症细胞浸润及血管舒张,导致炎性渗出,诱发炎症反应。*TiG*E是介导机体过敏反应的主要抗体之一,可以促进嗜酸性粒细胞的活化及浸润,增强碱性蛋白、过氧化酶等细胞毒性物质的释放,进一步损伤鼻窦黏膜,加重炎症反应^[17]。本研究结果显示,AFRS组*TiG*E水平高于对照组,分析原因*TiG*E通过白介素-4、白介素-13等细胞因子调节免疫反应,从而增强Th2细胞分化,进一步增加IgE的产生,促进肥大细胞增值,抑制抗炎细胞因子的释放,导致恶性循环的形成^[18]。*Dectin-1*属于C型凝集素受体家族的II型跨膜凝集素,主要表达于巨噬细胞、中性粒细胞等髓样细胞表面,其作为 β -葡聚糖的主要受体,不仅可以特异性地识别 β -(1,3)/(1,6)连接,还可以识别T细胞表面的内源体配体,同时当机体受到真菌感染后,*Dectin-1*通过免疫细胞外的糖基识别结构域能够识别真菌细胞壁上的 β -葡聚糖,从而引发一系列免疫反应^[19]。本研究结果显示,AFRS组*Dectin-1*水平高于对照组,表明*Dectin*

-1可以通过免疫细胞胞浆中的免疫受体酪氨酸活化基序识别 β -葡聚糖,启动Syk分子通路等下游信号通路,产生白介素-2、白介素-8等细胞因子,从而触发机体抗真菌免疫反应。同时Dectin-1还可以通过活性氧产生细胞内呼吸爆发,促进肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的释放而参与炎症反应^[20]。本研究进一步通过对TSLP、tIgE、Dectin-1联合检测和单独检测所得的ROC曲线下面积进行比较,结果显示联合检测的曲线下面积高于单独检测,TSLP、tIgE、Dectin-1联合检测更全面地评估AFRS患者的病理情况和生理状态,提高诊断的敏感度和特异度,有助于提高诊断的准确性。

综上所述,AFRS患者TSLP、tIgE、Dectin-1水平升高,三者联合检测AFRS具有较高的诊断价值,为临床诊治AFRS提供参考信息。

参考文献

- [1] Cho SH, Hamilos DL, Han DH, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020,8(5):1505-1511.
- [2] Raghvi A, Priya K, Balaji D. Varied Clinical Presentations of Allergic Fungal Rhinosinusitis-A Case Series[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2023,75(2):571-578.
- [3] Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on allergic fungal rhinosinusitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2023,131(3):300-306.
- [4] 董春花,张英,岳光浩. CRSwNP患者YKL-40、TLR4基因表达及嗜酸性粒细胞水平与复发的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(11):1561-1564+1569.
- [5] Kokoszka M, Stryjewska-Makuch G, Kantczak A, et al. Allergic Fungal Rhinosinusitis in Europe: Literature Review and Own Experience[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023,184(9):856-865.
- [6] Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma[J]. Expert Opin Ther Targets, 2020,24(8):777-792.
- [7] Crespo-Lessmann A, Curto E, Mateus E, et al. Total and specific immunoglobulin E in induced sputum in allergic and non-allergic asthma[J]. PLoS One, 2020,15(1):e0228045.
- [8] Liu X, Lv K, Wang J, et al. C-type lectin receptor Dectin-1 blockade on tumour-associated macrophages improves anti-PD-1 efficacy in gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2023,129(4):721-732.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019,54(2):81-100.
- [10] 王敏,任海棠,张劲,等. 非侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎患者免疫指标研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(5):725-728.
- [11] 岳金静,冯勃,徐士琦,等. TSLP、L-33及其受体在慢性鼻-鼻窦炎伴真菌感染患者上皮细胞的表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2022,32(22):3448-3451.
- [12] 熊健,张杰,兰德,等. 老年真菌性鼻窦炎患者病原菌分布特征及定植高危因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2021,16(7):829-832.
- [13] 张星,王震,雷莉. 慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉障碍患病情况及其影响因素[J]. 华南预防医学, 2020,46(1):14-17.
- [14] 段世宏,袁逸铭,刘增平,等. 白细胞介素25、白细胞介素33和胸腺基质淋巴细胞生成素在慢性鼻-鼻窦炎伴息肉中的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020,27(3):148-152.
- [15] 安苗苗,薛金梅. 胸腺基质淋巴细胞生成素在Th2型气道炎症性疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2024,40(12):2680-2684.
- [16] Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu FD, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(16):12725.
- [17] 翟建金,迟林,孙宇峰,等. 变应性鼻炎患者血清IL-17、IL-4、IFN- γ 与血脂相关指标的表达及关系研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2022,29(11):1806-1810.
- [18] 马艳丽,陈付华,麻宁,等. EOS-CRSwNP与Neu-CRSwNP鼻粘膜组织IL-13、血清tIgE、外周血EO%和临床评分的比较及相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(6):765-768.
- [19] Kalia N, Singh J, Kaur M. The role of dectin-1 in health and disease[J]. Immunobiology, 2021,226(2):152071.
- [20] Peng Y, Chen Y, Ma J, et al. Role and mechanism of the Dectin-1-mediated Syk/NF- κ B signaling pathway in Talaromyces marneffeii infection[J]. Exp Ther Med, 2022,23(1):84.

(上接第1009页)

- [10] 邱桂荣,李晓健,严张仁,等. 短链脂肪酸与免疫细胞治疗寻常性银屑病研究进展[J]. 中国皮肤性病杂志, 2024,38(10):1162-1167.
- [11] Zeng S, Tu M. The lncRNA MIAT/miR-181a-5p axis regulates osteopontin (OPN)-mediated proliferation and apoptosis of human chondrocytes in osteoarthritis[J]. J Mol Histol, 2022,53(2):285-296.
- [12] 邹鑫,柴克霞. 骨桥蛋白与风湿免疫性疾病相关性的研究现状[J]. 医学综述, 2023,29(6):1082-1086.
- [13] Sekar PC, Srinivasan E, Chandrasekhar G, et al. Probing the competitive inhibitor efficacy of frog-skin alpha helical AMPs identified against ACE2 binding to SARS-CoV-2 S1 spike protein as therapeutic scaffold to prevent COVID-19[J]. J Mol Model, 2022,28(5):1-13.
- [14] 张亚宾,程航. 乙型肝炎病毒感染相关性肝病患者血清凝血因子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.
- [15] 陈源,张晓慧,张卓莉. 中性粒细胞与淋巴细胞比值血小板与淋巴细胞比值系统性免疫炎症指数评估司库奇尤单抗治疗银屑病关节炎疗效[J]. 中华风湿病学杂志, 2024,28(7):452-459.

NSD2、EZH2及LMTK3在前列腺癌组织中的表达及临床意义

何昆仑 李东 刁晓剑 王松 于千*

[摘要] **目的** 探讨SET结构域蛋白2(NSD)、zeste基因增强子同源物(EZH)2及狐猴酪氨酸激酶(LMTK3)在前列腺癌组织中的表达及临床意义。**方法** 选取2018年12月至2019年12月于哈励逊国际和平医院就诊的前列腺癌患者100例,取其前列腺肿瘤病灶、癌旁(病灶3cm内)及远癌组织(>病灶5cm)分别为肿瘤组、癌旁组及远癌组,比较病灶、癌旁、远癌组织中NSD2、EZH2及LMTK3的阳性表达率;术后随访5年,根据是否复发将患者分为复发组和未复发组,比较两组患者的病灶临床特征、个人资料,采用多因素Logistic回归模型分析血清NSD2、EZH2及LMTK3与前列腺癌的关系。**结果** NSD2、EZH2阳性表达率比较:肿瘤组>癌旁组>远癌组,LMTK3阳性表达率比较:肿瘤组<癌旁组<远癌组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后5年随访结果显示,患者复发55例,未复发45例,两组年龄、BMI指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史比较差异无统计学意义($P>0.05$),复发组患者NSD2、EZH2阳性率高于未复发组,LMTK3阳性率低于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归模型开展多因素分析显示,NSD2、EZH2高阳性表达、LMTK3低阳性表达是前列腺癌患者术后5年内复发的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 前列腺癌患者病灶组织中NSD2、EZH2呈显著高表达,LMTK3呈显著低表达,三指标有望成为前列腺癌患者诊疗的新靶点。

[关键词] NSD2; EZH2; LMTK3; 前列腺癌; 肿瘤分期

Expression of NSD2, EZH2 and LMTK3 in prostate cancer tissues and its clinical significance

HE Kunlun, LI Dong, DIAO Xiaojian, WANG Song, YU Qian*

(Department of Urology, Harisun International Peace Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and clinical significance of SET structural domain protein 2 (NSD), zeste gene enhancer homolog (EZH) 2 and lemur tyrosine kinase (LMTK3) in prostate cancer tissues. **Methods** 100 prostate cancer patients who were treated at Harisun International Peace Hospital from December 2018 to December 2019 were selected for this study. Their prostate tumor foci, paracancerous tissues (within 3 cm of the foci), and distal cancer tissues (>5 cm of the foci) were categorized as the tumor group, paracancerous group, and distal cancer group, respectively. The positive expression rates of NSD2, EZH2, and LMTK3 in the foci, paracancerous, and distal cancer tissues were compared. After a 5-year postoperative follow-up, the patients were divided into recurrence and non-recurrence groups based on whether they experienced recurrence. The clinical characteristics of the lesions and personal data of the patients in these two groups were compared. Additionally, the relationship between serum NSD2, EZH2, and LMTK3 and prostate cancer was analyzed using a multifactorial logistic regression model. **Results** Comparison of positive expression rates of NSD2 and EZH2 in patients: tumor group >paraneoplastic group >distant cancer group, and comparison of positive expression rates of LMTK3 in patients: tumor group <paraneoplastic group <distant cancer group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of 5-year postoperative follow-up showed that there were 55 patients with recurrence and 45 patients without recurrence, and the difference between the two groups in terms of age, BMI, smoking history, drinking history and diabetes history was not statistically significant when compared ($P>0.05$). The positive rate of NSD2 and EZH2 in patients in the relapse group was higher than that in the non-relapse group, and the positive rate of LMTK3 was lower than that in the non-relapse group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression model to carry out multifactorial analysis showed that high positive expression of NSD2 and EZH2 and low positive expression

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20200414)

作者单位:哈励逊国际和平医院泌尿外科,河北,衡水053000

*通信作者:于千, E-mail: 7030047@qq.com

of LMTK3 were independent influencing factors for recurrence in prostate cancer patients within 5 years after surgery ($P<0.05$). **Conclusion** NSD2, EZH2 and LMTK3 showed significant expression in the lesion tissues of prostate cancer patients, with LMTK3 being notably under-expressed in these tissues.

[KEY WORDS] NSD2; EZH2; LMTK3; Prostate cancer; Tumor staging

前列腺癌(prostate cancer, pCa)是男性常见的恶性肿瘤,对于pCa的诊疗效果、预后结局改善一直是各方重要的研究方向^[1]。近年来随着分子生物学、免疫组化化学的不断发展,相关研究证明^[2-4],部分肿瘤标志物参与了肿瘤发生发展过程,并且还能用于远期生存结局的监测。前列腺癌隐匿性强、发展速度快,发病率、因癌死亡率均位于恶性肿瘤前列,对于准确性高、侵入性小且能进行动态监测的肿瘤标志物具有较高需求^[2]。相关研究显示^[2-4],LMTK3在前列腺癌组织及细胞中呈现异常低表达,NSD2、EZH2在前列腺癌病灶中异常高表达。本次研究对前列腺癌患者病灶、癌旁及远癌组织进行免疫组化检测,观察患者NSD2、EZH2及LMTK3的阳性表达情况,并分析三指标与患者临床病理参数及预后结局的相关性,旨在为前列腺癌患者诊疗提供新的研究靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年12月至2019年12月于哈励逊国际和平医院就诊的前列腺癌患者100例,取其前列腺肿瘤病灶、癌旁(病灶3 cm内)及远癌组织(>病灶5 cm)分别为肿瘤组、癌旁组及远癌组。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①符合前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识(2021版)、中国前列腺癌规范诊疗质量控制指标(2022版)中前列腺癌的诊断标准^[5-6],并经影像学 and 病理检测确诊;②年龄 ≥ 60 岁;③成功接受根治性前列腺切除术;④未合并其他肿瘤,且非复发;⑤智力、神经功能正常,能配合研究;排除标准:①严重肝肾、心肺等重要器官损害者;②近6个月内有服用类固醇皮质激素或免疫抑制剂;③生存时间 < 6 个月;④有血液、免疫相关疾病或严重感染;⑤合并泌尿生殖系统疾病。本次研究经院内伦理委员会审核,患者均签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 NSD2、EZH2、LMTK3表达水平检测及评估标准

所有患者均于术中取肿瘤病灶、癌旁及远癌组织样本,术后经10%甲醛固定,石蜡包埋后行3 μm 厚连续切片,进行免疫组化染色:①脱蜡、柠檬酸盐抗原修复;②3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶;③待血清封闭后,分别滴加抗NSD2、EZH2、LMTK3的一抗(均为1:100稀释),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;④PBS冲洗,滴加二抗,室温孵育1.5 h, DAB和苏木素显色。NSD2、EZH2、LMTK3兔抗人多克隆抗体购自Lifespan、Abcam等公司,检测仪器为全自动时间分辨荧光免疫分析仪(苏州新波生物技术有限公司、苏械注准20202220565),阳性细胞参考胞浆着色,其中着黄色或棕褐色为染色阳性。并用二级计分法进行评分:染色强度0~3分(对应无色、浅黄

色、棕黄色、棕褐色);②着色细胞百分比0~4分(对应 $\leq 5\%$ 、6%~25%、26%~50%、51%~75%、76%~100%),取①②之和, ≤ 3 分为阴性, > 3 分为阳性^[7-8]。

1.3.2 随访

本次研究中,前列腺癌患者均成功接受根治性前列腺切除术,且术后完整完成放疗治疗。研究总计随访5年(2020年1月至2025年1月),术后1年内1个月复查1次,术后3年内3个月复查1次,术后5年内6个月复查1次。随访内容包括体察、吸烟饮酒情况、饮食、作息(生活习惯);到院复查除了随访项目外,增加病灶区域影像学检测。

1.3.3 预后结局评估标准

前列腺癌患者术后复发定义符合《根治性前列腺切除术后生化复发的高危患者诊治共识(2024年版)》^[7]相关标准,具体包括PSA重新升高、影像学检查发现软组织肿块,或患者远处转移的部位也出现肿块等临床症状。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计学软件进行数据统计。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料使用 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。对其中具有统计学意义的指标进行赋值,并采用多因素Logistic回归分析与前列腺癌患者生存结局的关系。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌患者肿瘤、癌旁及远癌组织中NSD2、EZH2及LMTK3阳性表达比较

NSD2、EZH2阳性表达率比较:肿瘤组 $>$ 癌旁组 $>$ 远癌组,LMTK3阳性表达率比较:肿瘤组 $<$ 癌旁组 $<$ 远癌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 前列腺癌患者肿瘤、癌旁及远癌组织中NSD2、EZH2及LMTK3阳性表达比较 [$n(\%)$]

组别	n	NSD2	EZH2	LMTK3
肿瘤组	100	57(57.00)	61(61.00)	45(45.00)
癌旁组	100	41(41.00) ^a	43(43.00) ^a	60(60.00) ^a
远癌组	100	25(25.00) ^{ab}	28(28.00) ^{ab}	74(74.00) ^{ab}
χ^2 值		21.166	22.159	11.906
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与肿瘤组比较,^a $P<0.05$;与癌旁组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 前列腺癌患者不同预后结局的一般资料比较

术后5年随访结果显示,患者复发55例,未复发45例,两组年龄、BMI指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史比较差异无统计学意义($P>0.05$),复发组患者NSD2、EZH2阳性率高于未复发组,LMTK3阳性率低于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 前列腺癌患者不同预后结局的一般资料比较[n(%)]

指标		未复发组 (n=45)	复发组 (n=55)	χ^2 值	P值
年龄(岁)	≥60岁	24(53.33)	31(56.36)	0.092	0.762
	<60岁	21(46.67)	24(43.64)		
BMI指数(kg/m ²)	≥24	26(57.78)	32(58.18)	0.002	0.968
	<24	19(42.22)	23(41.82)		
吸烟史	是	27(60.00)	37(64.27)	0.568	0.451
	否	18(40.00)	18(32.73)		
饮酒史	是	19(42.22)	25(45.45)	0.105	0.746
	否	26(57.78)	30(54.55)		
糖尿病史	是	10(22.22)	11(20.00)	0.074	0.786
	否	35(77.78)	44(80.00)		
NSD2	阳性	10(22.22)	47(85.45)	40.375	<0.001
	阴性	35(77.78)	8(14.55)		
EZH2	阳性	11(24.44)	50(90.91)	45.958	<0.001
	阴性	34(75.56)	5(9.09)		
LMTK3	阳性	37(82.22)	10(18.18)	40.748	<0.001
	阴性	8(17.76)	45(81.82)		
肿瘤 TNM 分期	I~II	20(44.44)	25(45.45)	0.010	0.920
	III	25(55.56)	30(54.55)		

2.3 前列腺癌患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

以术后5年内复发为因变量,为表2中有统计学意义的指标赋值(阴性=0,阳性=1),并作为自变量纳入 Logistic 回归模型开展多因素分析,结果显示,NSD2、EZH2 高阳性表达、LMTK3 低阳性表达是前列腺癌患者术后5年内复发的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

近年来随着分子相关研究的深入,部分肿瘤靶向基因、蛋白等被发现参与了前列腺癌癌变机制,其在患者体内呈异常表达,对肿瘤的发展各过程起到了重要作用^[9]。

NSD2 属于核受体结合 SET 域蛋白家族,国外相关研究指出,NSD2、H3K36 在肿瘤基因组范围内呈高表达^[9],能催化组蛋白 H3K36me2 的二甲基化反应,有改善前列腺癌的神经内分泌化和阉割抗性的作用。国内研究显示 NSD2 在肿瘤组织与前列腺增生组织阳性表达率分别为 72.50% 和 19.23%。本次研究中,患者 NSD2 阳性表达率比较:肿瘤组>癌旁组>远癌组,与国内外研究结果相符^[9,10]。

表3 前列腺癌患者术后复发影响因素的 Logistic 回归分析

影响因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
NSD2	阴性=0	2.454	0.808	9.213	11.630	2.385~56.708	0.002
	阳性=1						
EZH2	阴性=0	3.911	1.124	12.118	49.969	5.524~451.985	<0.001
	阳性=1						
LMTK3	阴性=0	-4.033	1.129	12.770	0.018	0.002~0.162	<0.001
	阳性=1						

Sun 等^[11]发现,LMTK3 能负向调控蛋白激酶 C,促使 Akt 的磷酸化并抑制 FOXO3 的降解。泮红飞等^[2]则发现,LMTK3 会促使雌激素受体 α 的转录活性降低,增强 LMTK3 的表达则能正向调节 AKT 和 MAPK 信号通路,诱导前列腺癌细胞凋亡。本次研究中,患者 LMTK3 阳性表达率比较:肿瘤组<癌旁组>远癌组,与 Sun P、泮红飞等研究结果相符^[2,11]。

Park 等^[12]研究显示,EZH2 可沉默癌组织中的抑癌基因表达,作用途径可能与 RNA 聚合酶 II(Pol II)相关的组蛋白甲基转移酶(SETD2)甲基化 EZH2 作用相关。王臻帆等^[13]发现,EZH2 mRNA 相对表达量 ≥ 0.55 时,诊断敏感度为 97.1%,特异度为 87.9%,且患者前列腺液内 EZH2 显著高于健康受试者,这与本次研究患者 EZH2 阳性表达率:肿瘤组>癌旁组>远癌组的结果相符。

本次研究结果显示复发组 NSD2、EZH2 阳性率高于未复发组,LMTK3 阳性率低于未复发组。这与贺稳政^[14]、泮红飞等^[2]研究具有一致性,可见 NSD2、EZH2 及 LMTK3 与前列腺癌的发展关系密切。

NSD2 是 NSD 蛋白家族成员,通过组蛋白 H3 和 H4 末端特定的赖氨酸侧链形成组蛋白甲基化标记影响基因转录。本次研究多因素 Logistic 分析显示 NSD2 高表达是患者术后 5 年复发的影响因素,李奇恒等^[3]发现,NSD2 高水平是前列

腺癌骨转移和预后不良的危险因素,与本次研究结果相符。Li 等^[1]则证实,NSD2 和 H3K36me2 在前列腺癌中的表达水平平均升高,且 NSD2 还能调节 CD8⁺T、CD4⁺T 细胞的浸润能力,改变免疫微环境,促进癌症相关基因表达。

Li 等^[1]指出,H3K36me2 与 EZH2 呈负相关性,EZH2 蛋白能上调前列腺癌细胞的转移潜能和增殖率。此外 Park 等^[12,15]也指出,EZH2 具有组蛋白甲基转移酶(MTase)活性,能特异性催化目标基因启动子 H3K27 的甲基化,通过 cGAS-STING 通路介导前列腺癌肿瘤微环境,多途径地对肿瘤免疫应答进行调节。由此可见 EZH2 阳性表达会从多方面影响前列腺癌的发生发展,这与本次研究结果相符。

本次研究还发现,LMTK3 低阳性表达是前列腺癌患者术后 5 年内复发的独立影响因素。泮红飞等指出,LMTK3 能增强雌激素受体蛋白的转录活性,并保护其免受蛋白酶体的降解,并以此来促进肿瘤细胞生长。Sun 等^[11]还发现,LMTK3 还能通过雌激素受体蛋白诱导 PC3 细胞凋亡,促进 p38 激酶和 JNK 激酶的磷酸化和激活。

综上所述,NSD2、EZH2、LMTK3 均在前列腺癌患者身上呈现异常表达,三项指标有望作为前列腺癌患者诊疗的新靶点。

(下转第 1020 页)

儿童重症肺炎支原体肺炎 HGF、NLR、TIPE2 表达及意义

高龙飞 张景丽 吴晓杰 吴会芳 康军聪 段晨初 张英谦*

【摘要】目的 探讨儿童重症肺炎支原体肺炎(SMPP)血清肝细胞生长因子(HGF)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白8样分子2(TIPE2)的表达及临床意义。**方法** 回顾性选取2021年9月至2024年9月期间河北省儿童医院/河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心接诊的274例肺炎支原体肺炎(MPP)患儿,经纳排标准剔除14例后,最终纳入260例作为研究对象,根据MPP的严重程度划分为轻症组138例和重症组122例。对比两组一般资料和血清HGF、NLR、TIPE2水平。根据重症组患儿出院30d内的预后情况分为良好组($n=83$)和不良组($n=39$)。采用logistic多因素回归模型分析SMPP患儿的预后因素,并绘制ROC曲线评估HGF、NLR、TIPE2对SMPP患儿预后的预测效能。**结果** 与轻症组相比,重症组的HGF、NLR较高,TIPE2较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与良好组比较,不良组住院时间较长,C-反应蛋白(CRP)、HGF、NLR水平较高,TIPE2水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,住院时间、CRP、HGF、NLR是SMPP患儿预后的危险因素,TIPE2是保护因素($P<0.05$)。HGF、NLR、TIPE2单独及联合预测SMPP患儿预后的AUC分别为0.759、0.806、0.809、0.928。**结论** HGF、NLR、TIPE2在SMPP患儿中异常表达,HGF、NLR、TIPE2联合检测对SMPP患儿预后的预测效能较好。

【关键词】 儿童;重症肺炎;支原体肺炎;肝细胞生长因子;中性粒细胞-淋巴细胞比值;肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白8样分子2

Expression and significance of HGF, NLR, and TIPE2 in children with severe *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*

GAO Longfei, ZHANG Jingli, WU Xiaojie, WU Huifang, KANG Juncong, DUAN Chenchu, ZHANG Yingqian*
(Department of Respiratory, Clinical Research Center for Children's Health and Diseases in Hebei Province, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the expression of serum hepatocyte growth factor (HGF), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like 2 (TIPE2) in children with Severe Mycoplasma pneumoniae Pneumonia (SMPP), and to explore their clinical significance. **Method** A retrospective analysis was conducted on 274 children diagnosed with MPP who were admitted to Hebei Children's Hospital from September 2021 to September 2024. After excluding 14 cases based on specific criteria, a total of 260 children were included in the study. These children were categorized into two groups based on the severity of MMP: a mild group consisting of 138 cases and a severe group consisting of 122 cases. A comparison was made between the general information and serum levels of HGF, NLR, and TIPE2 in the two groups. Furthermore, the critically ill patients were divided into a good group ($n=83$) and an adverse group ($n=39$) based on their prognosis within 30 days post-discharge. A logistic multiple regression model was used to analyze the prognostic factors of SMPP patients. ROC curves were also constructed to assess the predictive ability of HGF, NLR, and TIPE2 on the prognosis of SMPP patients. **Results** Compared to the mild group, the severe group exhibited higher levels of HGF and NLR, and lower levels of TIPE2, with statistically significant differences ($P<0.05$). When compared to the good group, the poor group had a longer hospitalization time, higher levels of C-reactive protein (CRP), HGF, and NLR and lower levels of TIPE2, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the length of hospital stay, CRP, HGF, and NLR are risk factors for the prognosis of children with SMPP, while TIPE2 is a protective factor ($P<0.05$). The AUC values for HGF, NLR, and TIPE2 alone and in combination in predicting the prognosis of SMPP patients

基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(20211381)

作者单位:河北省儿童医院/河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心呼吸三科,河北,石家庄050000

*通信作者:张英谦, E-mail:Zhangyingqian666@163.com

were 0.759, 0.806, 0.809, and 0.928, respectively. **Conclusion** HGF, NLR, and TIPE2 are abnormally expressed in children with SMPP. The combined detection of HGF, NLR, and TIPE2 has a good predictive effect on the prognosis of children with SMPP.

[KEY WORDS] Children; Severe pneumonia; Mycoplasma pneumoniae; Hepatocyte growth factor; Neutrophil lymphocyte ratio; Tumor necrosis factor alpha induced protein 8-like molecule 2

肺炎支原体肺炎(Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)是临床常见的呼吸道疾病,患者常表现为咳嗽、高热、呼吸困难、支气管炎等,严重者可能会出现免疫功能受损和器官功能障碍^[1]。据研究统计^[2],MPP占儿童肺炎社区获得性肺炎的10~40%,约18%的患儿需住院治疗。重症肺炎支原体肺炎(severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP)临床表现复杂,病情进展迅速,常伴有多重并发症,且预后较差。早期评估和预测SMPP患儿的病情进展对改善患儿的预后至关重要^[3]。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一种多效性细胞因子,可调节肺部炎症的免疫反应^[4];中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是反应机体炎症的重要指标,在小儿肺炎病情评估中有重要价值^[5];肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白8样因子2(tumor necrosis factor- α induced protein 8-like factor 2, TIPE2)是一种调节因子,可调节肺部炎症和细胞凋亡^[6]。本研究探讨HGF、NLR、TIPE2在SMPP患儿中的表达及预测患者预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2021年9月至2024年9月河北省儿童医院/河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心收治的274例MPP患儿。纳入标准:①符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》^[7]中MPP的诊断标准,实验室检测MP抗体阳性,重症患者需符合重症肺炎的判定标准^[8];②年龄在2~14岁;③临床资料完整;④家属了解本研究内容,并签署知情同意书。排除标准:①伴有血液系统疾病;②伴有其他严重感染性疾病;③伴有恶性肿瘤或先天性疾病;④伴有肝肾、脑、心脏等器官功能严重障碍。经纳排标准剔除14例后,纳入260例作为研究对象。根据患儿病情的严重程度分为轻症组($n=138$)和重症组($n=122$)。本研究已通过河北省儿童医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集

收集患儿性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、发热、咳嗽、肺部湿啰音、住院时间、影像学检查结果、白细胞及血小板计数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等资料。

1.2.2 HGF、NLR、TIPE2的检测

在患儿入院24 h内采集其空腹外周血4 mL,其中一部分样本使用全自动血液分析仪(迈瑞BC-7500)检测中性粒细胞和淋巴细胞计数,使用配套软件计算得到NLR。剩余部分样

本使用离心机(4 000 r/min,半径7 cm)对样本进行5 min的离心处理,分离上清液存于-20℃冰箱中。采用双抗夹心法测定HGF和TIPE2水平。HGF、TIPE2试剂盒分别购自上海茁彩生物科技有限公司、上海晶抗生物工程有限公司。

1.2.3 预后分组

采用门诊随访的方式评估重症组患儿出院30 d内的预后情况,预后良好:患儿咳嗽缓解或好转,肺部湿啰音消失,体温恢复正常,影像学检查显示病灶吸收或消失;预后不良:患儿咳嗽、肺部湿啰音、体温等无明显变化或呈恶化趋势,影像学检查病灶未明显吸收或病变范围扩大^[9]。根据预后评估结果将重症组分为良好组($n=83$)和不良组($n=39$)。

1.3 统计学方法

将数据输入SPSS 26.0软件分析。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。以logistic回归模型进行多因素分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析HGF、NLR、TIPE2对SMPP患儿预后的预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和HGF、NLR、TIPE2水平对比

两组性别、年龄、BMI、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与轻症组比较,重症组HGF、NLR较高, TIPE2较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料和HGF、NLR、TIPE2水平对比
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

项目	轻症组($n=138$)	重症组($n=122$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.415	0.519
男	68(49.28)	65(53.28)		
女	70(50.72)	57(46.72)		
年龄(岁)	8.46 \pm 2.04	8.91 \pm 2.13	1.739	0.083
BMI(kg/m ²)	20.24 \pm 1.29	20.48 \pm 1.22	1.536	0.126
病程(d)	3.94 \pm 0.73	4.06 \pm 0.81	1.256	0.210
HGF	1113.29 \pm 124.36	1325.47 \pm 173.62	11.421	<0.001
NLR	4.15 \pm 0.97	5.60 \pm 1.08	11.405	<0.001
TIPE2	42.16 \pm 4.23	27.96 \pm 5.17	24.341	<0.001

2.2 影响SMPP患儿预后的单因素分析

良好组和不良组的性别、年龄、发热、咳嗽、肺部湿啰音、影像学结果异常人数、白细胞及血小板计数等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与良好组相比,不良组的住院时间较长,CRP、HGF、NLR水平较高, TIPE2水平较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影响SMPP患儿预后的多因素分析

采用logistic多因素回归模型,将单因素中有统计学差

异的住院时间、CRP、HGF、NLR、TIPE2按原值输入模型中,作为自变量,预后情况(不良=1,良好=0)则作为因变量。结果显示,住院时间、CRP、HGF、NLR是SMPP患儿预后的危险因素,TIPE2是保护因素($P<0.05$)。见表3。

表2 影响SMPP患儿预后的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	良好组(n=83)	不良组(n=39)	χ^2/t 值	P值
性别			0.092	0.762
男	45(54.22)	20(51.28)		
女	38(45.78)	19(48.72)		
年龄(岁)	8.95±1.96	8.82±2.23	0.327	0.744
发热	76(91.57)	36(92.31)	0.046	0.830
咳嗽	79(95.18)	37(94.87)	0.141	0.708
肺部湿啰音	41(49.40)	23(58.97)	0.976	0.323
住院时间(d)	8.49±1.56	9.22±1.38	2.498	0.014
影像学结果异常	51(61.45)	29(74.36)	1.960	0.162
白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.34±1.17	8.57±1.21	1.002	0.319
血小板计数($\times 10^9/L$)	245.43±21.37	252.38±18.24	1.752	0.082
CRP(mg/L)	18.79±2.72	23.39±3.13	8.296	<0.001
HGF(pg/mL)	1 267.23±162.71	1 449.42±190.24	5.459	<0.001
NLR	5.17±1.07	6.52±1.13	6.383	<0.001
TIPE2(pg/mL)	30.12±5.38	23.37±5.01	6.603	<0.001

表3 影响SMPP患儿预后的多因素分析

影响因素	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
住院时间	0.582	0.274	4.512	1.790	1.046~3.062	0.034
CRP	0.369	0.167	4.882	1.446	1.043~2.001	0.027
HGF	0.437	0.112	15.224	1.548	1.243~1.928	<0.001
NLR	0.625	0.152	16.907	1.868	1.387~2.517	<0.001
TIPE2	-0.752	0.212	12.582	0.471	0.311~0.714	<0.001

2.4 HGF、NLR、TIPE2对SMPP患儿预后的预测效能

ROC曲线显示,HGF、NLR、TIPE2单独及联合检测预测SMPP患儿预后的曲线下面积(AUC)为0.759、0.806、0.809、0.928,三项联合的AUC、敏感度和特异度均大于单一指标检测。见表4、图1。

表4 HGF、NLR、TIPE2对SMPP患儿预后的预测效能

指标	敏感度	特异度	AUC	截断值	95% CI	P值
HGF	0.716	0.818	0.759	1391.88	0.661~0.857	<0.001
NLR	0.795	0.699	0.806	5.620	0.720~0.892	<0.001
TIPE2	0.718	0.807	0.809	24.215	0.729~0.888	<0.001
三项联合	0.923	0.819	0.928		0.880~0.976	<0.001

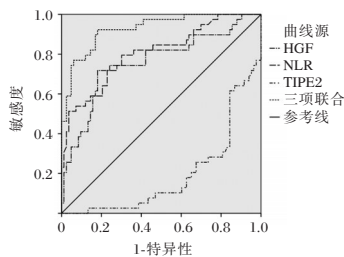


图1 ROC曲线图

3 讨论

肺炎支原体是一种无细胞壁的非典型病原体^[10]。MPP常呈自限性,但部分患者会进展为SMPP,严重危害患者的

生命健康^[11]。在病情进展初期,对患者预后进行预测,可有效识别早期高风险患者,指导制定针对性的治疗方案,减少并发症发生的风险。病原学和影像学是诊断和评估SMPP病情的主要手段。但在病情早期,肺炎支原体抗体的假阴性率较高,肺部X线检查影像无法实时、连续地监测病情动态^[12]。

炎症反应在SMPP疾病进展有重要作用,当肺炎支原体侵入人体支气管或呼吸道上皮细胞后,可释放代谢产物和毒素等成分促进炎症的发生,引起宿主免疫功能紊乱。袁晓旭等^[13]对比了不同严重程度MPP儿童的血清HGF,发现SMPP的HGF水平高于MPP患儿,为SMPP发生的独立危险因素,对评估SMPP有重要价值。中性粒细胞和淋巴细胞均属于白细胞,前者可发挥吞噬、驱化以及促炎作用,后者则主要负责识别和清除病原体,两者比值NLR的变化可在一定程度上反应机体的炎症状态。杨丽莎等^[14]测定了肺炎患者的NLR水平,发现高危组的NLR高于低危组,指出NLR是肺炎患者不良预后的影响因素。张骞等^[15]分析了TIPE2在MPP患儿外周核细胞中的表达,发现其水平异常降低,且与免疫调节密切相关。本研究结果显示,与轻症组比较,重症组的HGF、NLR较高,TIPE2较低。说明HGF、NLR、TIPE2与SMPP进展有关,与上述研究结果一致。

本研究结果显示,与良好组相比,不良组住院时间较长,CRP、HGF、NLR水平较高,TIPE2水平较低;住院时间、CRP、HGF、NLR为SMPP患者不良预后的危险因素,TIPE2为保护因素。分析其原因为,肺炎支原体感染人体后,大量炎症介质被释放,刺激肝脏合成和分泌CRP,加剧炎症反应,导致血管内皮受损,从而促进活性HGF从粒细胞释放到血液中,参与炎症反应的调节、凝血过程和组织修复。HGF上调是宿主的一种生理反调节免疫反应,约90%的非重症呼吸综合征患者的HGF水平较低^[16];重症呼吸疾病患者的自然杀伤细胞降低,导致NLR上升^[17];TIPE2是一种核因子- κ B诱导分子,可调控肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 和趋化因子等细胞因子,抑制T细胞的活性,调节免疫炎症反应。当炎症反应过度表达时,可通过TLRs传递炎症信号来下调TIPE2的水平^[18];当住院时间延长与疾病的严重程度有关,可增加院内感染、血栓等并发症发生的风险,加重患儿的心理负担,不利于患儿预后。

ROC曲线结果显示,HGF、NLR、TIPE2单独及联合检测预测SMPP患儿预后的AUC为0.759、0.806、0.809、0.928,敏感度分别为0.716、0.795、0.718、0.923,特异度为0.818、0.699、0.807、0.819,三项联合检测的AUC、灵敏度和特异度均大于任一指标单一检测。说明HGF、NLR、TIPE2联合诊断对SMPP患儿预后的预测效能较好。

综上,HGF、NLR在SMPP患儿血清中异常上升,TIPE2下降,三者与SMPP患儿预后密切相关,联合检测对SMPP患儿预后的预测效能更佳。

参考文献

- [1] Kumar S, Bharti PK, Baveja CP, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae by two polymerase chain reactions and role of Mycoplasma pneumoniae in pediatric community-acquired lower respiratory tract infections[J]. Indian J Med Microbiol, 2022,40(2):250-253.
- [2] Chen Y, Dong S, Tian L, et al. Combination of azithromycin and methylprednisolone alleviates Mycoplasma pneumoniae induced pneumonia by regulating miR-499a-5p/STAT3 axis[J]. Exp Ther Med, 2022,24(3):578.
- [3] 苏布德格日乐,刘伟民,斯琴格日勒,等.儿童肺炎支原体肺炎急性期高分辨率CT特征与血清炎症因子、病情严重程度及预后的相关性[J].放射学实践,2023,38(9):1173-1177.
- [4] 瞿云,张子洲,史志勇,等.老年肺部感染并发脓毒症患者MCP-1与HGF和炎症因子的表达水平[J].中华医院感染学杂志,2021,31(20):3073-3077.
- [5] 黄潇慧,王新伟,武洁.中性粒细胞与淋巴细胞比率、血小板计数联合D-二聚体对重症肺炎合并脓毒症患儿预后的预测价值[J].首都医科大学学报,2024,45(4):721-726.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [7] 中华人民共和国国家健康委员会,国家中医药局.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版).中华临床感染病杂志,2019,12(1):6-13.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华儿科杂志编辑委员会,中国医药教育协会儿科专业委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南(2024修订)[J].中华儿科杂志,2024,62(10):920-930.
- [9] 李娟,颜维孝,马如海.重症MPP患儿外周血Th1/Th2类细胞因子变化及对近期预后不良的预测分析[J].中国免疫学杂志,2023,39(10):2222-2226.
- [10] 李莎莎,石云,丁晚玲.儿童肺炎支原体感染检出情况、特征分析及危险因素调查[J].华南预防医学,2023,49(5):583-586+591.
- [11] 郭晓华,祝伟,张倩.莫西沙星对肺炎支原体肺炎小鼠肺损伤的作用研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(19):2853-2857.
- [12] Liu J, He R, Zhang X, et al. Clinical features and "early" corticosteroid treatment outcome of pediatric mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023,13(1):1135228.
- [13] 袁晓旭,贾春梅,姜采荣.肝细胞生长因子对儿童重症肺炎支原体肺炎的早期诊断及动态监测意义[J].临床儿科杂志,2021,39(11):855-859.
- [14] 杨丽莎,王艳平,李淑娇,等.NLR、D-D、MLR评估重症肺炎患者病情严重程度及预后的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1203-1206+1211.
- [15] 张骞,侯瑞霞,张超,等.肺炎支原体肺炎患儿外周血单个核细胞TIPE2的表达及与Th17/Treg平衡的相关性[J].中国现代医学杂志,2021,31(12):12-17.
- [16] Zaira B, Yulianti T, Levita J. Correlation between Hepatocyte Growth Factor (HGF) with D-Dimer and Interleukin-6 as Prognostic Markers of Coagulation and Inflammation in Long COVID-19 Survivors[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023,45(7):5725-5740.
- [17] Yang S, Lu S, Guo Y, et al. A comparative study of general and severe mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. BMC Infect Dis, 2024,24(1):449.
- [18] Shi B, Hao Y, Li W, et al. The enigmatic role of TIPE2 in asthma[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020,319(1):L163-L172.

(上接第1016页)

参考文献

- [1] Li JJ, Vasciaveo A, Karagiannis D, et al. NSD2 maintains lineage plasticity and castration-resistance in neuroendocrine prostate cancer. bioRxiv [Preprint]. 2023.
- [2] 泮红飞,罗军敏,杨涛羽,等.激酶LMTK3在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J].中国免疫学杂志,2019,35(2):207-212.
- [3] 李奇恒.NSD2在前列腺癌中的表达及与免疫浸润细胞的相关性研究[D].大理:大理大学,2023.
- [4] 周擎宇,姜华茂.EZH2在前列腺癌中表达及其抑制剂对前列腺癌细胞生物学行为学的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(5):1223-1227.
- [5] 中华医学会儿科学分会泌尿与男性生殖系统疾病病理学组.前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识(2021版)[J].中华病理学杂志,2021,50(9):994-1001.
- [6] 国家癌症中心,国家肿瘤质控中心前列腺癌质控专家委员会.中国前列腺癌规范诊疗质量控制指标(2022版)[J].中华肿瘤杂志,2022,44(10):1011-1016.
- [7] 中华医学会儿科学分会泌尿学分会,中国前列腺癌研究协作组(CPCC).根治性前列腺切除术术后生化复发的高危患者诊治共识(2024年版)[J].中华泌尿外科杂志,2024,45(6):409-415.
- [8] 孟凡朔.前列腺癌根治性切除术后切缘阳性部位及范围与术后生化复发相关性研究[D].青岛:青岛大学,2024.
- [9] Shipman GA, Padilla R, Horth C, et al. Systematic perturbations of SETD2, NSD1, NSD2, NSD3, and ASH1L reveal their distinct contributions to H3K36 methylation[J]. Genome Biol, 2024,25(1):263.
- [10] 张海洋,张自刚,李琳,等.核受体结合SET结构域蛋白2和狐猴酪氨酸激酶-3在前列腺癌组织的表达及其临床意义[J].中华实验外科杂志,2021,38(12):2344-2346.
- [11] Sun P, Sun X, Zhao W, et al. SLeMur Tyrosine Kinase-3 Suppresses Growth of Prostate Cancer Via the AKT and MAPK Signaling Pathways[J]. Cell Physiol Biochem, 2017,42(6):2582-2592.
- [12] Park SH, Fong KW, Mong E, et al. Going beyond Polycomb: EZH2 functions in prostate cancer[J]. Oncogene, 2021,40(39):5788-5798.
- [13] 王臻帆,徐辰,陈建春,等.前列腺液中EZH2表达对前列腺癌临床诊断价值的研究[J].实用肿瘤杂志,2022,37(3):248-252.
- [14] 贺稳政.NCAPD3通过STAT3和PI3K激活AKT促进前列腺癌发生发展的分子机制[D].南京:南京师范大学,2021.
- [15] 杜天奇.EZH2抑制剂联合放疗激活cGAS-STING通路诱导前列腺癌免疫应答[D].兰州:兰州大学,2024.

血清bFGF、D-D、SOD及ESM-1联合检测对断指再植术后血管危象的预测价值

于晋辉* 张士伟 马天宇

[摘要] **目的** 探讨血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、D-二聚体(D-D)、超氧化物歧化酶(SOD)及内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)联合检测对断指再植术后血管危象的预测价值。**方法** 纳入2022年2月至2024年6月期间于秦皇岛市第一医院手足外科进行断指再植术的80例患者,根据术后是否出现血管危象分为发生组(19例)和未发生组(61例)。比较两组的血清bFGF、D-D、SOD及ESM-1水平。应用二元logistics回归和受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对断指再植术后血管危象的预测价值。**结果** 相较于未发生组,发生组的手术时间以及吸烟、绞伤、动脉损伤1根、静脉损伤1~2根比例均显著更高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。发生组的5-羟色胺(5-HT)、 β -内啡肽(β -EP)、bFGF、D-D和ESM-1水平均显著高于未发生组,SOD水平则显著低于未发生组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,手指长时间脱离、绞伤、5-HT、 β -EP、bFGF、D-D和ESM-1高水平均为断指再植术后发生血管危象的危险因素($P<0.05$),SOD高水平则为断指再植术后发生血管危象的保护因素($P<0.05$)。ROC曲线表明,血清bFGF、D-D、SOD和ESM-1对断指再植术后发生血管危象的联合预测价值高于各指标单独预测,其中,联合预测的曲线下面积(AUC)为0.951(95%CI: 0.896~1.000),特异度为0.918,敏感度为0.895,约登指数为0.813。**结论** 血清bFGF、D-D、SOD和ESM-1水平均为断指再植术后发生血管危象的独立影响因素,各指标联合对指再植术后发生血管危象具有较好的预测价值。

[关键词] 断指再植术;血管危象;碱性成纤维细胞生长因子;D-二聚体;超氧化物歧化酶;内皮细胞特异性分子-1

Predictive value of the combination of serum bFGF, D-D, SOD and ESM-1 for vascular crisis after replantation of severed fingers

YU Jinhui*, ZHANG Shiwei, MA Tianyu

(Department of Hand-foot Surgery, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of the combination of serum basic fibroblast growth factor (bFGF), D-dimer (D-D), superoxide dismutase (SOD), and endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) for vascular crisis after replantation of severed fingers. **Methods** A total of 80 patients who underwent replantation of severed fingers at the Department of Hand and Foot Surgery of the First Hospital of Qinhuangdao City between February 2022 and June 2024 were included. They were divided into two groups: the occurrence group (19 cases) and the non-occurrence group (61 cases) based on whether they developed vascular crisis after surgery. The levels of serum bFGF, D-D, SOD, and ESM-1 were compared between the two groups. Binary logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve were applied to analyze the predictive value of each index for vascular crisis after reimplantation of severed fingers. **Results** Compared to the non-occurrence group, the occurrence group had significantly longer operation times, and higher proportions of smoking, strangulation, one injured artery, and 1~2 injured veins. These differences were all statistically significant ($P<0.05$). The levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), β -endorphin (β -EP), bFGF, D-D, and ESM-1 were significantly higher in the occurrence group compared to the non-occurrence group. Conversely, the level of SOD was significantly lower in the occurrence group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multifactorial analysis revealed that prolonged finger detachment, strangulation, elevated

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202101A056)

作者单位:秦皇岛市第一医院手足外科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:于晋辉, E-mail: yjhh4123@163.com

levels of 5-HT, β -EP, bFGF, D-D, and ESM-1 were all risk factors for vascular crisis after reimplantation of severed fingers ($P < 0.05$). Conversely, high levels of SOD were identified as a protective factor against the occurrence of vascular crisis after reimplantation of severed fingers ($P < 0.05$). The ROC curves showed that the combination of serum bFGF, D-D, SOD, and ESM-1 had a higher predictive value for the occurrence of vascular crisis after reimplantation of severed fingers compared to each indicator individually. The area under the curve (AUC) for the joint prediction was 0.951 (95% CI: 0.896~1.000), with a specificity of 0.918, sensitivity of 0.895, and Youden index of 0.813. **Conclusion** The serum levels of bFGF, D-D, SOD, and ESM-1 were all independent influencing factors for the occurrence of vascular crisis after reimplantation of severed fingers. The combination of these indicators has a good predictive value for the occurrence of vascular crisis after finger reimplantation.

[KEY WORDS] Replantation of severed finger; Vascular crisis; Basic fibroblast growth factor; D-dimer; Superoxide dismutase; Endothelial cell-specific molecule-1

断指再植术是一种旨在将断离手指重新接回原位的外科手术,其手术核心在于重建血管、神经、皮肤、肌腱组织的连续性,恢复断指部位的血液供应^[1]。术后疼痛会刺激中枢神经系统释放诸如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等神经递质,导致血管痉挛并造成缺血,进而诱发血管危象^[2]。有研究指出^[3],再植后血管危象的发生率约为10.00~20.00%。因此,尽早识别高危患者以预防或及时解除血管危象具有至关重要的意义。D-二聚体(D-dimer, D-D)是指示凝血功能障碍的重要指标,此前已被研究证实其与断指再植术后的血运存在关联^[4]。既往研究^[5],指出氧化应激造成缺血再灌注损伤的重要原因之一,这一机制中,超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)扮演着至关重要的角色。碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)是促进血管生成和组织再生的关键因子,参与伤口愈合过程^[6]。内皮细胞特异性分子-1(Endothelial cell-specific molecule-1, ESM-1),是由血管内皮细胞分泌的可溶性蛋白多糖,被认为参与血管疾病、炎症和内皮功能障碍的发病机制^[7]。本研究将探讨血清bFGF、D-D、SOD和ESM-1联合预测断指再植术后血管危象的发生情况,期望为临床断指再植的术后康复提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月至2024年6月期间于秦皇岛市第一医院手足外科进行断指再植术的80例患者,其中男52例,女28例;年龄平均(47.08±10.66)岁。纳入标准:①单只手指出现完全或未完全的离断外伤;②均符合断指再植术指征并顺利完成手术;③年龄≥18岁;④临床资料无缺失且可追溯;⑤患者均已知情同意。排除标准:①因疾病导致手指坏死的断指;②合并凝血系统障碍;③合并严重感染或恶性肿瘤;④重要器官存在严重功能不全;⑤认知或精神异常。本研究已获得秦皇岛市第一医院医学伦理委员会的审批核准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过医院病历系统收集患者的基本临床资料,包括性

别、年龄、吸烟史、手指断离时间、断指、手指损伤原因、手术时间、动静脉损伤血管数。

1.2.2 实验室检测

所有患者术后1d均抽取空腹静脉血5mL两份。一份于30min内以3000r/min的转速和8.0cm的离心半径离心10min后,分离得血清并检测5-HT、bFGF、SOD和ESM-1。另一份加入500mg/L抑肽酶后以同样条件离心,检测血浆D-D和 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)。其中SOD采用黄嘌呤氧化酶法检测,其余各项指标均以酶联免疫吸附法进行检测,配套试剂盒来自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2.3 血管危象判断标准^[8]

静脉危象^[8]:指间温度较正常略有下降,指体呈现暗紫色,指腹毛细血管充盈时间缩短,张力上升,指端切口呈现暗红色且伴有较大出血量。动脉危象^[8]:指间温度较正常约下降5℃,指体苍白,指腹毛细血管充盈延长或消失,张力明显下降,指端切口处呈现无血性渗出或渗出速度慢。根据术后是否出现血管危象将患者分为发生组(19例)和未发生组(61例)。

1.3 统计学方法

收集的数据均采用SPSS 26.0软件进行处理分析。正态分布和偏态分布的计量资料分别以 $(\bar{x} \pm s)$ 和 $[M(Q_{25}, Q_{75})]$ 表示,采用 t 检验和曼惠特尼 U 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。单因素分析中应用Holm-Bonferroni校正法进行 P 值校正。采用二元logistics回归分析断指再植术后出现血管危象的影响因素,并应用 E 值法进行模型参数敏感性分析。以受试者工作特征曲线(ROC)评估血清bFGF、D-D、SOD、ESM-1及其联合检测对断指再植术后发生血管危象的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

两组的性别、年龄、断指相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。发生组的吸烟比例、绞伤比例、手术时间、动脉损伤1根比例、静脉损伤1~2根、5-HT以及 β -EP水平均显著高于未发生组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 影响断指再植术后血管危象的单因素分析

项目	[n(%), ($\bar{x}\pm s$), $M(Q_{25}, Q_{75})$]		$t/\chi^2/Z$ 值	P值
	发生组 (n=19)	未发生组 (n=61)		
性别			0.037	0.847
男	12(63.16)	40(65.57)		
女	7(36.84)	21(34.43)		
年龄(岁)	47.26±11.13	47.02±10.61	0.088	0.930
吸烟史			5.052	0.025
有	11(57.89)	18(29.51)		
无	8(42.11)	43(70.49)		
断离时间(h)	10.57(9.58, 12.50)	7.83 (5.16, 9.94)	3.861	<0.001
断指			0.503	0.993
拇指	2(10.53)	7(11.48)		
食指	5(26.32)	16(26.23)		
中指	7(36.84)	19(31.15)		
无名指	4(21.05)	13(21.31)		
小指	1(5.26)	6(9.84)		
损伤原因			9.236	0.025
切割伤	2(10.53)	26(42.62)		
压砸伤	5(26.32)	15(24.59)		
撕脱伤	2(10.53)	7(11.48)		
绞伤	10(52.63)	13(21.31)		
手术时间(min)	183.45±20.59	144.28±27.31	5.753	<0.001
动脉损伤(根)			5.591	0.018
1	14(73.68)	26(42.62)		
2	5(26.32)	35(57.38)		
静脉损伤(根)			9.111	0.010
0	5(26.32)	8(13.11)		
1~2	12(63.16)	23(37.70)		
3~4	2(10.53)	30(49.18)		
5-HT(nmol/L)	331.95±32.62	311.46±34.73	2.277	0.026
β -EP(ng/L)	278.24±19.85	261.19±21.51	3.070	0.003

2.2 两组血清 bFGF、D-D、SOD 及 ESM-1 水平对比

发生组的 bFGF、D-D 和 ESM-1 水平均显著高于未发生组, SOD 水平则显著低于未发生组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组血清 bFGF、D-D、SOD 及 ESM-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	bFGF (pg/mL)	D-D (mg/L)	SOD (nmol/mL)	ESM-1 (μ g/L)
发生组	19	46.91±6.80	1.12±0.16	63.48±11.50	1.50±0.38
未发生组	61	38.62±7.14	0.78±0.14	74.95±16.81	1.24±0.26
t值		4.468	8.934	2.773	3.388
P值		<0.001	<0.001	0.007	0.001

2.3 多因素分析

将具有统计学意义的单因素作为自变量, 断指再植术后发生血管危象作为因变量。采用二元 logistics 回归分析断指再植术后发生血管危象的影响因素。结果显示, 手指长时间断离、绞伤、5-HT、 β -EP、bFGF、D-D 和 ESM-1 高水平均为断指再植术后发生血管危象的危险因素 ($P < 0.05$), SOD 高水平则为断指再植术后发生血管危象的保护因素 ($P < 0.05$)。应用 E 值法对有统计学意义的关联 ($P < 0.05$) 进行敏感性分析。结果显示, 各参数的 E 值均大于其对应的 OR 值, 表明无证据提示存在未测量的混杂因素对当前关联效应造成影响。见表 3。

2.4 血清 bFGF、D-D、SOD 和 ESM-1 联合对断指再植术后发生血管危象的预测价值

ROC 曲线显示, 血清 bFGF、D-D、SOD 和 ESM-1 联合预测断指再植术后发生血管危象的 AUC 为 0.951 (95%CI: 0.896~1.000), 特异度为 0.918, 敏感度为 0.895, 优于各血清指标的单独预测效能。见表 4、图 1。

表3 断指再植术后发生血管危象的多因素分析

参数	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	E值	P值
常量		1.135	0.284	15.972			
吸烟史	是=1, 否=0	0.326	0.465	0.492	1.385(0.557~3.447)		0.483
断离时间	连续变量	0.256	0.113	5.132	1.291(1.035~1.612)	1.530	0.023
绞伤	是=1, 否=0	0.492	0.167	8.380	1.636(1.179~2.269)	1.877	0.003
动脉损伤1根	是=1, 否=0	1.057	0.781	1.832	2.878(0.623~13.300)		0.176
静脉损伤1~2根	是=1, 否=0	0.917	0.582	2.483	2.502(0.800~7.828)		0.115
5-HT	连续变量	0.769	0.341	5.086	2.158(1.106~4.210)	2.299	0.024
β -EP	连续变量	0.628	0.239	6.904	1.873(1.173~2.993)	2.079	0.009
bFGF	连续变量	0.923	0.435	4.502	2.517(1.072~5.904)	2.551	0.034
D-D	连续变量	0.931	0.457	4.150	2.537(1.036~6.213)	2.564	0.042
SOD	连续变量	-0.822	0.378	4.729	0.440(0.210~0.922)	2.382	0.030
ESM-1	连续变量	0.684	0.262	6.816	1.982(1.186~3.312)	2.166	0.009

表4 血清 bFGF、D-D、SOD 和 ESM-1 联合对断指再植术后发生血管危象的预测价值

参数	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P值
bFGF(pg/mL)	39.375	0.502	0.814	0.714~0.913	0.607	0.895	<0.001
D-D(mg/L)	0.912	0.350	0.670	0.539~0.802	0.508	0.842	0.026
SOD(nmol/mL)	76.116	0.363	0.718	0.604~0.831	0.574	0.789	0.004
ESM-1(μ g/L)	1.323	0.409	0.726	0.598~0.855	0.672	0.737	0.003
联合预测		0.813	0.951	0.896~1.000	0.918	0.895	<0.001

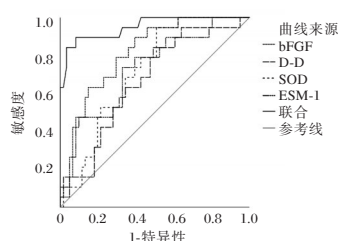


图1 ROC 曲线图

3 讨论

断指再植术后患者因卧床需要而活动减少,从而使血流减慢,加之手术创伤、麻醉以及疼痛等刺激,容易导致血液出现高凝状态而形成血栓^[9]。SOD作为抗氧化剂,能够清除活性氧并保护组织免受氧化应激的伤害,但在氧自由基积累并发生过氧化期间会受大量表达的丙二醛影响而体现为低水平^[10]。D-D作为可溶性纤维蛋白降解产物,能够指示凝血激活和继发性纤维蛋白溶解,常用于排除静脉血栓栓塞^[11]。本研究结果显示,相较未发生组,发生组的SOD水平更低,D-D水平更高,且多因素分析显示SOD与血管危象的发生成负相关,D-D成正相关,说明断指再植术后持续的氧化应激反应和凝血功能障碍可能是导致血管危象的重要原因。

断指再植术后,伤口的愈合需经历炎症期、增殖期和重塑期这三个生理学过程。增殖期间,断指创口部位的成纤维细胞以及肌腱细胞等会增殖并合成多种细胞外基质成分^[12]。随后,在重塑期间,通过胶原蛋白的更新、重新排列和交联,细胞外基质会进一步重塑,形成瘢痕组织来修复创口^[13]。在此过程中,由基质细胞、内皮细胞等分泌的bFGF会通过激活内皮细胞中的FGF受体1相关的信号传导来促进血管生成^[14]。同时,bFGF还能加速创口处成纤维细胞的增殖以促进上皮化以及通过刺激成纤维细胞产生胶原蛋白等多种细胞外基质成分来进一步促进瘢痕组织的成熟^[15]。本研究中,发生组的bFGF水平高于未发生组,且logistics回归分析中,bFGF与断指再植术后发生血管危象成正相关,这可能是由于bFGF在促进断指部位血管生成的同时,也影响了血管的正常结构和功能,从而增加血管危象的发生风险。

ESM-1能由多个不同器官的血管内皮细胞所分泌,通常在健康个体中表现为低水平,但当受到多种促炎细胞因子刺激时可被上调表达^[15]。据既往研究报道^[16],本研究可见,发生组的ESM-1水平高于未发生组,且ESM-1的高水平是断指再植术后发生血管危象的独立危险因素。原因可能为,断指再植术后手术创口出现炎症反应并激活NF- κ B相关信号通路,ESM-1在NF- κ B的刺激下被大量合成释放,其高水平反馈性地刺激血管内皮细胞产生促炎因子,从而导致血管内皮功能紊乱并产生血栓;此外,血栓形成所造成的缺氧信号通过调控HIF-1 α 可进一步上调ESM-1的表达,因而显著提升血管危象的发生可能。

本研究的ROC结果显示,各血清指标的联合应用具有良好的预测效果,并且优于各指标的单独预测。这是因为上述各独立危险因素的分析已表明断指再植术后发生血管危象存在

多种影响机制,各血清指标能够从不同角度反映血管危象发生的病理生理过程,因此在联合使用时可以综合考察不同机制的影响,从而提高预测的准确性,降低误诊或漏诊的风险。

综上所述,血清bFGF、D-D、SOD联合ESM-1对断指再植术后发生血管危象具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 武延朋,张永,裴敬仲.低分子肝素钙局部注射对断指再植患者D-D、ET-1及凝血功能的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2133-2136+2140.
- [2] 臧玮娜,赵楠,徐丽文,等.疼痛管理模式对急诊断指患者再植指血液循环状态的影响[J].国际护理学杂志,2024,43(3):446-450.
- [3] Wang N, Xiao H, Lu H, et al. Effect of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway-based clustered nursing care combined with papaverine injection on vascular inflammation and vascular crisis after replantation of severed fingers[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(6):1525-1534.
- [4] 魏长宝,李海峰,顾三军,等.D-二聚体与断指再植术后发生坏死的关联性分析:一项基于真实世界的研究[J].中华手外科杂志,2023,39(4):320-325.
- [5] 刘春芹,谭双.急性缺血性脑卒中患者溶栓后脑血流量与缺血再灌注损伤及神经功能的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2024,26(9):1049-1053.
- [6] Son B, Kim M, Won H, et al. Secured delivery of basic fibroblast growth factor using human serum albumin-based protein nanoparticles for enhanced wound healing and regeneration[J]. J Nanobiotechnology, 2023,21(1):310.
- [7] Hung TW, Chu CY, Yu CL, et al. Endothelial cell-specific molecule 1 promotes endothelial to mesenchymal transition in renal fibrosis[J]. Toxins (Basel), 2020,12(8):506.
- [8] 费佳佳,雷钧,吴婷婷,等.断指再植术后发生血管危象的相关危险因素分析[J].浙江创伤外科,2022,27(3):529-530.
- [9] 吴国芳,潘艳,刘爱芬,等.外科术后静脉血栓栓塞症发生现状及其影响因素[J].华南预防医学,2021,47(9):1123-1126.
- [10] 刘志强,刘小愉,李首富,等.银杏达莫注射液对家兔房室结缺血再灌注损伤的保护机制[J].中国老年学杂志,2024,44(24):6050-6054.
- [11] Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, et al. How we manage a high D-dimer[J]. Haematologica, 2024,109(4):1035-1045.
- [12] Darrieutort-Laffite C, Blanchard F, Soslowsky LJ, et al. Biology and physiology of tendon healing[J]. Joint Bone Spine, 2024,91(5):105696.
- [13] Zhu X, Qiu C, Wang Y, et al. FGFR1 SUMOylation coordinates endothelial angiogenic signaling in angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022,119(26):e2202631119.
- [14] Abdelhakim M, Lin X, Ogawa R. The Japanese experience with basic fibroblast growth factor in cutaneous wound management and scar prevention: a systematic review of clinical and biological aspects[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2020,10(4):569-587.
- [15] 岳利英,林雪容,张盟盟.血清ACTH、ESM-1对急性白血病患者合并细菌感染患者的诊断和预后评估价值[J].中国病原生物学杂志,2024,19(4):468-471+476.
- [16] Jin H, Kim HJ. P2Y2R-mediated PAK1 activation is involved in ESM-1 overexpression in RT-R-MDA-MB-231 through FoxO1 regulation[J]. Cancers (Basel), 2022,14(17):4124.

错配修复蛋白缺陷和 *POLE* 基因突变与子宫内膜癌临床病理特征的相关性

陈秋燕* 戴仕芬 陈启城

[摘要] 目的 探讨错配修复缺陷(dMMR)和 *POLE* 基因突变与子宫内膜癌(EC)患者临床病理特征的相关性。方法 回顾性收集2021年10月至2024年6月梅州人民医院妇科收治的109例EC患者的临床资料。采用免疫组织化学染色法检测碱基错配修复(MMR)蛋白表达,采用扩增阻滞突变系统多聚酶链式扩增(ARMS-PCR)技术检测 *POLE* 基因突变。分析dMMR及 *POLE* 基因突变与EC患者临床病理特征的关系,及dMMR与 *POLE* 基因突变的关联。结果 109例EC患者癌组织中MMR蛋白表达的缺失有27例,占24.77%。其中PMS2、MLH1、MSH2及MSH6蛋白未表达率分别为18.35%、17.43%、2.75%及6.42%。*POLE*突变30例,基因突变率为27.52%。dMMR组BMI \geq 25 kg/m²的占比率为15.69%,明显低于pMMR组的84.31%,差异有统计学意义($\chi^2=4.245, P<0.05$);*POLE*突变组年龄 >50 岁、FIGO分期Ⅲ~Ⅳ占比分别为23.40%、5.26%,明显低于 *POLE* 无突变组的76.60%、94.74%,差异有统计学意义($\chi^2=4.405, 5.716, P<0.05$);dMMR型患者中 *POLE* 突变率为1.83%,明显降低pMMR型患者的25.69%,与pMMR型患者对比,*POLE*突变率在dMMR型患者中,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在EC患者中dMMR与BMI有关,*POLE*基因突变与EC患者年龄、FIGO分期有关,dMMR型中 *POLE* 基因突变率明显低于pMMR型。

[关键词] 子宫内膜癌;临床病理特征;基因缺陷;基因突变

Correlation between mismatch repair protein deficiency and *POLE* gene mutation and clinicopathological features of endometrial cancer

CHEN Qiuyan*, DAI Shifen, CHEN Qicheng

(Department of Gynecology, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, China, 514000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between gene repair protein deficiency (dMMR) and *POLE* gene mutation and clinicopathological features in patients with endometrial carcinoma (EC). **Methods** The clinical data of 109 EC patients admitted to the gynecology department of Meizhou People's Hospital from October 2021 to June 2024 were collected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of mismatch repair (MMR) proteins, and polymerase chain amplification (ARMS-PCR) was used to detect mutations of in the *POLE* gene. The aim was to analyze the relationship between dMMR and *POLE* gene mutations and the clinicopathological features of EC patients. **Results** There were 27 cases of MMR protein expression loss in 109 EC patients, accounting for 24.77%. The negative rates of PMS2, MLH1, MSH2, and MSH6 protein expression were 18.35%, 17.43%, 2.75% and 6.42%, respectively. There were 30 cases of *POLE* mutation and 79 cases without *POLE* mutation. The mutation rate of the *POLE* gene was 27.52%. The proportion of BMI \geq 25 kg/m² in the dMMR group was 15.69%, which was significantly lower than that in the pMMR group (84.31%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.245, P<0.05$). The proportions of age >50 years old and FIGO stage Ⅲ~Ⅳ in the *POLE* mutation group were 23.40% and 5.26%, respectively, compared to the non-mutation group (76.60% and 94.74%, respectively). The difference was statistically significant ($\chi^2=4.405, 5.716, P<0.05$). The mutation rate of *POLE* in patients with dMMR was 1.83%, compared to 25.69% in patients with pMMR. The mutation rate of *POLE* in patients with dMMR was significantly lower than in patients with pMMR, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** In

基金项目:梅州市社会发展科技计划项目(2023C0301170)

作者单位:梅州市人民医院妇科,广东,梅州 514000

*通信作者:陈秋燕, E-mail:17820362646@163.com

EC patients, dMMR is related to BMI, while *POLE* gene mutation is associated with age and FIGO stage. The mutation rate of the *POLE* gene in dMMR type is significantly lower than that in pMMR type.

[KEY WORDS] Endometrial cancer; Clinicopathological features; Gene defects; Gene mutation

子宫内膜癌(Endometrial Cancer, EC)是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,近年来由于肥胖等危险因素流行,其发病率在全球范围内逐年上升,预计从2010年至2023年,EC发病率将上升55%,且趋于年轻化^[1-2]。尽管大多数子宫内膜癌患者在早期诊断和治疗后预后较好,但仍有一部分患者由于疾病的侵袭性和复发性,预后较差^[3]。其原因可能与EC的高度异质性有关,致使即便在相同临床分期及组织学特征的患者中,对治疗的反应也可能存在差异。因此,深入探讨其分子机制和临床病理特征间的关系,对于提高患者生存率和生活质量具有重要意义。碱基错配修复(Mismatch repair, MMR)系统在维持基因组稳定性方面扮演至关重要的角色。MMR系统的缺陷会导致脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)复制过程中出现错误累积,进而引发基因组的不稳定性,并与肿瘤的发生密切相关^[4]。研究表明^[5],错配修复缺陷(Mismatch repair deficiency, dMMR)导致的肿瘤患者常表现为微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI),其临床病理特征和预后均与这一特征相关。*POLE*基因在细胞增殖、生长、迁移以及肿瘤耐药性方面有重要作用。在肿瘤中,影响核酸外切酶结构域的*POLE*突变会导致DNA修复活性缺陷及高/超突变的癌症表型。近期有研究指出^[6],*POLE*基因突变是EC、结直肠癌等多种类型肿瘤的重要影响因素。本研究探讨dMMR及*POLE*基因突变与EC患者临床病理特征的关系,以期为EC患者的个体化治疗方案制定提供依据,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性收集2021年10月至2024年6月梅州人民医院妇科收治的109例EC患者的临床资料,年龄平均(57.99±8.42)岁;BMI平均(24.98±4.04)kg/m²。109例EC患者癌组织中MMR蛋白表达缺失27例,MMR蛋白缺失率为24.77%;其中PMS2、MLH1、MSH2及MSH6蛋白未表达率分别为18.35%(20/109)、17.43%(19/109)、2.75%(3/109)及6.42%(7/109)。PMS2及MLH1共同缺失占19例,MSH2及MSH6共同缺失占3例。109例患者中,*POLE*突变30例,无*POLE*突变79例,*POLE*基因突变率为27.52%。

同时满足下述4条的病例纳入研究:①符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南》^[7]中EC的诊断标准;②首次进行EC手术切除,术后病理明确证实为EC;③术后石蜡切片保存完好;④病例资料完整。存在下述任一情况者排除:①合并其他部位恶性肿瘤或内分泌疾病;②术前有雌孕激素类药物治疗史及放疗史。本研究已通过梅州市人民医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 采用免疫组织化学染色法检测MMR蛋白

使用全自动免疫组织化学染色仪[型号:leicaBOND3,厂家:徕卡显微系统(上海)贸易有限公司]对减数分裂后分离蛋白2(postmeiotic segregation increased 2, PMS2)、mutL同源蛋白1(mutL homolog1, MLH1)、mutS同源蛋白(mutS homolog, MSH2)、MSH6蛋白进行免疫组化染色,取EC患者肿瘤组织,进行脱水、透明化、包埋和切片,切3~5 μm厚度切片与黏附玻片,烤片脱蜡后,将切片放入柠檬酸缓冲液中高压进行抗原修复,浸入3%过氧化氢溶液中孵育10 min,以阻断内源性过氧化物酶活性,滴加100 μL一抗。所用一抗包括鼠抗人MSH2、鼠抗人MSH6、鼠抗人MLH1、兔抗人PMS2,上述MMR蛋白相关抗体均购自上海软诚生物科技有限公司。执行自动化程序,DAB显色。封片后,由两位经验丰富的病理医师采用双盲法进行阴阳性判读。染色强度评分标准^[8]:无色、浅黄色、黄色及棕色,分别记0、1、2、3分;阳性细胞占比评分标准:<5%、5%~<25%、25%~<50%、50%~75%、≥75%,分别记0、1、2、3、4分,二者乘积≤2分为阴性,反之为阳性。当四种蛋白均为阳性时,判定为错配修复正常(Mismatch repair proficient, pMMR),当至少有一种蛋白阴性时,判定为dMMR。将患者分为dMMR组及pMMR组。

1.2.2 扩增阻滞突变系统多聚酶链式扩增(Amplification refractory mutation system, ARMS-PCR)技术检测*POLE*基因突变

在HE染色评估后,使用石蜡组织核酸提取试剂盒(购自上海星启百代生物科技有限公司)提取肿瘤细胞DNA。采用人类*POLE*基因突变检测试剂盒(购自杭州德同生物技术有限公司)进行ARMS-PCR反应。根据说明书步骤加样,并使用实时荧光定量PCR仪(型号:Lepgen-96,厂家:北京乐普医疗科技有限责任公司)检测,记录cT值,依据试剂盒说明书判断突变的阴阳性。检测的热点突变包括:*POLE*基因9号外显子,13号外显子。将患者分为*POLE*突变组及*POLE*无突变组。

1.3 统计学方法

使用SPSS 20.0软件进行数据分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;Spearman相关性分析MMR蛋白与*POLE*基因的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 dMMR、*POLE*基因突变与子宫内膜癌临床病理特征的关系

dMMR组BMI≥25 kg/m²的占比率为15.69%,明显低于pMMR组的84.31%,差异有统计学意义($P < 0.05$);*POLE*突

变组年龄>50岁、国际妇产科联盟(International federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期Ⅲ~Ⅳ占比率分别为 23.40%、5.26%，明显低于 POLE 无突变组的 76.60%、94.74%，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 dMMR、POLE 基因突变与子宫内膜癌临床病理特征的关系 [n(%)]

临床病理学参数	n	dMMR组 (n=27)	pMMR组 (n=82)	χ^2 值	P值	POLE 突变组 (n=30)	POLE 无突变组 (n=79)	χ^2 值	P值
年龄(岁)				0.613	0.434			4.405	0.036
≤50	15	2(13.33)	13(86.67)			8(53.33)	7(46.67)		
>50	94	25(26.60)	69(73.40)			22(23.40)	72(76.60)		
BMI(kg/m ²)				4.245	0.039			0.712	0.399
≥25	51	8(15.69)	43(84.31)			16(31.37)	35(68.63)		
<25	58	19(32.76)	39(67.24)			14(24.14)	44(75.86)		
妊娠次数(次)				0.384	0.535			0.612	0.438
≤2	39	11(28.21)	28(71.79)			9(23.08)	30(76.92)		
>2	70	16(22.86)	54(77.14)			21(30)	49(70)		
分娩次数(次)				0.258	0.612			1.174	0.279
≤2	60	16(26.67)	44(73.33)			14(23.33)	46(76.67)		
>2	49	11(22.45)	38(77.55)			16(32.65)	33(67.35)		
合并症									
高血压	31	7(22.58)	24(77.42)	0.112	0.738	5(16.13)	26(83.87)	2.819	0.093
糖尿病	28	9(32.14)	19(67.86)	1.099	0.295	5(17.86)	23(82.14)	1.765	0.184
病理类型				0.037	0.848			0.003	0.959
子宫内膜样腺癌	96	23(23.96)	73(76.04)			26(27.08)	70(72.92)		
其他	13	4(30.77)	9(69.23)			4(30.77)	9(69.23)		
病灶直径(cm)				0.025	0.874			0.261	0.609
≤2	43	11(25.58)	32(74.42)			13(30.23)	30(69.77)		
>2	66	16(24.24)	50(75.76)			17(25.76)	49(74.24)		
FIGO分期(期)				0.015	0.904			5.716	0.017
I~II	90	22(24.44)	68(75.56)			29(32.22)	61(67.78)		
III~IV	19	5(26.32)	14(73.68)			1(5.26)	18(94.74)		
组织学类型				3.114	0.077			4.261	0.372
高分化	19	4(21.05)	15(78.95)			6(31.58)	13(68.42)		
中分化	64	15(23.44)	49(76.56)			19(29.69)	45(70.31)		
低分化	14	5(35.71)	9(64.29)			1(7.14)	13(92.86)		
浆液性癌	8	1(12.50)	7(87.50)			2(25.00)	6(75.00)		
透明细胞癌	4	2(50.00)	2(50.00)			2(50.00)	2(50.00)		
侵袭性类型				0.659	0.417			1.177	0.278
侵袭性	26	8(30.77)	18(69.23)			5(19.23)	21(80.77)		
非侵袭性	83	19(22.89)	64(77.11)			25(30.12)	58(69.88)		
淋巴结转移				0.168	0.682			0.333	0.564
有	8	2(25.00)	6(75.00)			1(12.50)	7(87.50)		
无	101	25(24.75)	76(75.25)			29(28.71)	72(71.29)		
脉管癌栓				0.053	0.819			1.177	0.278
有	26	6(23.08)	20(76.92)			5(19.23)	21(80.77)		
无	83	21(25.30)	62(74.70)			25(30.12)	58(69.88)		
子宫肌层浸润				0.001	0.981			2.162	0.141
是	91	22(24.18)	69(75.82)			22(24.18)	69(75.82)		
否	18	5(27.78)	13(72.22)			8(44.44)	10(55.56)		

2.2 MMR 蛋白状态与 POLE 基因突变状态的关系

dMMR 型患者中 POLE 突变率为 1.83%，pMMR 型患者的 POLE 突变率为 25.69%，与 pMMR 型患者对比，POLE 突变率在 dMMR 型患者中明显降低，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 MMR 蛋白状态与 POLE 基因突变状态的关系 [n(%)]

	n	dMMR(n=27)	pMMR(n=82)	χ^2 值	P值
POLE				48.286	<0.001
无突变	79	25(22.94)	54(49.54)		
有突变	30	2(1.83)	28(25.69)		

3 讨论

近年来,随分子生物学技术的发展,子宫内膜癌的分型逐渐成为研究热点,有研究发现 EC 发生发展与癌基因

表达密切相关^[9]。MMR 可识别和修复配对错误的核苷酸,保护 DNA 完整性及防止突变和癌症发展,在 DNA 复制中发挥关键作用^[10]。dMMR 是 DNA 错配修复系统中的关键蛋

白缺失或功能障碍,导致DNA复制过程中产生的错配无法修复,从而引发基因组不稳定性,增加癌症发生的风险。本研究结果中,MMR蛋白在EC患者中的表达缺失率为24.77%,与刘艳梅等^[11]研究报道的24.2%相近。国外也有研究报道在EC患者中MMR蛋白表达缺失率为5%^[12]、33%^[13]等,与本研究结果存在一定差异,提示不同地区及人种间的MMR基因突变情况亦存在明显差异。MMR在DNA修复过程中,是由多种错配修复蛋白协同作用完成,其分为MutS群(MSH2、MSH3和MSH6)及MutL群(MLH1、MLH3、PMS1和PMS2)。目前通常以PMS2、MLH1、MSH2及MSH6蛋白以判断MMR状态,其中MLH1及MSH2为主导蛋白,分别与PMS2及MSH6配对,形成功能性二聚体复合物,这些二聚体在DNA错配修复过程中发挥重要作用。本研究发现,PMS2及MLH1共同缺失占19例,MSH2及MSH6共同缺失占3例,说明PMS2及MLH1、MSH2及MSH6通常存在共同缺失。分析其原因,当MLH1或MSH2发生突变时,其二聚体伴侣PMS2或MSH6也会受影响,导致复合体的降解,从而导致主导蛋白和配对蛋白的表达同时丧失^[14]。本研究发现,EC患者dMMR与BMI相关,与Sun^[15]等报道与pMMR组相比,dMMR组患者的BMI \geq 25 kg/m²的占比更低的结果不尽相同。但本研究结果中,发现dMMR与年龄、合并症、FIGO分期、组织学类型、淋巴结转移、脉管癌栓等均无关,与衡淑君等^[16]报道的与组织学类型、FIGO分期、淋巴结转移等存在相关性的结果不同,可能是因为研究对象地域不同,且纳入的样本量有限,需要进一步扩大样本量深入研究。

*POLE*基因是DNA聚合酶 ϵ 的主要催化亚基,其功能包括DNA模板依赖的聚合酶活性及核酸外切酶校正活性,在细胞DNA复制和碱基错配修复中发挥着重要作用。*POLE*核酸外切酶区的编码基因的胚系或体系突变会导致*POLE*核酸外切酶校正活性丧失,增加基因组不稳定性,导致无法识别和切除错配的碱基,从而导致基因组突变累积,对细胞造成损害,提高患上肿瘤风险,尤其是EC。有文献报道^[17],存在*POLE*突变型的EC患者相对年轻且FIGO分期更早。本研究结果中,*POLE*基因突变与年龄、FIGO分期有关,与上述研究结果一致。在生存期方面,有研究指出^[18],*POLE*突变型患者通常表现出更好的预后。这可能与突变负荷高,易被免疫系统识别有关。因此,*POLE*基因突变的检测对于EC的个体化治疗具有重要意义。本研究结果显示,dMMR型患者中*POLE*突变率明显低于pMMR型的患者。

综上所述,EC患者dMMR与BMI有关,*POLE*基因突变与年龄、FIGO分期有关,且dMMR型中*POLE*基因突变率明显低于pMMR型。临床实践中,应重视MMR蛋白及*POLE*基因突变的检测,作为子宫内膜癌患者的预后评估和治疗决策的参考依据,从而改善患者预后,延长生存期。

参考文献

[1] 孙丽丽,刘格丹,贾楠,等.不同分子分型的子宫内膜癌临床

病理特征分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(5):435-441.

- [2] Raffone A, Troisi J, Boccia D, et al. Metabolomics in endometrial cancer diagnosis: A systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020,99(9):1135-1146.
- [3] Jamieson A, McAlpine JN. Molecular Profiling of Endometrial Cancer From TCGA to Clinical Practice[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023,21(2):210-216.
- [4] 沙仁高娃,王睿,陈华,等. MDC1和MMR蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J].临床和实验医学杂志,2022,21(20):2201-2204.
- [5] Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer[J]. Int J Gynecol Pathol, 2020,39(1):26-35.
- [6] Favre L, Cohen J, Calderaro J, et al. High prevalence of unusual KRAS, NRAS, and BRAF mutations in POLE-hypermutated colorectal cancers[J]. Mol Oncol, 2022,16(17):3055-3065.
- [7] 周琦,吴小华,刘继红,等.子宫内膜癌诊断与治疗指南[J].4版.中国实用妇科与产科杂志,2018,34(8):880-886.
- [8] 潘婷,马静文,黄妮妮,等. MMR缺失型子宫内膜癌E-cadherin、N-cadherin表达与临床病理特征的相关性分析[J].实用妇产科杂志,2021,37(10):772-776.
- [9] 潘月,郑振荣,张开红,等. BRCA1、DACH1及S100A4在子宫内膜癌病情进展及治疗预后中的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(7):1188-1191+1196.
- [10] Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, et al. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pathol Transl Med, 2021,55(3):202-211.
- [11] 刘艳梅,杨丽丽,岳娜,等.新疆地区2718例子子宫内膜癌构成及临床病理特征[J].临床与实验病理学杂志,2023,39(5):544-550.
- [12] Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021)[J]. Clin Transl Oncol, 2022,24(4):625-634.
- [13] Jain E, Prasad S, Dhar A, et al. The utility of evaluating mismatch repair proteins in endometrial carcinoma: an experience from a tertiary referral centre in North India[J]. Pathologica, 2021,113(2):115-120.
- [14] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专业委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会.结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J].中华肿瘤杂志,2019,41(10):734-741.
- [15] Sun X, Yao X, Zeng B, et al. Association of mismatch repair deficiency in endometrial cancer with 18F-FDG PET/CT and clinicopathological features and their prognostic value[J]. Ann Nucl Med, 2023,37(12):655-664.
- [16] 邓茜,雷琼,李璐,等.错配修复蛋白缺失相关子宫内膜癌的病理特征及其临床意义[J].浙江医学,2021,43(16):1739-1743+1822.
- [17] 郑良楷,何泽生,周巧蓉,等.子宫下段子宫内膜癌11例临床病理特征及分子分型分析[J].诊断病理学杂志,2022,29(8):700-704.
- [18] 汤永峰,张珣,周鹤鸣,等.子宫内膜透明细胞癌分子分型临床应用及其与PD-L1表达的关系[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(3):284-288.

血清CA199、CA125、CEA、SII与肺鳞癌男性患者病情程度、紫杉类化疗疗效的关系

徐礼鹏 张章 赵文英*

[摘要] **目的** 探讨血清糖类抗原199(CA199)、糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、系统免疫炎症指数(SII)与非小细胞肺癌(NSCLC)鳞癌男性患者病情程度、紫杉类化疗疗效的关系。**方法** 选取2020年8月至2024年3月芜湖市第二人民医院收治的NSCLC鳞癌男性患者85例作为研究对象,其中61例患者接受紫杉类治疗。采用紫杉类化疗后根据治疗效果分为加重组(18例)和未加重组(43例)。比较不同病情严重程度以及不同疗效患者的血清CA199、CA125、CEA、SII水平。通过二元logistics回归和受试者工作特征(ROC)曲线分析各血清指标对紫杉类化疗疗效的预测作用。**结果** Ⅲ~Ⅳ期、低分化、肿瘤直径 ≥ 2 cm、有淋巴结转移NSCLC患者的血清CA199、CA125、CEA、SII水平均显著高于Ⅰ~Ⅱ期、中高分化、肿瘤直径 < 2 cm以及无淋巴结转移患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。加重组的血清CA199、CA125、CEA、SII水平均显著高于未加重组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。二元Logistic回归分析结果显示,血清CA199、CA125、CEA、SII高水平均为疾病进展的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示,血清CA199、CA125、CEA、SII联合预测NSCLC紫杉类化疗疗效的曲线下面积为0.988,特异度为0.930,敏感度为0.944,约登指数为0.874。**结论** 血清CA199、CA125、CEA、SII水平与NSCLC鳞癌男性患者的病情严重程度以及紫杉类化疗疗效存在明显关联,各血清因子联合可有效预测紫杉类化疗的治疗效果。

[关键词] 非小细胞肺癌; 鳞癌; 紫杉类; 糖类抗原199; 癌抗原125; 癌胚抗原; 系统免疫炎症指数

Relationship between serum CA199, CA125, CEA and SII with the severity of disease and efficacy of paclitaxel-based chemotherapy in male patients with lung cancer squamous carcinoma

XU Lipeng, ZHANG Zhang, ZHAO Wenying*

(Department of Tumor Intervention, the Second People's Hospital of Wuhu City, Wuhu, Anhui, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), and systemic immune-inflammation index (SII) with the severity of disease and efficacy of paclitaxel-based chemotherapy in male patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 85 male patients with NSCLC squamous carcinoma were admitted to the Department of Interventional Oncology at the Second People's Hospital of Wuhu City between August 2020 and March 2024. Among them, 61 patients received paclitaxel-based therapy. After undergoing paclitaxel-based chemotherapy, all patients were divided into two groups based on their response: progressive disease group (18 cases) and non-progressive disease group (43 cases). The serum levels of CA199, CA125, CEA, and SII were compared among patients with different disease severity and treatment outcomes. The predictive value of each serum index on the efficacy of paclitaxel chemotherapy was analyzed using binary logistic regression and receiving operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of serum CA199, CA125, CEA, and SII in NSCLC patients with stage Ⅲ~Ⅳ, poorly differentiated tumors, tumor diameter ≥ 2 cm, and lymph node metastasis were significantly higher than those in patients with stage Ⅰ~Ⅱ, moderately to highly differentiated tumors, tumor diameter < 2 cm, and no lymph node metastasis, with statistically

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b084)

作者单位:安徽省芜湖市第二人民医院肿瘤介入科,安徽,芜湖241000

*通信作者:赵文英, E-mail: zwy815@126.com

significant differences ($P<0.05$). The serum CA199, CA125, CEA, and SII levels in the progressive disease group were significantly higher than those in the non-progressive disease group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis results indicated that high levels of serum CA199, CA125, CEA, and SII were all risk factors for disease progression ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve for the combined prediction of serum CA199, CA125, CEA, and SII was 0.988, a specificity of 0.930, a sensitivity of 0.944, and a Youden index of 0.874. **Conclusion** The levels of serum CA199, CA125, CEA and SII were significantly correlated with the severity of disease and the efficacy of paclitaxel-based chemotherapy in male patients with non-small cell lung cancer, and the combination of each serum factor could effectively predict the therapeutic effect of paclitaxel chemotherapy.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Squamous carcinoma; Paclitaxel-based; Carbohydrate antigen 199; Carbohydrate antigen 125; Carcinoembryonic antigen; Systemic immune-inflammation index

肺癌是高发的呼吸道恶性肿瘤,其中以非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)最为多见^[1]。紫杉类作为治疗 NSCLC 的一线化疗药物,常与铂类或靶向免疫抑制剂联合使用,能够通过干扰细胞分裂阶段中的微管蛋白结合来干扰细胞纺锤体的形成和正常功能,使癌细胞在 G2 及 M 期之间发生分裂阻滞,从而无法正常完成细胞增殖并起到抗癌作用^[2]。癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)属于癌胚抗原细胞粘附分子糖蛋白家族的一员,是 NSCLC 诊断的敏感指标之一^[3]。糖类抗原 125(Carbohydrate antigen 125, CA125)是由 MUC16 基因编码的复杂糖蛋白,在 MUC16 的细胞外结构域被裂解释放后可在血清中被检测到而成为具有一定价值的生物标志物^[4]。糖类抗原 199(Carbohydrate antigen 199, CA199)是诊断胰腺癌的常用肿瘤标志物,此前扈成伟等^[5]的研究亦已证实其在 NSCLC 中异常表达,与肿瘤的浸润、体积等病理特征存在一定的相关性。系统免疫炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII)作为反映全身性炎症反应的指标,已被研究证实其与肺癌的发病风险具有高度相关性^[6]。本研究将探讨以上血清指标水平和 NSCLC 患者病情程度、紫杉类化疗疗效的关系,旨在为临床诊治提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 8 月至 2024 年 3 月芜湖市第二人民医院收治的 85 例 NSCLC 鳞癌男性患者。纳入标准:①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)》^[7]中 NSCLC 的诊断标准;②经病理诊断为鳞癌;③临床资料完整;④患者及其家属已签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②既往有 NSCLC 相关的靶向治疗或化疗史;③女性患者。85 例中选取 61 例患者接受紫杉类化疗。纳入标准:①术后 TNM 分期^[7]≥II 期或为 I B 期高危患者;②存在淋巴结转移;③需进行至少为 3 个周期的化疗。排除标准:①合并化疗相关禁忌症;②不耐受化疗。

1.2 观察指标

①收集所有患者年龄、TNM 分期、病理特征、基础疾病、吸烟史等一般资料。②实验室检测:于治疗前采集患者清晨空腹外周静脉血 5 mL 两份,一份采用全自动血细胞分析仪

(梅特勒托利多国际有限公司)检测血小板计数、中性粒细胞计数以及淋巴细胞计数后,计算 $SII=(\text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数})/\text{淋巴细胞计数}$,另一份以 9.0 cm 半径和 3 500 r/min 转速离心 5 min 后分离得上层血清,采用 601 型全自动化学发光分析仪(瑞士罗氏集团公司)测定患者血清 CA199、CA125、CEA 水平。③疗效评价:于患者完成 3 个化疗周期后进行疗效评价。参照实体瘤的疗效评价标准(RECIST1.1)^[8],将治疗效果分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。完全缓解:影像学检查下可见目标病灶完全消失;部分缓解:目标病灶半径总和和缩减至少 30%;疾病稳定:病灶半径总和和变化值未达到缓解或进展标准;疾病进展:病情恶化,病灶半径总和增加 20% 及以上。治疗后根据以上标准将患者分为未加重组(43 例,包含完全缓解、部分缓解以及疾病稳定患者)和加重组(18 例,包含疾病进展患者)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件分析。以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示正态分布的计量资料,以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示非正态分布的计量资料,以 $n(\%)$ 表示计数资料,分别采用 t 检验,曼-惠特尼 U 检验 χ^2 检验进行组间对比。采用二元 logistics 回归进行导致紫杉类化疗不同疗效的多因素分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CA199、CA125、CEA、SII 对 NSCLC 患者紫杉类化疗疗效的预测价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者的血清 CA199、CA125、CEA、SII 水平比较

I~II 期、中高分化以及无淋巴结转移的 NSCLC 患者的血清 CA199、CA125、CEA、SII 水平均显著低于 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同疗效患者的临床资料比较

两组患者的年龄、不良反应以及吸烟史相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。未加重组的血清 CA199、CA125、CEA 以及 SII 水平均显著低于加重组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表1 不同病情严重程度患者的血清CA199、CA125、CEA、SII水平比较 [$M(Q_{25}, Q_{75})$]

病理特征	n	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CEA(ng/mL)	SII	
TNM分期	I~II期	12	9.80(0.83, 12.38)	9.75(7.05, 12.93)	1.65(1.20, 2.35)	416.44(253.58, 989.33)
	III~IV期	73	14.70(5.60, 29.25)	21.00(12.80, 41.40)	2.70(1.40, 4.65)	840.00(488.29, 1268.64)
Z值		2.096	3.711	2.039	2.209	
P值		0.036	<0.001	0.041	0.027	
分化程度	中高分化	10	9.41(0.72, 11.84)	10.94(7.28, 24.56)	1.45(0.97, 2.03)	433.00(309.83, 904.74)
	低分化	75	15.74(8.21, 25.19)	33.01(23.48, 44.12)	2.48(1.99, 3.60)	826.82(415.27, 1539.61)
Z值		3.797	4.196	2.294	2.203	
P值		<0.001	<0.001	0.016	0.028	
淋巴结转移	无	51	6.24(0.83, 10.55)	11.09(6.88, 18.79)	1.15(0.77, 1.86)	462.84(217.63, 1065.23)
	有	34	21.66(13.49, 33.94)	26.50(17.00, 36.76)	2.90(1.77, 4.22)	916.58(589.54, 1233.50)
Z值		3.827	3.127	2.116	6.572	
P值		<0.001	0.001	0.033	<0.001	

表2 不同疗效患者的临床资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%), M(Q_{25}, Q_{75})$]

项目	未加重组(n=43)	加重组(n=18)	t/Z/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	69.77±9.13	72.44±6.12	1.139	0.259
吸烟史				
有	25(58.14)	15(83.33)	3.567	0.059
无	18(41.86)	3(16.67)		
不良反应				
有	18(41.86)	11(61.11)	1.885	0.170
无	25(58.14)	7(38.89)		
TNM分期				
I~II期	7(16.28)	1(5.56)	0.512	0.474
III~IV期	36(83.72)	17(94.44)		
糖尿病	16(37.21)	5(27.78)	0.500	0.480
冠心病	11(25.58)	7(38.89)	1.080	0.299
高血压	20(46.51)	9(50.00)	0.062	0.804
SII	548.93(340.00, 807.00)	1759.67(1246.23, 2558.62)	4.918	<0.001
CA199(U/mL)	7.80(3.00, 17.00)	29.70(15.73, 39.80)	3.527	<0.001
CA125(U/mL)	13.00(9.20, 20.30)	34.50(24.65, 52.10)	4.460	<0.001
CEA(ng/mL)	2.10(1.30, 2.90)	5.15(4.65, 6.20)	5.055	<0.001

2.3 血清CA199、CA125、CEA、SII水平与紫杉类化疗疗效的关系

将血清CA199、CA125、CEA、SII水平作为自变量,紫杉类化疗疗效作为因变量(病情加重赋值为1,未加重赋值为0),并进行二元Logistic回归分析。结果显示,血清CA199、CA125、CEA、SII高水平均为病情加重的危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 NSCLC患者紫杉类化疗疗效的Logistic分析结果

参数	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
常量	-15.783	5.542	8.110		0.004
SII	0.003	0.001	4.088	1.003(1.000~1.005)	0.043
CA199	0.121	0.055	4.776	1.128(1.013~1.257)	0.029
CA125	0.136	0.055	5.984	1.145(1.027~1.277)	0.014
CEA	1.461	0.562	6.749	4.311(1.432~12.980)	0.009

2.4 血清CA199、CA125、CEA、SII水平对紫杉类化疗疗效的预测效能

ROC结果显示,血清CA199、CA125、CEA、SII联合预测

的AUC为0.988,均高于各血清因子单独预测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 基于血清CA199、CA125、CEA、SII水平的ROC曲线分析结果

参数	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P值
CA199(U/mL)	17.25	0.592	0.788	0.635~0.941	0.814	0.778	<0.001
CA125(U/mL)	25.55	0.638	0.864	0.772~0.956	0.860	0.778	<0.001
CEA(ng/mL)	4.35	0.796	0.913	0.838~0.987	0.907	0.889	<0.001
SII	1055.25	0.796	0.902	0.817~0.987	0.907	0.889	<0.001
联合预测		0.874	0.988	0.970~1.000	0.930	0.944	<0.001

3 讨论

CA125是一种由单克隆抗体OC125识别并结合的高分子量糖蛋白复合物,在正常人体组织中水平较低,肿瘤浸润导致的细胞间连接和基底膜受损可引发组织恶变并大幅提

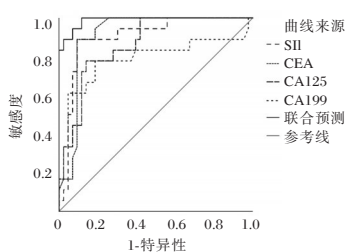


图1 ROC曲线图

高CA125的表达^[9]。CA199是黏蛋白型糖蛋白,血清中以唾液黏蛋白的形式存在,主要分布于胰腺和胆管上皮等组织,在多种恶性肿瘤中均有表达^[10]。CEA作为参与细胞黏附的表面糖蛋白,是NSCLC常见的肿瘤标志物,在大细胞癌和肺腺癌中的水平升高最为明显^[7]。SII作为机体炎症的综合反映,其利用了三种血细胞亚型——中性粒细胞、淋巴细胞和血小板——的计数来反映体内炎症与免疫反应之间的平衡状态^[11]。本研究结果可见,相比I~II期、中高分化以及无淋巴结转移的NSCLC鳞癌男性患者,III~IV期、低分化、有淋巴结转移的患者存在更高的血清CA199、CA125、CEA以及SII水平,提示NSCLC鳞癌男性患者体内免疫炎症反应加剧,且NSCLC鳞癌细胞可刺激或促进CA199、CA125、CEA的异常释放,同时也说明各指标对NSCLC的疾病严重性有一定的诊断价值。在扈成伟^[5]、李艳光等^[12]的研究中亦可见,III~IV期的NSCLC患者具有更高的血清CA199、CA125和CEA水平,与本研究结果一致。

本研究还发现各指标的高水平均为紫杉类化疗后疾病进展的危险因素,提示血清CA199、CA125、CEA以及SII可能参与NSCLC鳞癌的发展。Chen等^[13]的研究证实,胰腺导管腺癌中CD161⁺CD8⁺T细胞的浸润水平与血清CA199之间存在一定的相关性。CA125所在的MUC16结构域能通过下调NK细胞上的CD16受体来降低NK细胞对肿瘤细胞的毒性,从而发挥抑制肿瘤免疫作用^[14]。SII的高水平状态在肿瘤患者体内通常意味着外周血中性粒细胞和血小板计数的显著升高以及淋巴细胞计数的相应下降。这种变化提示患者机体体内存在剧烈的炎症反应,可能导致免疫功能紊乱,同时造成细胞毒性T细胞的活性和数量下降,使机体对肿瘤细胞的防御能力相应减弱^[15]。CEA能够促进CD8⁺T细胞向CD8⁺调节性T细胞方向进行分化,同时还能阻止保护NK细胞对肿瘤细胞的杀伤,进而发挥其在肿瘤环境下的免疫抑制功能^[14]。以上机制均为各指标参与NSCLC的发展和肿瘤逃逸提供一定的理论依据。在NSCLC患者体内,高水平的血清CA199、CA125、CEA以及SII能够从不同途径共同减弱机体的免疫应答,为肿瘤细胞的增殖和转移提供有利的肿瘤微环境,从而降低紫杉类化疗的疗效。

本研究中,血清CA199、CA125、CEA、SII水平联合预测的敏感度和AUC分别为0.714、0.834,较各血清因子单独预测均更高,说明各指标联合更有助于预测NSCLC鳞癌男性

患者采用紫杉类化疗的治疗效果。

综上所述,NSCLC鳞癌男性患者的血清CA199、CA125、CEA、SII水平可提示患者的病情严重程度,其联合应用在预测紫杉类化疗后是否出现疾病进展具有更明显的优势。

参考文献

- [1] 敬世霞,苏明萍,袁映红.川东北地区3146例新发肺癌病例特征分析[J].华南预防医学,2021,47(11):1397-1400.
- [2] 冯燕,李辉,魏利,等.紫杉醇血药浓度与妇科肿瘤化疗不良反应的相关性研究[J].中国实用医刊,2020,47(16):14-17.
- [3] Turner MA, Lwin TM, Amirfakhri S, et al. The use of fluorescent anti-CEA antibodies to label, resect and treat cancers: a review[J]. Biomolecules, 2021,11(12):1819.
- [4] Casey NP, Kleinmanns K, Forcados C, et al. Efficient CAR T cell targeting of the CA125 extracellular repeat domain of MUC16[J]. J Immunother Cancer, 2024,12(4):e008179.
- [5] 扈成伟,郭九玲,李冬霞,等.非小细胞肺癌组织中CA199、CA153、CYFRA21-1的表达及其与临床病理特征的相关性[J].现代肿瘤医学,2021,29(3):418-422.
- [6] Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank[J]. Eur J Epidemiol, 2021,36(8):841-848.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)[J].中华肿瘤杂志,2022,44(6):457-490.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009,45(2):228-247.
- [9] 周宗正,潘刚,乙楠,等.CA125、CYFRA21-1、AFR水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(6):1019-1023.
- [10] 缪祥帅,朱德兵,杨旭,等.CEA、CA199、CA125对老年肺癌淋巴结转移的诊断价值[J].中国老年学杂志,2022,42(1):22-24.
- [11] Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, et al. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers-systemic inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI)-with the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(17):9553.
- [12] 李艳光,宋翔,牛洁婷,等.血清NK细胞活化受体、 γ 干扰素与非小细胞肺癌患者病情程度、预后的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(23):67-72.
- [13] Chen Q, Yin H, Jiang Z, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in CD161⁺CD8⁺T cells barren human pancreatic cancer[J]. J Immunother Cancer, 2024,12(3):e008694.
- [14] 元荣言,郭振红.肿瘤标志物对免疫细胞的调控效应及其在免疫治疗中的应用[J].中国免疫学杂志,2024,40(2):405-413.
- [15] Huai Q, Luo C, Song P, et al. Peripheral blood inflammatory biomarkers dynamics reflect treatment response and predict prognosis in non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunotherapy[J]. Cancer Sci, 2023,114(12):4484-4498.

血清MMP13、Runx2与踝关节骨折严重程度及预后功能的相关性

党丽君* 闫荣亮 高岩 陈江华

[摘要] **目的** 研究血清基质金属蛋白酶13(MMP13)、Runx2相关转录因子2(Runx2)与踝关节骨折严重程度及预后功能的相关性。**方法** 选择唐山市第二医院2022年1月至2024年1月期间收治的118例踝关节骨折患者作为研究组,同期体检的105例健康者作为对照组,比较两组间血清MMP13和Runx2水平的差异。根据AO/OTA分类将研究组分为A型、B型、C型,根据预后功能将研究组分为优和良,比较组间血清MMP13和Runx2水平的差异,采用logistic回归分析预后的影响因素,采用ROC曲线分析血清MMP13和Runx2水平对预后的预测价值。**结果** 研究组患者的血清MMP13、Runx2水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组中C型患者的血清MMP13、Runx2水平高于A型和B型患者,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组中预后功能优的患者年龄、手术时间、C型踝关节骨折比例、血清MMP13水平低于预后功能良的患者,Runx2水平高于预后功能良的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);年龄、C型踝关节骨折以及血清MMP13是预后功能优的危险因素,血清Runx2是预后功能优的保护因素;血清MMP13和Runx2单独和联合预测预后功能的曲线下面积分别为0.801、0.802、0.915。**结论** 血清MMP13、Runx2与踝关节骨折患者严重程度及预后功能相关,两者可作为预后功能的预测指标。

[关键词] 踝关节骨折; 预后; 基质金属蛋白酶13; Runx2相关转录因子2

Correlation of serum MMP13 and Runx2 with severity and prognostic function in patients with ankle fracture

DANG Lijun*, YAN Rongliang, GAO Yan, CHEN Jianghua

(Foot and Ankle Surgery Department of Tangshan Second Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum matrix metalloproteinase 13 (MMP13) and RUNT-associated transcription factor 2 (Runx2) and the severity and prognostic function of ankle fractures. **Methods** 118 patients with ankle fractures admitted from January 2022 to January 2024 were selected as the study group, and 105 healthy subjects who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. The serum levels of MMP13 and Runx2 were compared between the two groups. The study group was divided into type A, type B and type C based on AO/OTA classification, and the study group was divided into excellent and good prognostic function groups. The differences in serum MMP13 and Runx2 levels between these groups were analyzed, and the influencing factors of prognostic function were analyzed by logistic regression. ROC curves were used to assess the predictive value of serum MMP13 and Runx2 levels for prognostic function. **Results** The serum levels of MMP13 and Runx2 in the study group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of MMP13 and Runx2 in patients with type C were higher than those in patients with type A and type B, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the study group, it was observed that the age, operation time, C-type ankle fracture ratio and serum MMP13 levels of patients with excellent prognostic function were lower than those with good prognostic function, and the level of Runx2 was higher than those of patients with good prognostic function, with statistical significance ($P<0.05$). Age, C-type ankle fracture, and serum MMP13 were identified as risk factors for superior prognostic function, while serum Runx2 was deemed a protective factor. The areas under the curve of serum MMP13 and Runx2 both individually and in combination in

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20231735)

作者单位:唐山市第二医院足踝外科,河北,唐山063000

*通信作者:党丽君, E-mail:13780504000@163.com

predicting prognosis were 0.801, 0.802, 0.915, respectively. **Conclusion** Serum MMP13 and Runx2 levels are correlated with the severity and prognostic function of ankle fracture patients. They can serve as predictors of prognosis in these patients.

[KEY WORDS] Ankle joint fracture; Prognosis; Matrix metalloproteinase 13; Runt related transcription factor 2

踝关节骨折是常见的下肢骨折类型,可累及胫骨、腓骨以及踝骨。手术复位内固定是治疗踝关节骨折的常用方法,虽然手术能够有效恢复关节解剖结构,但术后会有部分患者发生创伤性关节炎、关节不稳定,影响关节功能和预后^[1-2]。AO/OTA分类系统是评价踝关节骨折严重程度的常用方法,但尚缺乏能够评估严重程度以及预后功能的血清标志物。成骨细胞在骨折局部介导的骨形成有利于骨折愈合,该过程涉及多种分子表达的变化。Runt相关转录因子2(Runt related transcription factor 2, Runx2)是参与成骨细胞分化的特异性转录因子,通过促进成骨分化加速骨重建^[3];基质金属蛋白酶13(Matrix metalloproteinase 13, MMP13)是一种参与细胞外基质水解的蛋白酶,在成骨分化过程中破坏骨微结构、不利于骨形成和骨重建^[4]。为认识Runx2和MMP13作为踝关节骨折血清标志物的临床应用价值,本研究对血清MMP13、Runx2与踝关节骨折患者严重程度及预后功能的相关性展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择唐山市第二医院2022年1月至2024年1月期间唐山市第二医院收治的118例踝关节骨折患者作为研究组,纳入标准:①符合踝关节骨折的诊断^[5];②接受切开复位内固定手术;③临床资料完整;④术后12个月时评估预后功能且达到优或良;⑤术前留取血清样本。排除标准:①合并骨质疏松、骨关节结核、骨肿瘤等其它骨关节疾病;②合并痛风、类风湿性关节炎等疾病;③正在使用激素、钙剂、维生素D等影响骨代谢药物的患者;④开放性骨折患者。选择同期体检且留取血清样本的105例健康者作为对照组。研究组平均年龄(41.58±5.52)岁,男性71例、女性47例,体质量指数(23.11±2.59)kg/m²;对照组平均年龄(42.17±5.15)岁,男性59例、女性46例,体质量指数(22.89±2.71)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经唐山市第二医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 踝关节骨折患者严重程度的评价

参照指南^[5],根据2018版AO/OTA分类系统对踝关节骨折患者的严重程度进行评价,胫腓联合以下的腓骨骨折为A型,经胫腓联合的腓骨骨折为B型,胫腓联合以上的腓骨骨折为C型。

1.2.2 踝关节骨折患者预后功能的评价

根据术后12个月时的美国足踝外科协会(American Orthopedic Foot and Ankle Society, AOFAS)踝-后足功能评

分量表^[5]评估预后功能,AOFAS评分的总分为100分,评分90~100为预后功能优,75~89为预后功能良,50~74为预后功能可,<49分为预后功能差。

1.2.3 血清MMP13、Runx2的检测

研究组于术前采集空腹血清样本,对照组于体检时采集空腹血清样本,进行酶联免疫吸附实验,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MMP13和Runx2的水平。检测试剂盒购自上海西塘生物科技有限公司,检测过程由同一人员按照试剂盒说明书完成操作。

1.3 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,两组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较采用单因素ANOVA分析并通过SNK- q 检验进行两两比较;踝关节骨折患者预后影响因素采用logistic回归分析;以踝关节骨折患者预后作为状态变量,绘制血清MMP13和Runx2水平预测的ROC曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清MMP13、Runx2比较

研究组患者的血清MMP13、Runx2水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清MMP13、Runx2比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP13 (ng/mL)	Runx2 (ng/mL)
研究组	118	2.35±0.35	0.75±0.09
对照组	105	1.61±0.20	0.51±0.07
t 值		19.068	15.831
P 值		<0.001	<0.001

2.2 研究组中不同分型患者血清MMP13、Runx2比较

研究组中C型踝关节骨折患者的血清MMP13、Runx2水平高于A型和B型踝关节骨折患者,差异有统计学意义($P<0.05$);A型和B型踝关节骨折患者的血清MMP13、Runx2水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 研究组中不同分型患者血清MMP13、Runx2比较($\bar{x} \pm s$)

骨折分型	n	MMP13 (ng/mL)	Runx2 (ng/mL)
A型	34	2.14±0.38 ^a	0.65±0.10 ^a
B型	52	2.10±0.34 ^a	0.63±0.08 ^a
C型	32	2.98±0.51	1.05±0.19
F 值		8.182	23.182
P 值		<0.001	<0.001

注:与C型患者比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 研究组中不同预后患者临床资料及血清 MMP13、Runx2 比较

研究组中预后功能优的亚组的年龄、手术时间、C型踝关节骨折比例、血清 MMP13 水平低于预后功能良的亚组，Runx2 水平高于预后功能良的亚组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两亚组间其他临床资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 研究组中不同预后患者血清 MMP13、Runx2 比较
[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

项目	预后功能 优亚组 (n=38)	预后功能 良亚组 (n=80)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	39.25±5.09	42.69±6.62	2.828	0.006
性别(男/女)	20/18	51/29	1.329	0.249
体质量指数(kg/m ²)	23.01±3.42	23.16±3.29	0.228	0.819
手术时间(min)	51.31±8.76	56.51±9.14	2.926	0.004
C型骨折	5(13.16)	27(33.75)	5.526	0.019
MMP13(ng/mL)	1.98±0.29	2.53±0.41	7.426	<0.001
Runx2(ng/mL)	0.98±0.12	0.64±0.07	19.379	<0.001

2.4 踝关节骨折患者预后影响因素的 logistic 回归分析

将踝关节骨折患者的预后功能作为因变量(预后优=1, 预后良=0), 将年龄、手术时间、踝关节骨折类型、血清 MMP13 及 Runx2 作为自变量, logistic 回归分析的结果显示: 年龄、C型踝关节骨折以及血清 MMP13 是预后功能优的危险因素, 血清 Runx2 是预后功能优的保护因素。见表 4。

表 4 踝关节骨折患者预后影响因素的 logistic 回归分析

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	-0.054	0.074	6.581	0.947	0.921~0.981	0.009
手术时间	-0.188	0.671	1.581	0.829	0.712~1.329	0.152
骨折类型	-0.212	0.121	7.731	0.809	0.596~0.941	0.004
MMP13	-0.285	0.094	8.181	0.752	0.612~0.824	0.001
Runx2	0.196	0.109	8.009	1.217	1.109~1.446	0.001

2.5 血清 MMP13、Runx2 对踝关节骨折患者预后的预测价值

将踝关节骨折患者的预后功能作为状态变量, 血清 MMP13、Runx2 单独和联合预测踝关节骨折患者预后功能的 ROC 曲线下面积分别为 0.801、0.802、0.915。见表 5、图 1。

表 5 血清 MMP13、Runx2 对踝关节骨折患者预后的预测价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
MMP13	0.801	0.701~0.902	85.00	73.68	<0.001
Runx2	0.802	0.719~0.885	75.00	71.05	<0.001
MMP13+Runx2	0.915	0.849~0.980	91.25	84.21	<0.001

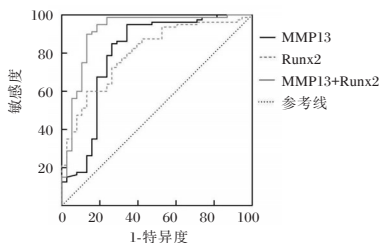


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

踝关节骨折的患者存在关节解剖结构破坏、关节稳定性和平整性下降, 尽管通过切开复位内固定能够恢复踝关节的解剖结构, 但受到骨折严重程度、手术创伤、术后功能锻炼等多种因素影响, 有部分踝关节骨折患者会在术后出现关节功能恢复不佳, 进而影响日常运动及生活^[6-7]。因此, 深入认识踝关节骨折严重程度及预后功能相关的分子机制, 发现评估严重程度以及预测预后功能的分子标志物有积极的临床价值。

骨折发生后, 局部组织中成骨细胞和破骨细胞的活性发生改变。成骨细胞的活性和功能增强, 进而通过介导骨形成促进骨折断端的骨组织重建及修复; 破骨细胞的活性和功能减弱, 进而通过抑制骨吸收为骨折愈合创造有利的局部微环境^[8-9]。Runx2 是促进成骨细胞分化的重要转录因子, 参与骨形态发生蛋白表达的调控, 骨折愈合过程中 Runx2 表达上调通过介导成骨分化促进骨形成^[10-11]。MMP13 是参与骨吸收过程的一种蛋白酶, 通过促进细胞外基质水解的途径破坏骨微结构, 骨折发生及治疗过程中外伤刺激以及手术刺激均可能上调 MMP13 的表达^[12]。本研究结果显示: 踝关节骨折患者的血清 Runx2 和 MMP13 水平均升高, 可能原因是外伤直接引起 MMP13 产生增多, 骨折发生后 Runx2 代偿性增多并介导骨形成、参与骨重建。

踝穴是踝关节内骨骼与韧带连接的类榫卯结构, 该结构内背伸及跖屈的各个位置上距骨的旋转、腓骨的平移能够维持踝关节平整^[13-14]。临床上, AO/OTA 分型是评价踝关节骨折严重程度的常用手段, 该分型将踝关节骨折分为 A、B、C 三种类型, 踝穴的不稳定性依次加剧、踝关节骨折的严重程度也依次加重^[15]。本研究通过 AO/OTA 分型是评价踝关节骨折严重程度, 对血清 Runx2、MMP13 水平与骨折严重程度的关系进行分析, 结果显示: 严重程度最重的 C 型患者血清 Runx2、MMP13 水平高于 A 型和 B 型患者, 提示踝关节骨折越严重, 血清 Runx2、MMP13 水平越高。上述结果提示踝关节骨折越严重, 局部组织的创伤刺激也越显著, 进而导致 MMP13 和 Runx2 的增多。

尽管踝关节骨折发生后 MMP13 和 Runx2 均呈现增加趋势, 但两种分子的生物学意义不同、可能在骨折愈合过程中起到不同作用。Runx2 通过介导骨形成的方式为骨折愈合创造有利的微环境, 而 MMP13 通过介导细胞外基质水解为骨折愈合创造不利的微环境。踝关节骨折手术后良好的骨折愈合微环境有利于恢复关节的解剖结构和生物力学结构, 进而改善关节功能。本研究对踝关节骨折术后的预后功能进行评价, 所有患者的预后功能均达到优或良, 通过亚组间比较以及 logistic 回归分析显示: 年龄、C 型踝关节骨折以及血清 MMP13 是预后功能优的危险因素, 血清 Runx2 是预后功能优的保护因素。最后, 通过 ROC 曲线证实血清 Runx2 和 MMP13 能够预测踝关节骨折患者的预后功能。

综上所述, 血清 MMP13、Runx2 与踝关节骨折患者严重程度及预后功能相关, 两者可作为预后功能的预测指标。

(下转第 1040 页)

血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 与晚期胃癌患者含 PTX 方案化疗敏感性及预后的关系

宋立业¹ 刘霞¹ 孙国锋² 郑春华¹ 梁华^{1*}

【摘要】目的 分析晚期胃癌(AGC)患者血清热休克蛋白 90 α (HSP90 α)、驱动蛋白家族成员 18B(KIF18B)、UL16 结合蛋白 2(ULBP2)与含紫杉醇(PTX)方案化疗敏感性及预后的关系。方法 选取 2022 年 5 月至 2023 年 5 月于康复大学青岛中心医院接受含 PTX 化疗方案的 AGC 患者 126 例为 AGC 组,同期选取 80 名进行健康体检的志愿者为对照组。检测两组血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 表达水平;采用 ROC 曲线评估血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 对含 PTX 方案疗效的预测价值;采用 Cox 回归分析 AGC 患者预后的影响因素;采用 Kaplan-Meier 法分析血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 与患者预后的关系。结果 AGC 组患者血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。低分化程度的 AGC 患者 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 高表达率高于中高分化程度的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。无效组患者血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 表达水平显著高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 联合预测含 PTX 方案疗效的 AUC 为 0.904,联合检测具有较高的预测价值($Z_{三者联合-HSP90\alpha}=3.151$ 、 $Z_{三者联合-KIF18B}=3.626$ 、 $Z_{三者联合-ULBP2}=2.701$, $P<0.05$)。低分化程度和血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 高表达是影响 AGC 患者预后的危险因素($P<0.05$)。血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 高表达患者 1 年生存率显著低于 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 低表达患者,差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=17.329$ 、6.522、31.190, $P<0.05$)。结论 AGC 患者血清 HSP90 α 、KIF18B、ULBP2 均呈高表达,三指标与含 PTX 方案化疗敏感性及预后有关,联合检测对评估 AGC 患者预后的预测价值更高。

【关键词】 晚期胃癌;含紫杉醇方案化疗;血清热休克蛋白 90 α ;驱动蛋白家族成员 18B;UL16 结合蛋白 2

Relationship between serum HSP90 α , KIF18B, ULBP2 and chemotherapy sensitivity and prognosis in patients with advanced gastric cancer

SONG Liye¹, LIU Xia¹, SUN Guofeng², ZHENG Chunhua¹, LIANG Hua^{1*}

(1. Department of Oncology, 2. Department of Abdominal Tumor Surgery, Rehabilitation University Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266042)

【ABSTRACT】 Objective To analyze the relationship between serum heat shock protein 90 α (HSP90 α), Kinesin family member 18B (KIF18B), UL16 binding protein 2 (ULBP2) and the sensitivity and prognosis of paclitaxel (PTX) contained chemotherapy regimen in patients with advanced gastric cancer (AGC). Methods From May 2022 to May 2023, 126 AGC patients who received PTX contained chemotherapy regimen at Qingdao Central Hospital of Rehabilitation University, and 80 volunteers who underwent health checkups during the same period were regarded as the control group. The expression levels of serum HSP90 α , KIF18B, and ULBP2 in the two groups were detected. The ROC curve was used to evaluate the predictive value of serum HSP90 α , KIF18B, and ULBP2 for the efficacy of PTX contained regimen. Cox regression was used to analyze the factors influencing the prognosis of AGC patients. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between serum HSP90 α , KIF18B, ULBP2 and prognosis. Results The AGC group had significantly higher serum levels of HSP90 α , KIF18B, and ULBP2 compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The high expression levels of serum HSP90 α , KIF18B, and ULBP2 were significantly different in gastric cancer tissues with different degrees of differentiation ($P<0.05$).

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202202040351)

作者单位:1. 康复大学青岛中心医院肿瘤内科,山东,青岛 266042

2. 康复大学青岛中心医院腹部肿瘤外科,山东,青岛 266042

*通信作者:梁华, E-mail: sumusuyihong@126.com

The ineffective group showed significantly higher serum expression of *HSP90α*, *KIF18B*, and *ULBP2* compared to the effective group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC for the combined prediction of serum *HSP90α*, *KIF18B*, and *ULBP2* for the efficacy of the PTX containing regimen was 0.904, indicating high predictive value ($Z_{\text{triple combination} - \text{HSP90}\alpha} = 3.151$, $Z_{\text{triple combination} - \text{KIF18B}} = 3.626$, $Z_{\text{triple combination} - \text{ULBP2}} = 2.701$, $P < 0.05$). Low differentiation degree and high expression of serum *HSP90α*, *KIF18B*, and *ULBP2* were identified as risk factors affecting the prognosis of AGC patients ($P < 0.05$). The one-year survival rate of patients with high expression of serum *HSP90α*, *KIF18B*, and *ULBP2* was significantly lower than that of patients with low expression of *HSP90α*, *KIF18B*, and *ULBP2*, and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 17.329$, 6.522, 31.190, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of *HSP90α*, *KIF18B*, and *ULBP2* are significantly elevated in AGC patients. These three markers are associated with the sensitivity and prognosis of chemotherapy regimens containing PTX. A combined test including all three markers showed a higher predictive value in evaluating the prognosis of AGC patients.

[KEY WORDS] Advanced gastric cancer; Paclitaxel contained chemotherapy regimen; Serum heat shock protein 90α; Kinesin family member 18B; UL16 binding protein 2

胃癌(gastric carcinoma, GC)是消化道中常见的恶性肿瘤之一,手术切除是唯一的根治方法。但晚期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)患者由于处于晚期,大多伴有广泛浸润和远处转移,无法实施根治手术^[1]。因此,全身化疗成为缓解其症状和提高生存率的重要治疗手段^[2]。其中,紫杉醇(paclitaxel, PTX)在AGC治疗中表现良好,有效率达15~24%^[3]。热休克蛋白90α(heat shock protein 90α, HSP90α)是一种进化保守的重要分子伴侣蛋白,在热休克或应激条件下被诱导,并由多种癌细胞分泌到细胞外,能够促进癌细胞增殖、转移、侵袭和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[4]。驱动蛋白家族成员18B(kinesin family member 18B, KIF18B)参与有丝分裂过程中的染色体分离和纺锤体定位^[5],在GC组织中高表达,与患者预后相关^[6]。UL16结合蛋白2(UL16 binding protein 2, ULBP2)是自然杀伤细胞家族2成员D(natural killer group 2 member D, NKG2D)的配体^[7],在GC组织和血清中高表达,对GC具有一定的诊断价值^[8]。本研究旨在探究AGC患者血清*HSP90α*、*KIF18B*、*ULBP2*与含PTX方案化疗敏感性及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年5月至2023年5月于康复大学青岛中心医院接受含PTX方案化疗的AGC患者126例为GC组,其中男性79例,女性47例;年龄范围25~70岁,平均年龄(53.14±5.65)岁;ECOG评分:≤1分77例,>1分49例;肿瘤部位:胃底贲门54例,胃体33例,胃窦39例;分化程度:低分化52例,中分化74例;病理类型:腺癌82例,印戒细胞癌24例,粘液癌20例;临床分期:Ⅲ期54例,Ⅳ期72例。同期选取80名进行健康体检的志愿者为对照组,其中男性46例,女性34例;年龄范围26~69岁,平均年龄(52.62±5.44)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本次研究经医院伦理委员会批准,所有参与者均知情并签署同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合GC诊断标准^[9],并经胃镜检查 and 活检

确诊为AGC,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期;②影像学检查证实无法行手术切除;③预期寿命≥3个月;④接受含PTX方案化疗,且治疗方案统一,最少完成两个治疗周期;⑤临床病理特征和随访数据完整。排除标准:①化疗前进行过抗癌治疗,包括化疗、放疗、免疫治疗或其他细胞毒治疗;②胃癌以外的其他恶性肿瘤;③既往有严重心肺疾病病史;④因严重基础疾病,如消化道出血或高血压等不能耐受化疗者。

1.3 方法

1.3.1 血清*HSP90α*、*KIF18B*、*ULBP2*检测

收集AGC患者化疗前以及志愿者体检当天的清晨空腹静脉血5 mL,室温下离心10 min,转速为3 000 r/min,离心半径为12 cm,分离血清,放于-80℃下保存待测。采用TRIzol试剂盒(货号:A2040A401,上海普时如生物科技有限公司)提取总RNA。采用反转录试剂盒(货号:11139ES10,上海翌圣生物科技股份有限公司)合成用于qPCR的第一链cDNA,使用表1基因引物及qRT-PCR试剂盒(货号:8073021、ABI7300,北京达科为生物技术有限公司)进行体系配制,并在qRT-PCR检测系统(型号:CFX96 Touch™, Bio-Rad)中进行扩增反应,以 β -actin为内参。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*HSP90α*、*KIF18B*、*ULBP2* mRNA相对表达量。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	引物序列
<i>HSP90α</i>	上游:5'-GCCTCTGGTGATGAGATGGT-3'
	下游:5'-CATGGAGATGTCACCAATCG-3'
<i>KIF18B</i>	上游:5'-GCTGCAAGTAGTGGTACGGG-3'
	下游:5'-CCTCAGGGTTAAACACCCAGCA-3'
<i>ULBP2</i>	上游:5'-ATTGTGGCCTTCTTTGAGTTCG-3'
	下游:5'-TTCAGGTACTCAGTCATCCACAG-3'
<i>GAPDH</i>	上游:5'-ACTTGGTATCGTGGGAAGGACTC-3'
	下游:5'-GTAGAGGCAGGGATGATGTT CTG-3'

1.3.2 化疗方案

含PTX化疗方案:PTX药物治疗(静脉注射,80 mg/m², d₁、d₈或160 mg/m², d₁),联合卡培他滨药物治疗(静脉注射,1 000 mg/m², 1~14 d),平均2次/d;21天为1个化疗周期。

1.4 疗效评估

根据实体肿瘤临床疗效评价标准(RECIST 1.1)^[10]对患

者化疗效果进行评估,分为完全缓解(CR)46例、部分缓解(PR)33例、稳定(SD)42例和进展(PD)5例,其中CR+PR为有效(79例),SD+PD为无效(47例)。

1.5 随访

以AGC患者化疗疗程结束次日为起始点,采用电话询问或定期门诊等方式记录患者的预后存亡情况,随访时间为1年,终点事件为死亡或随访时间截止,随访截止时间为2024年5月。根据AGC患者预后情况分为生存组和死亡组。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较用 χ^2 检验。采用ROC曲线评估血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2对含PTX方案疗效的预测价值;采用Cox回归分析影响AGC患者预后的因素;采用Kaplan-Meier法分析血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2与患者预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达比较

AGC组血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达与AGC患者临床病理特征的关系

以血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2水平均值为临界值,将AGC患者分为HSP90 α 低表达组(60例)和高表达组(66例)、KIF18B低表达组(62例)和高表达组(64例)以及ULBP2低表达组(59例)和高表达组(67例)。结果显示,

表2 两组血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HSP90 α	KIF18B	ULBP2
对照组	80	1.06 \pm 0.22	1.01 \pm 0.28	1.04 \pm 0.34
AGC组	126	1.45 \pm 0.43	1.52 \pm 0.47	1.71 \pm 0.56
<i>t</i> 值		7.508	8.764	9.629
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

低分化程度的AGC患者HSP90 α 、KIF18B、ULBP2高表达率高于中高分化程度患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 AGC患者含PTX方案疗效血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达比较

无效组血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达显著高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 AGC患者含PTX方案疗效血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HSP90 α	KIF18B	ULBP2
有效组	79	1.29 \pm 0.37	1.33 \pm 0.46	1.56 \pm 0.28
无效组	47	1.72 \pm 0.54	1.84 \pm 0.61	1.96 \pm 0.34
<i>t</i> 值		5.296	5.317	7.151
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达对含PTX方案疗效的预测价值

血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2以及三者联合预测含PTX方案疗效的AUC分别为0.783、0.764、0.813、0.904,联合检测具有较高的预测价值($Z_{三者联合-HSP90\alpha} = 3.151$ 、 $Z_{三者联合-KIF18B} = 3.626$ 、 $Z_{三者联合-ULBP2} = 2.701$, $P < 0.05$)。见表5、图1。

表3 血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2表达与AGC患者临床病理特征的关系 [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	HSP90 α		χ^2 值	<i>P</i> 值	KIF18B		χ^2 值	<i>P</i> 值	ULBP2		χ^2 值	<i>P</i> 值
		低表达 (<i>n</i> =60)	高表达 (<i>n</i> =66)			低表达 (<i>n</i> =62)	高表达 (<i>n</i> =64)			低表达 (<i>n</i> =59)	高表达 (<i>n</i> =67)		
性别				0.933	0.334			2.037	0.154			0.549	0.459
男	79	35(44.30)	44(55.70)			35(44.30)	44(55.70)			39(49.37)	40(50.63)		
女	47	25(53.19)	22(46.81)			27(57.45)	20(42.55)			20(42.55)	27(57.45)		
年龄				0.283	0.595			0.003	0.958			2.301	0.129
<55岁	45	20(44.44)	25(55.56)			22(48.89)	23(51.11)			17(37.78)	28(62.22)		
\geq 55岁	81	40(49.38)	41(50.62)			40(49.38)	41(50.62)			42(51.85)	39(48.15)		
ECOG评分				0.238	0.626			3.490	0.062			2.087	0.149
\leq 1分	77	38(49.35)	39(50.65)			43(55.84)	34(44.16)			40(51.95)	37(48.05)		
>1分	49	22(44.90)	37(75.51)			19(38.78)	30(61.22)			19(38.78)	30(61.22)		
肿瘤部位				3.171	0.075			2.743	0.254			5.327	0.070
胃底贲门	54	28(51.85)	26(48.15)			30(55.56)	24(44.44)			30(55.56)	24(44.44)		
胃体	33	18(54.55)	15(45.45)			17(51.52)	16(48.48)			10(30.30)	23(69.70)		
胃窦	39	14(35.90)	25(64.10)			15(38.46)	24(61.54)			19(48.72)	20(51.28)		
分化程度				8.909	0.003			11.607	0.001			4.199	0.040
低分化	52	33(63.46)	19(36.54)			35(67.31)	17(32.69)			30(57.69)	22(42.31)		
中高分化	74	27(36.49)	47(63.51)			27(36.49)	47(63.51)			29(39.19)	45(60.81)		
病理类型				4.029	0.133			0.384	0.825			5.270	0.072
腺癌	82	44(53.66)	38(46.34)			40(48.78)	42(51.22)			34(41.46)	48(58.54)		
印戒细胞癌	24	10(41.67)	14(58.33)			13(54.17)	11(45.83)			11(45.83)	13(54.17)		
粘液癌	20	6(30.00)	14(70.00)			9(45.00)	11(55.00)			14(70.00)	6(30.00)		
临床分期				0.382	0.537			2.543	0.111			1.796	0.180
Ⅲ期	54	24(44.44)	30(55.56)			31(57.41)	23(42.59)			29(53.70)	25(46.30)		
Ⅳ期	72	36(50.00)	36(50.00)			31(43.06)	41(56.94)			30(41.67)	42(58.33)		

表5 血清 HSP90α、KIF18B、ULBP2 表达对含 PTX 方案疗效的预测价值

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感性 (%)	特异性 (%)	Youden 指数
HSP90α	0.783	1.31	0.701~0.852	87.23	59.49	0.467
KIF18B	0.764	1.45	0.680~0.835	85.11	55.70	0.408
ULBP2	0.813	1.60	0.733~0.877	85.11	60.76	0.459
联合检测	0.904		0.838~0.949	82.98	91.14	0.741

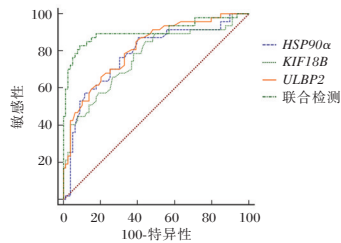


图1 ROC 曲线图

2.5 影响 AGC 患者预后的 Cox 回归分析

以 AGC 患者预后生存为因变量(生存=0,死亡=1),行单、多因素 Cox 分析。结果显示,低分化程度和血清 HSP90α、KIF18B、ULBP2 高表达是影响 AGC 患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表6。

2.6 血清 HSP90α、KIF18B、ULBP2 与 AGC 患者的生存状况分析

随访1年时间中,126例 AGC 患者中死亡39例,总生存率为69.05%。HSP90α 高表达患者1年生存率为(35/66, 53.03%)显著低于 HSP90α 低表达(52/60, 86.67%),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=17.329, P<0.05$); KIF18B 高表达患者1年生存率(38/64, 59.38%)显著低于 KIF18B 低表达(49/62, 79.03%),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=6.522, P<0.05$); ULBP2 高表达患者1年生存率(32/67, 47.76%)显著低于 ULBP2 低表达(55/59, 93.22%),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=31.190, P<0.05$)见图2~4。

3 讨论

目前,不可切除或转移性 GC 的标准治疗方法是全身化疗^[8]。其中,PTX 类药物在治疗 AGC 方面具有较好的疗效,且无交叉耐药性,无相加或重叠毒性^[2]。近几十年来,越

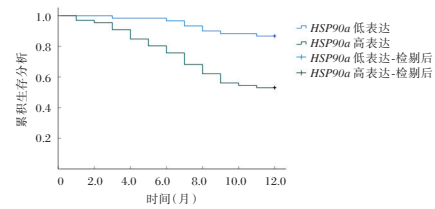


图2 血清 HSP90α 与 AGC 患者的生存状况分析

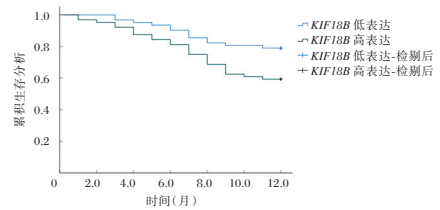


图3 血清 KIF18B 与 AGC 患者的生存状况分析

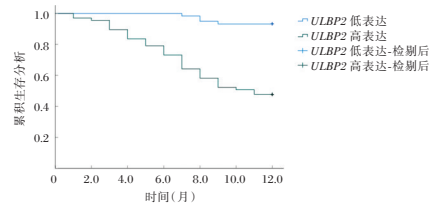


图4 血清 ULBP2 与 AGC 患者的生存状况分析

越多的肿瘤生物标志物被报道出来,但由于许多限制因素,其中只有少数可应用于临床。因此,寻找可靠的非侵袭性 GC 生物标志物仍是临床的迫切需求。

本研究结果显示,AGC 组患者血清 HSP90α、KIF18B、ULBP2 表达显著高于对照组,低分化程度的 AGC 患者 HSP90α、KIF18B、ULBP2 高表达率高于中高分化程度的患者,表明血清 HSP90α、KIF18B、ULBP2 参与 AGC 的发生发展。本研究还发现,无效组患者血清 HSP90α、KIF18B、ULBP2 表达显著高于有效组,提示 HSP90α 高表达与疗效不佳相关。HSP90α 高表达可抑制癌细胞凋亡,激活细胞周期蛋白,促进癌细胞的存活和增殖^[9],进而加速癌症进展,导致疗效不佳。KIF18B 可通过上调甲状腺激素受体相互作用因子13的表达,激活 Wnt/B-连环蛋白信号通路,从而发挥致癌作用^[10-11]。此外,KIF18B 高表达可降低 AGC 细胞的化疗敏感性,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭^[5],进而影响化疗效果。

表6 影响 AGC 患者预后的 Cox 回归分析

自变量	单因素分析			赋值	多因素分析		
	SE 值	OR(95% CI)值	P 值		SE 值	OR(95% CI)值	P 值
性别	0.157	1.069(0.786~1.454)	0.671	男=0,女=1			
年龄	0.214	1.366(0.898~2.078)	0.145	<55岁=0,≥55岁=1			
ECOG 评分	0.133	1.246(0.960~1.617)	0.098	≤1分=0,>1分=1			
肿瘤部位	0.196	1.374(0.936~2.018)	0.105	胃底贲门=0,胃体+胃窦=1			
分化程度	0.369	2.544(1.234~5.243)	0.011	低分化=1,中高分化=0	0.317	2.122(1.140~3.950)	0.018
病理类型	0.176	1.313(0.930~1.854)	0.122	腺癌=0,印戒细胞癌+粘液癌=1			
临床分期	0.114	1.239(0.991~1.549)	0.060	Ⅲ期=0,Ⅳ期=1			
HSP90α	0.324	2.189(1.160~4.131)	0.016	低表达=0,高表达=1	0.377	2.543(1.215~5.324)	0.013
KIF18B	0.145	1.614(1.215~2.145)	<0.001	低表达=0,高表达=1	0.188	1.961(1.357~2.835)	<0.001
ULBP2	0.229	1.824(1.164~2.857)	0.009	低表达=0,高表达=1	0.198	1.653(1.121~2.437)	0.011

ULBP2参与AGC的恶化机制,其通过调节NKG2D表达来发挥致癌作用^[12]。本文进一步研究发现,HSP90 α 、KIF18B、ULBP2高表达患者1年生存率显著低于HSP90 α 、KIF18B、ULBP2低表达患者,提示HSP90 α 、KIF18B、ULBP2高表达与不良预后相关,可能可作为预测AGC患者预后的潜在指标。此外,ROC曲线分析结果显示,血清HSP90 α 、KIF18B、ULBP2联合预测AGC患者含PTX方案疗效的AUC明显高于单项检测,提示联合检测具有较高预测价值,可提高特异度,降低误诊率。

综上所述,AGC患者血清中HSP90 α 、KIF18B、ULBP2高表达,三指标与含PTX方案化疗敏感性及其预后有关,联合检测对评估含PTX方案疗效具有较高的预测价值。

参考文献

- [1] 娄鉴芳,杨淑娴.血清胃蛋白酶原、胃泌素-17、CA19-9和CA72-4水平与不同类型胃炎和胃癌关系的分析[J].感染、炎症、修复,2023,24(2):80-83.
- [2] 阿衣努尔·玉山,哈尼克孜·吐尔逊,王渭娜,等.致癌基因SPII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.
- [3] Ma X, Zhang Y, Wang C, et al. Efficacy and safety of combination chemotherapy regimens containing taxanes for first-line treatment in advanced gastric cancer[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(2): 381-396.
- [4] Liu B, Qian D. Hsp90 α and cell death in cancers: a review [J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 151.
- [5] Ishikawa A, Yasumatsu R, Fukui T, et al. Kinesin Family Member B18 Is Related to Gastric Mucin Phenotype and Contributes to Gastric Cancer Progression by Regulating Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. Oncology, 2024, 102(4): 354-365.
- [6] Gan LH, Yao L, Yan JH, et al. Differential Expression of KIF18B in Gastric Cancer and Its Role in Chemotherapy Sensitivity[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2024, 34(3): 37-48.
- [7] Feng R, Xu J, Huang J, et al. An immune-related prognostic gene ULBP2 is correlated with immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy in breast cancer[J]. Heliyon, 2023, 10(1): e23687.
- [8] 耿天祥,王娅菲,张杰.根皮素对NK细胞杀伤人胃癌SGC-7901细胞的增强效应[J].热带医学杂志,2023,23(4):470-475.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2022,102(16):21.
- [10] 林洁,周晓黎,林静.胃蛋白酶原、胃泌素17联合¹³C尿素呼气试验在早期胃癌筛查中的应用[J].保健医学研究与实践,2023,20(8):53-57.
- [11] Gangannapalle M, Shahnoor H, Sattar L, et al. Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Solvent-Based Paclitaxel as Chemotherapy Options for Patients With Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Cureus, 2023, 15(7): e41711.
- [12] Tang S, Wu Z, Chen L, et al. Multi-omics analysis reveals the association between elevated KIF18B expression and unfavorable prognosis, immune evasion, and regulatory T cell activation in nasopharyngeal carcinoma [J]. Front Immunol, 2023, 14(1): 1258344.

(上接第1035页)

参考文献

- [1] Zhang X, Dong Z, Liu W, et al. Optimizing Ankle Fracture Outcomes with Short-Term Postoperative Immobilization[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2025, 19:1-24.
- [2] Anderson DD, Ledoux WR, Lenz AL, et al. Ankle osteoarthritis: Toward new understanding and opportunities for prevention and intervention [J]. J Orthop Res, 2024, 42(12): 2613-2622.
- [3] 郑国洪,孙斌,王洁琼,等.淫羊藿苷通过上调Runx2促进踝关节骨折大鼠骨重建及抑制破骨细胞形成[J].广州中医药大学学报,2023,40(2):444-449.
- [4] 姜万嵩,韩庚奋,刘成,等.踝关节骨折后创伤性关节炎患者外周血IL-1 β 和MMP-13水平及其与关节功能的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2022,37(5):171-175.
- [5] 白求恩公益基金会创伤骨科专业委员会.ERAS理念下踝关节骨折诊疗方案优化的专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2019,12(1):3-12.
- [6] Fang MQ. Functional assessment and influencing factors after staged functional training in patients with ankle fractures [J]. World J Clin Cases, 2024, 12(21):4499-4507.
- [7] 黄春桂,张云,刘春林,等.踝关节骨折术后功能恢复的多因素分析[J].临床医学进展,2022,12(7):6538-6547.
- [8] 范梦科,王玲,齐莉莉,等.骨创伤微环境免疫调控机制的研究进展[J].中华创伤杂志,2021,37(2):176-181.
- [9] 王小璐,崔宇,张令强.促进骨折愈合的治疗策略及机制研究进展[J].生命科学,2021,33(1):121-130.
- [10] Li Z, Zhang J, Xu T, et al. Mechanism of histone demethylase KDM5A in osteoporotic fracture healing through epigenetic regulation of the miR-495/SKP2/Runx2 axis[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 65.
- [11] Khanka S, Somani C, Sharma K, et al. Litsea glutinosa extract promotes fracture healing and prevents bone loss via BMP2/SMAD1 signaling [J]. J Endocrinol, 2024, 261(2): e230351.
- [12] Wagner JM, Reinkemeier F, Wallner C, et al. Inhibition of Pathological Increased Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity for Improvement of Bone Regeneration in Diabetes [J]. Life (Basel), 2022, 12(2):134.
- [13] Grillo JE, Cano DP, Íñiguez LT, et al. Anatomical analysis of the traditional postero-medial approach to the ankle and evaluation of structures at risk [J]. Foot Ankle Surg, 2025, 31(3): 255-263.
- [14] Kucher IV, Liabakh AP. Features of the macroscopic structure of the posterior inferior tibiofibular ligament based on anatomical study [J]. Wiad Lek, 2024, 77(9):1680-1685.
- [15] Patterson JT, Reddy AS, Becerra JA, et al. Disparities in Access to and Utilization of Surgical Care for Patients with Closed Unstable AO/OTA 44B2 Ankle Fractures and Medicaid [J]. JB JS Open Access, 2024, 9(4):e23.00152.

晚发型子痫前期患者血清SF、IGF-1水平对胎盘早剥的预测效能

高佳丽* 杨瑞冰 吴棣 高妍 樊秀梅

[摘要] **目的** 探讨晚发型子痫前期患者血清铁蛋白(SF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平对胎盘早剥的预测效能。**方法** 收集2022年6月至2024年5月邢台市中心医院收治的116例晚发型子痫前期患者,根据产后有无发生胎盘早剥分别设立发生组与未发生组。比较两组患者血清SF、IGF-1水平,采用受试者工作特性(ROC)曲线评价血清SF、IGF-1对晚发型子痫前期患者胎盘早剥的预测价值,采用多因素Logistic回归分析探讨晚发型子痫前期患者胎盘早剥的影响因素。**结果** 97例晚发型子痫前期患者产后未发生胎盘早剥(未发生组),19例晚发型子痫前期患者产后发生胎盘早剥(发生组)。发生组患者血清SF水平高于未发生组、IGF-1水平低于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清SF、IGF-1及两者联合预测晚发型子痫前期患者胎盘早剥的AUC(95%CI)分别为0.703(0.658~0.753)、0.846(0.796~0.896)、0.918(0.868~0.963)。发生组患者胎膜早破、机械性损伤、羊水过少人数占比均高于未发生组,有分娩史人数占比低于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:胎膜早破($OR=2.234$, 95%CI: 1.276~3.914),羊水过少($OR=2.620$, 95%CI: 1.049~6.543),SF ≥ 38.10 $\mu\text{g/L}$ ($OR=3.743$, 95%CI: 1.893~7.404),IGF-1 < 168.25 $\mu\text{g/L}$ ($OR=4.433$, 95%CI: 2.193~8.959)是晚发型子痫前期患者胎盘早剥的影响因素($P<0.05$)。**结论** 血清SF和IGF-1水平对晚发型子痫前期患者发生胎盘早剥具有一定预测效能,且两指标联合检测可显著提高预测准确性。

[关键词] 晚发型子痫前期; 胎盘早剥; 铁蛋白; 胰岛素样生长因子-1

Predictive efficacy of serum SF and IGF-1 levels for placental abruption in cases with late-onset preeclampsia

GAO Jiali*, YANG Ruibing, WU Di, GAO Yan, FAN Xiumei

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

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive effect of serum ferritin (SF) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels on placental abruption in cases with late-onset preeclampsia. **Methods** We collected data from 116 patients with late-onset preeclampsia admitted to Xingtai Central Hospital from June 2022 to May 2024. Two groups were established based on whether placental abruption occurred after delivery: an occurrence group and a non-occurrence group. The serum levels of SF and IGF-1 between two groups of patients were compared. Our goal was to evaluate the predictive value of serum SF and IGF-1 for placental abruption in patients with late-onset preeclampsia using receiver operating characteristic (ROC) curves, and to explore the influencing factors of placental abruption in patients with late-onset preeclampsia through multiple logistic regression analysis. **Results** 97 patients with late-onset preeclampsia did not experience placental abruption after delivery (non-occurrence group), while 19 patients with late-onset preeclampsia experienced placental abruption after delivery (occurrence group). The level of serum SF and IGF-1 were higher in the occurrence group than in the non-occurrence group, with statistical significance ($P<0.05$). The AUC (95% CI) of serum SF, IGF-1, and their combination for predicting placental abruption in cases with late onset preeclampsia were 0.703 (0.658~0.753), 0.846 (0.796~0.896), and 0.918 (0.868~0.963), respectively. The proportion of cases with premature rupture of membranes, mechanical injury and oligoamniotic fluid in the occurrence group was higher than that in the non-occurrence group, and the proportion of cases with labor history was lower than that in the non-occurrence group, with statistical significance. ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that: premature rupture of membranes ($OR=2.234$, 95% CI: 1.276~3.914), oligohydramnios ($OR=2.620$, 95% CI:

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20221624);邢台市重点研发计划自筹项目(2020ZC271)

作者单位:邢台市中心医院产科,河北,邢台 054000

*通信作者:高佳丽, E-mail:Gaoshunshunlili@126.com

1.049~6.543), serum SF $\geq 38.10 \mu\text{g/L}$ ($OR=3.743$, 95% CI : 1.893~7.404), serum IGF-1 $<168.25 \mu\text{g/L}$ ($OR=4.433$, 95% CI : 2.193~8.959) were influential factors for placental abruption in cases with late-onset preeclampsia ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of SF and IGF-1 can predict placental abruption in cases of late-onset preeclampsia. The combined detection of these two indicators can significantly enhance the prediction accuracy.

[KEY WORDS] Late-onset preeclampsia; Placental abruption; Ferritin; Insulin-like growth factor-1

子痫前期是一种常见的妊娠并发症,不仅会导致胎儿低体重、早产和胎儿生长受限等不良结局,而且会增加孕产妇的死亡风险^[1]。子痫前期的确切发病机制仍不完全清楚,目前认为与血管内皮功能障碍、免疫调节失衡、炎症及氧化应激等因素有关。胎盘早剥是妊娠中晚期或分娩期间的产科急症,可引发产后出血,同时也可能导致胎儿窘迫、早产甚至胎死宫内^[2]。既往研究表明^[3],子痫前期患者并发胎盘早剥的风险显著增加,这可能与子痫前期引起的血管异常和胎盘功能障碍有关。因此,寻找与子痫前期患者胎盘早剥的相关指标及危险因素,对于降低母婴死亡率至关重要。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是铁代谢的重要调节因子,其水平可反映机体的炎症状态和氧化应激水平^[4]。在子痫前期患者中SF水平通常呈升高状态,提示其可能与其发病机制有关^[5]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)则在胎盘发育和功能中起重要作用,其表达水平与血管生成和细胞增殖密切相关。研究表明^[6],子痫前期患者血清IGF-1降低,这可能与胎盘血流不足和功能障碍有关。本研究主要探讨晚发型子痫前期患者血清SF和IGF-1水平对胎盘早剥的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年6月至2024年5月邢台市中心医院收治的116例晚发型子痫前期患者的临床资料,年龄范围21~35岁,平均(30.45±6.17)岁。纳入标准:①符合晚发型子痫前期诊断标准^[7],即妊娠20周后血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$,并伴有以下至少一项临床症状:蛋白尿,或任一其它器官功能障碍、血小板减少、肺水肿、视力障碍或严重头痛等;②孕周 >34 周;③单胎妊娠;④自然受孕;⑤无精神病史;⑥患者知情同意。医学伦理委员会已审核批准。排除标准:①合并恶性肿瘤;②既往胎盘早剥史;③合并感染性疾病、内分泌疾病者;④临床资料缺失者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有患者临床资料,包括:年龄、体质量指数(BMI)、孕周、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史、分娩史、流产史、是否胎膜早破、是否有机械性损伤、是否羊水过少、白蛋白、血红蛋白、凝血酶原时间、红细胞压积。

1.2.2 血清SF、IGF-1水平检测

采集所有患者分娩前的空腹外周静脉血2 mL,室温静置于30 min后,以3 000 rpm的转速离心10 min(离心机半径10 cm),分离出血清。使用电化学发光免疫法检测血清SF水平,仪器购于德国罗氏诊断有限公司。使用酶联免疫吸附试验检测血清IGF-1水平,试剂盒:深圳市科润达生物工程有限公司。

1.2.3 胎盘早剥判定标准^[8]及分组

胎盘早剥具体诊断标准:①临床表现:出现腹痛、阴道流血、宫缩异常、子宫压痛等典型症状;②超声检查:B超检查发现胎盘与子宫壁之间有血肿形成或胎盘边缘血流异常;③胎心监护:胎儿心率异常,如减慢或变异减少;④实验室检查:血常规检查发现血小板减少,凝血功能异常,以及血清肌酐水平升高等。根据有无发生胎盘早剥,将患者分别分入发生组与未发生组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。绘制受试者工作特性(ROC)曲线评价血清SF、IGF-1对晚发型子痫前期患者胎盘早剥的预测价值,采用多因素Logistic回归分析探讨晚发型子痫前期患者胎盘早剥的影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清SF、IGF-1水平比较

97例晚发型子痫前期患者产后未发生胎盘早剥(未发生组),19例晚发型子痫前期患者产后发生胎盘早剥(发生组)。发生组患者血清SF水平高于未发生组、IGF-1水平低于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 未发生组与发生组患者血清SF、IGF-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SF($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)
未发生组	97	35.32±5.29	188.54±22.62
发生组	19	44.76±6.18	152.37±18.21
t 值		6.917	6.558
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清SF、IGF-1对晚发型子痫前期患者胎盘早剥的预测价值

血清SF、IGF-1及两者联合预测晚发型子痫前期患者胎盘早剥的AUC(95% CI)分别为0.703(0.658~0.753)、0.846(0.796~0.896)、0.918(0.868~0.963)。见表2、图1。

表2 血清SF、IGF-1对晚发型子痫前期患者胎盘早剥的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
SF	0.703	0.658~0.753	38.10 $\mu\text{g/L}$	0.552	0.921
IGF-1	0.846	0.796~0.896	168.25 $\mu\text{g/L}$	0.646	0.921
SF+IGF-1	0.918	0.868~0.963		0.857	0.864

2.3 晚发型子痫前期患者胎盘早剥的单因素分析

发生组患者胎膜早破、有机械性损伤、羊水过少人数占

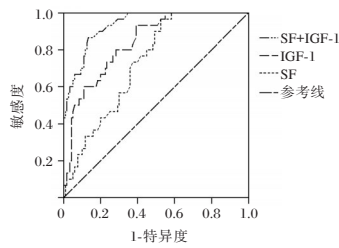


图1 ROC曲线图

比均高于未发生组,有分娩史人数占比低于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 晚发型子痫前期患者胎盘早剥的单因素分析
[$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

指标	未发生组 ($n=97$)	发生组 ($n=19$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	30.39±6.18	30.57±6.13	0.116	0.908
孕前BMI(kg/m^2)	22.92±2.75	22.53±2.69	0.567	0.572
孕周(周)	35.29±2.78	35.46±2.80	0.243	0.808
收缩压(mmHg)	157.43±12.17	158.92±11.75	0.491	0.625
舒张压(mmHg)	103.58±8.06	104.23±8.24	0.320	0.749
吸烟史	3(3.09)	2(10.53)	0.708	0.145
饮酒史	11(11.34)	2(10.53)	0.011	0.918
分娩史	48(49.48)	4(21.05)	5.193	0.023
流产史	43(44.33)	10(52.63)	0.441	0.507
胎膜早破	8(8.25)	6(31.58)	8.150	0.004
机械性损伤	1(1.03)	3(15.79)	6.434	0.011
羊水过少	1(1.03)	4(21.05)	10.969	0.001
白蛋白(g/L)	23.48±5.46	22.93±5.57	0.400	0.690
血红蛋白(g/L)	114.69±12.84	115.79±11.50	0.347	0.729
凝血酶原时间(s)	11.39±3.38	11.62±3.42	0.271	0.787
红细胞压积(%)	0.36±0.07	0.35±0.06	0.582	0.562

2.4 晚发型子痫前期患者胎盘早剥的多因素分析

以晚发型子痫前期患者是否发生胎盘早剥作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析有意义的指标以及血清SF、IGF-1作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示:胎膜早破($OR=2.234, 95\%CI: 1.276\sim 3.914$),羊水过少($OR=2.620, 95\%CI: 1.049\sim 6.543$),血清SF $\geq 38.10 \mu\text{g}/\text{L}$ ($OR=3.743, 95\%CI: 1.893\sim 7.404$),血清IGF-1 $< 168.25 \mu\text{g}/\text{L}$ ($OR=4.433, 95\%CI: 2.193\sim 8.959$)是晚发型子痫前期患者胎盘早剥的影响因素($P<0.05$)。见表4。

表4 晚发型子痫前期患者胎盘早剥的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P 值
分娩史	无=0;有=1	0.789	0.415	3.615	2.201(0.976~4.965)	0.057
胎膜早破	无=0;有=1	0.804	0.286	7.903	2.234(1.276~3.914)	0.005
机械性损伤	无=0;有=1	0.725	0.501	2.094	2.065(0.773~5.512)	0.148
羊水过少	无=0;有=1	0.963	0.467	4.252	2.620(1.049~6.543)	0.039
血清SF	$< 38.10 \mu\text{g}/\text{L}=0; \geq 38.10 \mu\text{g}/\text{L}=1$	1.320	0.348	14.388	3.743(1.893~7.404)	< 0.001
血清IGF-1	$\geq 168.25 \mu\text{g}/\text{L}=0; < 168.25 \mu\text{g}/\text{L}=1$	1.489	0.359	17.203	4.433(2.193~8.959)	< 0.001

有更高的临床价值。进一步多因素分析显示,胎膜早破、羊水过少也是晚发型子痫前期患者胎盘早剥的影响因素。提示临床医生应加强对这些高风险因素的监测和评估,以改善预后。

3 讨论

晚发型子痫前期是一种妊娠期特有的高血压疾病,其临床表现多样,严重时可危及母婴生命^[9]。胎盘早剥是子痫前期的严重并发症之一,虽然发病率不高,但其对母婴健康的威胁极大。胎盘早剥起病隐匿,早期症状往往不明显,容易被忽视或误诊,诊断和干预尤为困难,易导致病情迅速恶化。因此,寻找可靠的生物标志物以早期识别胎盘早剥是当前研究的热点之一。

血清SF是一种重要的铁结合蛋白,在铁运输和储存中发挥关键作用。近年来多项研究发现,妊娠期血清SF水平可以反映孕妇铁代谢状态及其对胎儿的影响。国内一项研究显示^[10],孕妇SF水平与子痫前期发病及产后出血、早产、胎盘早剥等不良妊娠结局相关。国外研究报道^[11],血清SF动态监测有助于评估妊娠期高血压疾病的进展和预后。IGF-1是一种多功能蛋白质激素,主要由肝脏合成,受生长激素的调控。IGF-1在促进细胞增殖、分化和抑制细胞凋亡方面具有重要作用,在妊娠期其水平会显著升高,以满足胎儿生长发育的需要^[12]。研究表明^[13],子痫前期患者血清IGF-1水平显著降低,这可能与胎盘功能不全和胎儿生长受限有关。此外,IGF-1在其他妊娠并发症中的研究也有报道,如妊娠糖尿病和胎儿宫内生长受限^[14]。本研究发现,胎盘早剥发生组血清SF高于未发生组,IGF-1水平低于未发生组。究其原因,晚发型子痫前期常与血管内皮功能障碍、氧化应激增加有关,机体炎症反应增强,促使血清SF水平升高。SF作为铁代谢的重要调节蛋白,其水平的升高反映了机体对炎症和应激的反应,可能影响胎盘的铁供应和代谢,导致胎盘功能受损,进而增加胎盘早剥的风险^[15]。另一方面,IGF-1水平的降低可能与晚发型子痫前期患者体内生长激素的分泌异常有关。子痫前期患者中,胎盘生长激素的产生和分泌受到抑制,导致IGF-1水平下降。IGF-1在胎盘和胎儿发育中起着关键作用,其水平的降低会影响胎盘血管的生长和供血,增加胎盘缺血缺氧的风险,诱发胎盘早剥。

ROC曲线结果显示,SF和IGF-1两指标联合预测的AUC为0.918,显著高于单独检测时的AUC,证明上述两指标联合检测对晚发型子痫前期患者发生胎盘早剥的预测具

综上所述,血清SF和IGF-1水平对晚发型子痫前期患者发生胎盘早剥具有一定预测效能,两指标联合检测可显著提高预测准确性。

(下转第1047页)

西那卡塞联合不同透析液钙浓度对血液透析患者慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常的影响

刘君* 王超民 王赫男

[摘要] **目的** 探究西那卡塞联合不同透析液钙浓度对血液透析(HD)患者合并慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常(CKD-MBD)的影响。**方法** 选择2012年6月至2020年6月在首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院血液透析中心接受规律血液透析治疗且伴发CKD-MBD 6个月以上的慢性肾病患者102例,根据血液透析液钙离子浓度分为低钙血液透析液组(LHD组49例,钙离子浓度为1.5 mmol/L)和高钙血液透析液组(HHD组53例,钙离子浓度为1.75 mmol/L),两组同时辅以盐酸西那卡塞药物治疗,连续治疗6个月。分别于治疗前后监测两组患者血清钙、磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)、钙磷乘积(Ca×P)、碱性磷酸酶(ALP)、血红蛋白水平,观察两组碳酸钙及骨化三醇合并用药情况及不良反应发生事件。**结果** 治疗后,两组血钙浓度较治疗前无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。HHD组血磷较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),两组iPTH水平较治疗前显著降低,HHD组低于LHD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组Ca×P、ALP、血红蛋白水平较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$)。两组合并使用钙剂及骨化三醇的剂量较治疗前显著降低,且HHD组用量低于LHD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者耐受性较好,不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 西那卡塞联合1.75 mmol/L钙浓度透析液治疗能有效降低血液透析合并慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常患者iPTH水平、维持血钙稳定、减少钙磷调节剂的使用,安全性较好。

[关键词] 西那卡塞; 钙浓度; 慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常; 血液透析; 全段甲状旁腺激素

Effects of cinacalcet combined with different dialysate calcium concentrations on chronic kidney disease-abnormal mineral bone metabolism in hemodialysis patients

LIU Jun*, WANG Chaomin, WANG Henan

(Nephrology Department, Beijing Friendship Hospital Pinggu Campus, Capital Medical University, Beijing, China, 101200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of cinacalcet combined with different dialysate calcium concentrations on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) in hemodialysis (HD) patients. **Methods** A total of 102 patients with chronic kidney disease who received regular hemodialysis treatment and had CKD-MBD for more than 6 months at the Hemodialysis Center of Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from June 2012 to June 2020 were selected. They were divided into a low-calcium hemodialysis group according to the concentration of calcium ions in the hemodialysis solution (49 cases in the LHD group, calcium ion concentration was 1.5 mmol/L) and a high calcium hemodialysis group (53 cases in the HHD group, calcium ion concentration was 1.75 mmol/L). Both groups were treated with cinacalcet hydrochloride for 6 months continuously. The levels of serum calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone (iPTH), calcium-phosphorus product (Ca×P), alkaline phosphatase (ALP) and hemoglobin in the two groups were monitored before and after treatment. The combined use of calcium carbonate and calcitriol as well as the adverse events in both groups, were observed. **Results** After treatment, there was no significant difference in blood calcium concentration between the two groups compared to before treatment ($P>0.05$). Blood phosphorus in the HHD group was significantly lower than before treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), iPTH level in both groups was significantly lower than that before treatment, and the level in HHD group was lower than that in LHD group, and the difference was statisti-

基金项目:首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院科研项目(Pgyy2021-11)

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院肾内科,北京101200

*通信作者:刘君, E-mail:liuj7984@163.com

cally significant ($P<0.05$). There were no significant differences in Ca \times P, ALP, and hemoglobin levels between the two groups compared to before treatment ($P>0.05$). The dosage of calcium and calcitriol in both combinations was significantly lower than before treatment, with the HHD group having a lower dosage than the LHD group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The patients tolerated the treatment well, with no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of cinacalcet treatment with a dialysate containing 1.75 mmol/L of calcium concentration can effectively lower iPTH levels, stabilize blood calcium levels, and decrease the need for calcium and phosphorus regulators in patients with chronic kidney disease and abnormal mineral bone metabolism undergoing hemodialysis. This treatment approach has shown to be safe and beneficial.

[KEY WORDS] Cinacalcet; Calcium concentration; CKD-MBD; Hemodialysis; iPTH

血液透析(hemodialysis, HD)是延续急慢性肾衰竭患者生命最有效的治疗方式之一^[1]。然而由于患者肾功能减退容易发生继发性甲状旁腺功能亢进、钙磷等电解质代谢紊乱,临床将上述病理生理变化称为慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)^[2]。血液透析的临床治疗及管理主要目标之一是将患者的血磷、血钙和全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)控制在合理的参考值范围内^[3]。目前治疗CKD-MBD应用最多的药物为钙磷结合剂、维生素D及其衍生物,但长期使用会导致钙负荷增加,促进异位钙化的发生,增加心血管疾病等并发症风险。西那卡塞是一种拟钙剂和钙感受体激动剂,可调节甲状旁腺组织中钙感受体的活性,降低血液PTH水平,但缺点为易导致低钙血症、血压下降以及心律失常等事件,从而限制了其使用率^[4]。研究证实^[5],不同透析液钙浓度对HD患者的矿物质代谢存在影响,尤其在促进钙平衡方面效果显著。本研究旨在探讨西那卡塞联合不同透析液钙浓度对维持性血液透析患者CKD-MBD的影响,旨在明确可联合西那卡塞的最佳钙浓度透析液,改善透析患者生存质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2012年6月至2020年6月在首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院血液透析中心接受规律血液透析治疗且伴发CKD-MBD 6个月以上的慢性肾病患者102例,根据患者治疗时使用的血液透析液钙离子浓度分为低钙血液透析液组(LHD组,49例)和高钙血液透析液组(HHD组,53例)。

纳入标准:①符合CKD-MBD的诊断标准^[6];②在本院应用1.5 mmol/L的透析液钙浓度规律血液透析时间 >6 个月,透析频率2~3次/周;③iPTH >150 pg/mL;④临床资料齐全,研究期间未更改透析方式;⑤经彩超检查甲状旁腺尚未有结节形成。排除标准:①顽固性低钙血症或原发性甲状旁腺功能亢进者;②治疗药物不耐受者;③入组前24周内接受过甲状旁腺切除术;④预计入组后24周内择期接受肾移植手术;⑤严重高血压、冠心病者或合并心肺肝等重要脏器功能障碍者;⑥存在其他不宜入组的情况,如经济原因,药物依从性差等。所有患者均对本次研究知情同意,且已经过首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院伦理委员会通过。

1.2 研究方法

采集入组患者人口学信息资料:性别、年龄、BMI、透析龄、发病类型等基线资料。两组患者维持碳酸钙、骨化三醇等补充治疗,并根据患者iPTH水平调整用量。采用5008S型血液透析机(费森尤斯)行血液透析治疗,选择碳酸氢盐透析液,选用两种不同钙离子浓度(1.5 mmol/L、1.75 mmol/L)透析液透析,LHD组使用1.5 mmol/L钙离子浓度透析液;HHD组使用1.75 mmol/L钙离子浓度透析液。透析温度控制在36.5 $^{\circ}$ C,血流量200~250 mL/min,透析液流量500 mL/min,每次透析4 h,频率2~3次/周,两组连续治疗6个月。在此基础上,两组给予西那卡塞药物治疗(协和发酵麒麟中国制药有限公司,国药准字:H20184099,规格25 mg),用法用量:25 mg/次,1次/d,餐后开水送服。

1.3 观察指标

1.3.1 血钙、血磷、钙磷乘积(Ca \times P)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及iPTH水平

治疗前后采集患者空腹静脉血5 mL,离心10 min后(3 500 r/min,离心半径5 cm),分离血清。采用欧林巴斯-5421全自动生化分析仪检测血清钙、磷及ALP水平,并计算Ca \times P。采用雅培i-2000全自动化学发光免疫分析仪检测iPTH。

1.3.2 血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平

治疗前后采集患者空腹静脉血3 mL,采用日本光电全自动血液分析仪检测全血样本血红蛋白浓度。

1.3.3 合并用药调整情况及不良反应

记录两组治疗前后碳酸钙、醋酸钙、骨化三醇用量变化;观察患者治疗期间发生的不良反应事件。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,先进行正态性检验,两组样本满足正态分布且方差齐性,采用独立样本 t 检验,同组样本治疗前后配对数据采用配对样本 t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组性别、年龄、透析龄及发病类型基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组别	<i>n</i>	男	女	年龄(岁)	透析龄(月)	血钙异常	血磷异常	iPTH异常
HHD组	53	28(52.83)	25(47.17)	57.13±10.65	91.23±53.06	25(47.17)	30(56.60)	38(71.70)
LHD组	49	28(57.14)	21(42.86)	55.90±11.51	84.78±53.06	21(42.86)	25(51.02)	39(79.59)
<i>t</i> / χ^2 值		0.191		0.560	0.613	0.191	0.319	0.857
<i>P</i> 值		0.661		0.576	0.541	0.662	0.571	0.354

2.2 两组血钙、血磷及iPTH水平比较

治疗后,两组血钙较治疗前无显著变化,差异无统计学意义($P>0.05$);HHD组血磷较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组iPTH较治疗前降低,HHD组低于LHD

组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组Ca×P、ALP、Hb水平比较

治疗后,两组Ca×P、ALP、血红蛋白较治疗前无显著变化,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 两组血钙、血磷、及iPTH水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血钙(mmol/L)		血磷(mmol/L)		iPTH(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HHD组	53	2.18±0.19	2.23±0.28	1.85±0.45	1.65±0.36 ^a	559.69±301.72	309.73±173.18 ^a
LHD组	49	2.16±0.21	2.13±0.24	1.86±0.43	1.80±0.34	481.17±186.75	463.43±204.99 ^a
<i>t</i> 值		0.505	1.929	0.114	-2.159	1.565	-4.100
<i>P</i> 值		0.614	0.056	0.909	0.033	0.120	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组Ca×P、ALP、Hb水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Ca×P(mg^2/dL^2)		ALP(U/L)		Hb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HHD组	53	49.59±12.30	45.59±9.96	159.91±54.67	143.67±22.58 ^a	115.42±14.85	112.14±21.56
LHD组	49	49.83±9.71	47.51±10.01	168.66±51.28	140.38±20.07 ^a	114.12±16.02	116.06±15.79
<i>t</i> 值		0.108	0.970	0.831	0.775	0.425	1.405
<i>P</i> 值		0.913	0.334	0.407	0.440	0.671	0.300

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组合并用药及不良反应发生情况

治疗后,两组钙剂、骨化三醇用量较治疗前减少,且HHD组少于LHD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,LHD组出现1例低钙血症,2例头痛症状;HHD组出现2例恶心呕吐,2例患者出现血压较前略升高,1例患者出现骨痛症状,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组合并用药及不良反应发生情况 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	钙剂(g/日)		骨化三醇($\mu\text{g}/\text{周}$)		不良反应发生率
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
HHD组	53	2.13±0.42	1.42±0.38 ^a	2.39±1.05	1.45±0.62 ^a	5(9.43)
LHD组	49	2.20±0.43	1.76±0.32 ^a	2.42±1.09	1.96±0.73 ^a	3(6.12)
<i>t</i> / χ^2 值		0.831	-4.867	0.141	-3.812	0.064
<i>P</i> 值		0.407	<0.001	0.887	<0.001	0.800

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

iPTH是调控钙和磷代谢的关键激素,其在透析患者中的平衡对于防止骨质疏松、骨病以及血管钙化尤为重要^[7]。据我国研究报道^[8],北京、上海、广州血液透析患者中仅约半数iPTH控制达标,而广州高达29.2%的患者iPTH超过600 pg/mL,均提示血液透析患者iPTH控制情况远未达理想状态。针对这一问题,临床专家建议使用拟钙剂、活性维生素D及其类似物来实现抑制iPTH合成及调节血磷平衡的作用^[9]。此外,调整透析

液中的钙浓度也是调节血钙水平的一个有效手段。

本研究设置了1.5 mmol/L、1.75 mmol/L两种钙浓度透析液分别联合西那卡塞对CKD-MBD患者进行治疗,结果发现两组血钙浓度升高不显著,HHD组血磷较治疗前降低,两组iPTH较治疗前降低,且HHD组低于LHD组,表明1.75 mmol钙浓度透析液联合西那卡塞治疗对CKD-MBD患者的钙磷平衡及iPTH的调节有积极作用。西那卡塞是一种拟钙剂,可以在不增加血清钙和磷水平的情况下,通过激活甲状旁腺表面的钙感受受体,从而抑制iPTH的分泌,进而降低破骨细胞活性,减少骨钙释放,同时也会减少肾脏对钙的重吸收,促进血磷的排泄^[10]。杨茜等^[11]将西那卡塞与帕立骨化醇联合使用能减少维生素D受体激动剂引起的血钙升高,同时有效降低iPTH水平。本研究使用1.75 mmol/L的高钙透析液提供了额外的钙离子,这不仅有助于补充因西那卡塞引起的潜在钙流失,帮助维持血钙水平,减少低钙血症的风险,同时相较于1.5 mmol/L钙离子浓度,HHD组调节钙磷平衡的效果更显著。此外,高钙离子透析液的使用还可能通过维持血液中的钙浓度来增加钙离子与甲状旁腺钙感受受体的结合效率,进一步抑制iPTH的分泌^[12]。ALP是一种标志骨形成和骨转换活动的酶,本研究两组ALP较治疗前降低,其原因可能是西那卡塞通过降低iPTH水平,减少了骨质的分解,导致ALP水平下降,反映了骨代谢活动的减少^[13]。此外,研究中合并用钙剂、骨化三醇剂量较治疗前减少,且HHD组显

著低于LHD组,表明联合治疗通过直接影响甲状旁腺激素功能配合高浓度钙离子透析机制,有效管理矿物质及骨代谢,显著减少补充药物的使用剂量,进而减少药物相关副作用^[14]。在治疗期间,LHD组中出现1例患者发生低钙血症,随后补充钙剂并调整西那卡塞用药剂量后恢复正常,其原因可能是低钙浓度未能提供足够的钙离子浓度维持钙平衡,而针对HHD组患者出现1例骨痛症状,钙剂减量后恢复正常,提示高钙浓度透析液治疗时需警惕高钙血症的发生。

综上所述,西那卡塞联合1.75 mmol/L钙浓度透析液治疗血液透析合并慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常患者能有效降低iPTH水平并维持血钙稳定,同时可减少钙磷调节剂的使用,安全性较好。

参考文献

- [1] Rasyid H, Kasim H, Sampebuntu J. Quality of life in patients with renal failure undergoing hemodialysis [J]. Acta Med Indones, 2022, 54(2): 307.
- [2] 李锐睿,郭亚玲,于源.慢性肾衰竭透析患者肾性贫血情况调查及影响因素分析[J].华南预防医学, 2024, 50(1): 49-52.
- [3] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组.中国血液透析充分性临床实践指南[J].中华医学杂志, 2015, 95(34): 2748-2753.
- [4] Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies[J]. Rev Endocr Metab Dis, 2022, 23(3): 485-501.
- [5] 刘文瑞,路建饶.透析液钙浓度对血透患者血钙、骨代谢和心

管系统影响的研究进展[J].山东医药, 2018, 58(4): 109-112.

- [6] 国家肾脏疾病临床医学研究中心.中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要.肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 52-57.
- [7] 胡天晓,马欣.动态监测钙磷代谢指标在腹膜透析高磷血症患者治疗中的变化及意义[J].分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1247-1250.
- [8] Zhao X, Niu Q, Gan L, et al. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 873.
- [9] Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(6): 737-751.
- [10] 梁馨苓,徐丽霞.拟钙剂在维持性血液透析患者的应用体会[J].肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(3): 249-250.
- [11] 杨茜,董建华,吴边,等.帕立骨化醇联合西那卡塞治疗维持性血液透析难治性继发性甲状旁腺功能亢进的观察性研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(6): 514-518.
- [12] 丁嘉祥,郭王,韩雪,等.不同钙浓度枸橼酸透析液对血钙和甲状旁腺激素水平的影响[J].中华肾脏病杂志, 2015, 31(2): 109-114.
- [13] 黄梦娣,陈卫东,刘磊.维持性血液透析患者血清碱性磷酸酶与钙磷代谢及炎症指标相关性分析[J].中华全科医学, 2023, 21(4): 611-614.
- [14] ACTIVE研究工作组.西那卡塞治疗中国维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的多中心临床研究(ACTIVE)方案[J].肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(5): 478-483.

(上接第1043页)

参考文献

- [1] 杨瑞冰,宁超,刘娜,等.血小板平均体积/血小板计数比值对子痫前期患者剖宫产后深静脉血栓发生的预测价值[J].保健医学研究与实践, 2024, 21(8): 59-64.
- [2] 孙晓琳,张平,韩卫华.胎盘早剥血清ET-1、miR-517c表达及其临床价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(10): 1970-1973.
- [3] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(2): 168-180.
- [4] 那春鑫,姜凤艳,孙颖骞.缺铁性贫血患者血清谷胱甘肽还原酶水平的变化[J].感染、炎症、修复, 2022, 23(1): 37-38.
- [5] Wang D, Xiao C, Li H, et al. Serum ferritin and 25-hydroxyvitamin D levels as predictors for premature birth in pregnant women with preeclampsia [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(44): e35741.
- [6] Sun Y, Meng C, Yu L. Correlation of Serum IGF-1 and sFlt-1 Levels with Adverse Pregnancy Outcomes in Patients with Severe Preeclampsia [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(5): 364-369.
- [7] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].第九版.北京:人民卫生

出版社, 2018: 135-138.

- [8] 徐从剑,华克勤.实用妇产科学[M].4版.北京:人民卫生出版社, 2018: 186-189.
- [9] 白素娟.子痫前期孕妇尿白蛋白/肌酐比值及血清AT1-AA水平与疾病严重程度和预后的关系[J].感染、炎症、修复, 2021, 22(2): 90-93.
- [10] 郑富民,卢彩霞,高群,等.血清铁蛋白与子痫前期及妊娠结局的相关性[J].青岛大学学报(医学版), 2022, 58(5): 747-750.
- [11] Fang Z, Zheng S, Xie Y, et al. Correlation between serum ferritin in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1151410.
- [12] Sun Y, Meng C, Yu L. Correlation of Serum IGF-1 and sFlt-1 Levels with Adverse Pregnancy Outcomes in Patients with Severe Preeclampsia [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(5): 364-369.
- [13] Awobajo FO, Medobi EF, Abdul MW, et al. The effect of genistein on IGF-1, PlGF, sFlt-1 and fetoplacental development [J]. Gen Comp Endocrinol, 2022, 329: 114122.
- [14] 张双双.妊娠糖尿病患者血清PP13、IGF-1与胎儿生长受限的相关性[J].河南医学研究, 2023, 32(6): 1044-1047.
- [15] 王潇亮,熊剑.乙醛脱氢酶2在高糖诱导神经元损伤中的作用[J].中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(2): 7-12.

奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗慢性荨麻疹的临床疗效及对血清免疫炎症指标的影响

刘艳茹¹ 张怡¹ 丁杨峰¹ 陶芳芳² 曹雪萍^{2*}

[摘要] **目的** 探讨奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗慢性荨麻疹(CU)的临床疗效及对血清免疫炎症指标的影响。**方法** 按随机数字表法将2022年5月至2023年10月上海市皮肤病医院收治的138例CU患者分入两组,各69例,对照组使用依巴斯汀片治疗,联合组加用奥马珠单抗治疗。比较两组临床疗效、血清免疫炎症指标、临床症状评分、不良反应及复发率。**结果** 治疗8周后对照组总有效率为86.96%,明显低于联合组的98.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组免疫球蛋白E(IgE)、白细胞介素-4(IL-4)、C反应蛋白(CRP)降低,白细胞介素-2(IL-2)升高,且联合组IgE、IL-4、CRP水平低于对照组,IL-2高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组各项临床症状评分均降低,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$);随访3个月,对照组复发率为33.33%,高于联合组的11.76%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗CU的临床疗效和安全性较好,能改善患者免疫炎症反应,减轻临床症状,并降低复发率。

[关键词] 奥马珠单抗;依巴斯汀片;慢性荨麻疹;免疫炎症指标

Clinical efficacy of omalizumab combined with ebastine tablets in the treatment of chronic urticaria and its influence on serum immunoinflammatory indicators

LIU Yanru¹, ZHANG Yi¹, DING Yangfeng¹, TAO Fangfang², CAO Xueping^{2*}

(1. Dermatology Department, 2. Special Medical Care Center, Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai, China, 200300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of omalizumab combined with ebastine tablets in the treatment of chronic urticaria (CU) and its effect on serum immunoinflammatory indicators. **Methods** 138 CU patients were admitted to Shanghai Dermatology Hospital from May 2022 to October 2023 and were randomly divided into two groups, each consisting of 69 patients. The control group received treatment ebastine tablets, while the combination group received treatment with omalizumab. A comparison was made between the two groups in terms of clinical efficacy, serum immune inflammatory markers, clinical symptom scores, adverse reactions, and recurrence rates. **Results** After 8 weeks of treatment, the effective rate in the control group was 86.96%, which was lower than that of the combination group (98.55%, $P<0.05$). After treatment, immunoglobulin E (IgE), interleukin-4 (IL-4), and C-reactive protein (CRP) decreased in both groups, while interleukin-2 (IL-2) increased. In comparison with the control group, IgE, IL-4, and CRP levels were lower, and IL-2 levels were higher in the combination group ($P<0.05$). After treatment, the scores of clinical symptoms in both groups decreased, and the scores of clinical symptoms in combination group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The adverse reactions between the two groups were no significant difference ($P>0.05$). After 3 months of follow-up, the recurrence rate in the control group was 33.33%, higher than that in the combined group (11.76%) ($P<0.05$). **Conclusion** Omazumab combined with ebastine tablets has shown good clinical efficacy and safety in the treatment of CU. This combination can improve patients' immune inflammatory response, alleviate clinical symptoms, and reduce the recurrence rate.

[KEY WORDS] Omazumab; Ebastine tablets; Chronic urticaria; Immunoinflammatory indicator

基金项目:上海市卫生局课题(20224126)

作者单位:1.上海市皮肤病医院皮肤科,上海200300

2.上海市皮肤病医院特需医疗保健中心,上海200300

*通信作者:曹雪萍, E-mail:radio81@163.com

慢性荨麻疹(Chronic Urticaria, CU)是一种常见的皮肤病,其主要特征为皮肤反复出现水肿性红斑、风团及剧烈瘙痒^[1]。CU的病因尚未完全明确,有学者认为其发生与免疫细胞、炎症介质的异常活化有关^[2]。目前, CU以药物治疗为主,第二代抗组胺药物因其高效、长效和低副作用的特点,已成为临床一线用药^[3]。依巴斯汀是一种长效的第二代抗组胺药,主要通过选择性阻滞H1受体,有效抑制血管扩张和水肿,实现抵抗过敏、缓解瘙痒等症状^[4]。但长期使用依巴斯汀机体会产生耐药性,且还可能引发一系列不良反应。奥马珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,可通过特异性结合免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE),减少其与肥大细胞表面受体的结合,从而降低过敏反应的发生^[5]。本研究旨在探讨奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗CU的临床疗效及对血清免疫炎症指标的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按随机数字表法将2022年5月至2023年10月上海市皮肤病医院收治的138例CU患者分入对照组(依巴斯汀片治疗, $n=69$)和研究组(奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗, $n=69$)。对照组:男24例,女45例;年龄25~73岁,平均(42.87±9.43)岁;病程7~45个月,平均(18.74±6.02)个月;体质指数19~25 kg/m²,平均(21.92±2.04)kg/m²。联合组:男26例,女43例,年龄27~75岁,平均(42.51±10.08)岁;病程8~40个月,平均(17.51±5.74)个月;体质指数19~24 kg/m²,平均(21.79±1.92)kg/m²。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CU诊断标准^[6];②年龄≥18岁;③发病时间≥6周,且每周症状发作频率>2次;④临床资料齐全;⑤对奥马珠单抗、依巴斯汀片具有耐受性;⑥近1个月内未服用抗组胺药物、免疫抑制剂、糖皮质激素等患者;⑦患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①具有认知障碍或精神疾病,无法正常沟通者;②合并肺部、心脏、肝脏及肾脏多器官功能障碍者;③合并严重感染、恶性肿瘤者;④物理性、药物性荨麻疹者;⑤合并血液疾病或其他自身免疫性疾病者;⑥妊娠、哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组患者口服依巴斯汀片(杭州澳医保灵药业有限公司,国药准字:H20040503)10 mg/次,1次/日。

联合组在对照组依巴斯汀治疗的基础上,接受奥马珠单抗联合治疗,皮下注射奥马珠单抗(Novartis Pharma Stein AG,国药准字SJ20170042)300 mg/次,每4周1次。两组均治疗8周以评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

参照《中国荨麻疹诊疗指南(2022版)》^[6]评价,痊愈:治疗8周后症状积分下降>90%,且症状消失;显效:治疗8周后CU患者症状积分下降60%~90%,且风团、瘙痒等症状明显

缓解;有效:治疗8周后CU患者的症状积分下降20%~<60%,且风团、瘙痒等症状有改善;无效:治疗8周后CU患者的症状积分下降<20%,且症状无变化或病情加重。

1.3.2 血清免疫炎症指标

分别于治疗前与治疗8周后采集CU患者空腹外周静脉血4 mL,置于室温静置30 min,然后采用离心机(上海利鑫离心机有限公司)以3 000 r/min离心15 min(离心半径为8 cm),分离血清,采用酶联免疫吸附方法检测IgE、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒均采购于上海酶联生物有限公司。

1.3.3 临床症状评分^[7]

采用Likert 4级评分法(0~3分)在治疗前及治疗8周后对CU患者的瘙痒、风团数量及大小进行评分。瘙痒依据严重程度分为无症状(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分);风团数量依据个数分为无风团(0分)、1~6个(1分)、7~12个(2分)、>12个(3分);风团大小依据直径分为无红斑(0分)、<1.5 cm(1分)、1.5~2.5 cm(2分)、>2.5 cm(3分)。

1.3.4 不良反应及复发率

在治疗过程中密切观察并记录患者的不良反应发生情况,包括头痛、注射部位反应、嗜睡、口干、呕吐等。治疗结束后进行电话随访3个月,记录CU患者复发情况,复发^[8]是指CU患者症状已经消失后重新出现风团和瘙痒或者症状已明显减轻后又出现症状加重;复发率=复发例数/(痊愈+显效+有效)例数×100%。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件处理,计量数据以($\bar{x} \pm s$)描述,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 两组临床疗效比较

对照组总有效率低于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	69	4	25	31	9	60(86.96)
联合组	69	26	28	14	1	68(98.55)
χ^2 值						6.900
P 值						0.009

2.2 两组血清免疫炎症指标比较

治疗前,两组IgE、IL-4、IL-2、CRP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组IgE、IL-4、CRP降低,IL-2升高,且联合组IgE、IL-4、CRP水平低于对照组,IL-2高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组临床症状评分比较

治疗后,两组各项临床症状评分均降低,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组血清免疫炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgE(IU/mL)		IL-4(ng/L)		IL-2(ng/L)		CRP(mg/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
对照组	69	141.35±20.13	97.21±16.14 ^a	13.15±3.12	8.17±2.34 ^a	24.97±5.76	28.25±6.51 ^a	13.11±2.54	8.18±1.73 ^a
联合组	69	140.76±21.65	71.05±12.39 ^a	12.94±3.04	4.95±1.56 ^a	25.21±4.52	35.07±7.69 ^a	13.82±2.71	4.05±0.56 ^a
t值		0.166	10.680	0.400	9.511	0.272	5.623	1.588	18.866
P值		0.869	<0.001	0.689	<0.001	0.786	<0.001	0.115	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表3 两组临床症状评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	瘙痒程度		风团数量		风团大小	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	69	2.39±0.24	1.56±0.36 ^a	2.46±0.18	1.62±0.43 ^a	2.41±0.21	1.57±0.35 ^a
联合组	69	2.47±0.28	0.84±0.12 ^a	2.40±0.25	0.71±0.16 ^a	2.35±0.19	0.81±0.13 ^a
t值		1.802	15.761	1.618	16.476	1.760	16.909
P值		0.074	<0.001	0.108	<0.001	0.081	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.4 两组不良反应及复发率比较

对照组不良反应(7.25%,5/69)与联合组(10.14%,7/69)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后随访3个月,对照组复发率为33.33%(20/60),明显高于联合组的11.76%(8/68),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应及复发率比较 [$n(\%)$]

组别	n	头痛	注射部位反应	嗜睡	口干	呕吐	总计	复发率
对照组	69	1	0	1	2	1	5(7.25)	20(33.33)
联合组	69	2	1	1	1	2	7(10.14)	8(11.76)
χ^2 值							0.365	8.677
P值							0.546	0.003

3 讨论

CU是一种常见的局限水肿反应性皮肤病,多发于40岁以上的女性^[9]。CU复发率高且病因复杂,严重影响患者的生活质量,且易对患者的心理健康造成严重损害^[10]。临床上,CU治疗原则是控制症状,并提高患者的生活质量。但长期应用药物治疗可导致出现依赖性,停药后易复发。因此,如何有效治疗CU成为当前临床研究焦点。

目前,第二代抗组胺药是治疗CU的常用药物,其中依巴斯汀可有效发挥抗过敏作用,减轻患者的瘙痒、红斑和风团等症状^[11]。本研究中,对照组治疗总有效率为86.96%,表明虽然依巴斯汀能够起到一定的治疗效果,但仍有部分患者疗效不佳,提示寻找有效药物联合治疗对提高治疗效果有重要意义。奥马珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,已在变应性鼻炎、过敏性哮喘等疾病治疗中显示出良好疗效^[12]。本研究采用奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗CU,结果显示联合组总有效率(98.55%)高于对照组(86.96%),且联合组各项临床症状评分低于对照组,表明联合治疗在提高疗效、改善临床症状方面具有明显的优势。分析原因为,CU的发生涉及IgE介导的过敏反应和多种炎症细胞因子的过度表达,而奥马珠单抗通过特异性结合IgE,阻断其与肥大细胞表面

受体的结合,减少了组胺的释放和其他炎症介质的生成,直接缓解患者的瘙痒和风团症状。其次,依巴斯汀通过阻断H1受体,抑制组胺的效应,而奥马珠单抗从源头上减少了组胺的释放,两者协同作用,使得组胺介导的血管扩张和水肿得到有效控制,疗效更佳。

IgE是介导I型超敏反应的主要抗体。有研究表明,IgE水平与荨麻疹严重程度呈正相关^[13]。同时,CU的发病与Th1/Th2平衡失调也有关,Th1介导细胞免疫分泌IL-2、干扰素- γ 等因子;而Th2介导体液免疫分泌IL-4等因子^[14]。CRP是一种急性时相蛋白,当机体存在急性炎症反应时,会引起CRP水平上升^[15]。本研究中,治疗后联合组IgE、IL-4和CRP低于对照组,IL-2水平高于对照组,表明奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗可改善患者免疫炎症反应。分析原因为,奥马珠单抗通过特异性结合血清IgE,抑制肥大细胞的活化和组胺的释放;同时,奥马珠单抗通过抑制B细胞活化和IgE的生成,从根本上降低机体过敏反应,且联合依巴斯汀片可从源头减少组胺生成,实现了多方位、多层次的疗效。本研究中,两组不良反应比较差异无统计学意义,治疗后随访3个月对照组复发率(33.33%)高于联合组(11.76%),说明奥马珠单抗联合依巴斯汀片的治疗方案安全性较好,在控制CU复发方面具有优势。

综上所述,奥马珠单抗联合依巴斯汀片治疗CU的临床疗效和安全性较好,能改善患者免疫炎症反应,减轻临床症状,并降低复发率。

参考文献

- [1] He L, Yi W, Huang X, et al. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61(3): 424-448.
- [2] Zhang Y, Zhang H, Du S, et al. Advanced Biomarkers: Therapeutic and Diagnostic Targets in Urticaria [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(10): 917-931.
- [3] Bauer A, Dickel H, Jakob T, et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria [J]. Allergo J Int, 2021, 30(2): 64-75.

(下转第1054页)

HIF-1 α /NLRP3 信号通路在右美托咪定减轻心肌缺血再灌注所致肝损伤中的作用

戴晓雯 程虎 程道 李雪燕 亚力·亚森*

[摘要] 目的 评价低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)核苷酸结合寡聚段样受体家族3(NLRP3)炎症小体信号通路在右美托咪定减轻小鼠心肌缺血再灌注致肝损伤中的作用。方法 采用C57BL/6小鼠建立心肌缺血再灌注模型,并分为对照组(Sham)、缺血再灌注组(I/R)、缺血再灌注+右美托咪定组(I/R+D)、缺血再灌注+右美托咪定+HIF-1 α 抑制剂组(I/R+D+E)、缺血再灌注+右美托咪定+HIF-1 α 抑制剂+NLRP3抑制剂组(I/R+D+E+C)。酶联免疫法检测再灌注2h后血清丙氨酸氨基转移酶、草氨酸氨基转移酶水平,检测肝组织核苷酸结合寡聚段样受体家族3(NLRP3)相关因子;检测肝组织活性氧水平(ROS);检测肝细胞凋亡率。结果 结果显示,给予右美托咪定、加入HIF-1 α 抑制剂并使用NLRP3抑制剂后,显著降低小鼠血清中ALT和AST水平:Sham<I/R+D+E+C<I/R+D<I/R+D+E<I/R,差异均有统计学意义($P<0.05$)。给予右美托咪定可以显著抑制心肌缺血再灌注导致的肝细胞凋亡,但继续加入HIF-1 α 抑制剂后可减弱右美托咪定这一获益,而进一步加入NLRP3抑制剂则可以使肝细胞凋亡获得更为显著的抑制:Sham<I/R+D+E+C<I/R+D<I/R+D+E<I/R,差异均有统计学意义($P<0.05$)。给予右美托咪定、加入HIF-1 α 抑制剂并使用NLRP3抑制剂后,显著降低caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NLRP3以及ROS等因子的表达水平:Sham<I/R+D+E+C<I/R+D<I/R+D+E<I/R,显著提高IL-10水平Sham>I/R+D+E+C>I/R+D>I/R+D+E>I/R,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 右美托咪定可以显著减轻心肌缺血再灌注所致肝损伤,这一效应与HIF-1 α /NLRP3信号通路密切相关。

[关键词] HIF-1 α ; NLRP3; 右美托咪定; 心肌缺血再灌注; 肝损伤

The Role of HIF-1 α /NLRP3 Signaling Pathway in Dexmedetomidine-mediated Attenuation of Hepatic Injury Induced by Myocardial Ischemia-Reperfusion

DAI Xiaowen CHENG Hu CHENG Xiao LI Xueyan Yali·Yasen*

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the role of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)/NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome signaling pathway in dexmedetomidine (DEX)-mediated attenuation of myocardial ischemia-reperfusion (I/R)-induced liver injury in mice. **Methods** A myocardial ischemia-reperfusion liver injury model was established using C57BL/6 mice, and they were divided into a control group (Sham), an ischemia-reperfusion group (I/R), an ischemia-reperfusion + dexmedetomidine group (I/R+D), an ischemia-reperfusion + dexmedetomidine + HIF-1 α inhibitor group (I/R+D+E), and an ischemia-reperfusion + dexmedetomidine + HIF-1 α inhibitor + NLRP3 inhibitor group (I/R+D+E+C). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum alanine aminotransferase and glutamic oxaloacetic transaminase 2 hours after reperfusion, and the nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family 3 (NLRP3)-related factors in liver tissue were detected. The level of reactive oxygen species (ROS) in liver tissue was measured, and the apoptosis rate of hepatocytes was detected. **Results** The results showed that the supplementation of dexmedetomidine, HIF-1 α inhibitor and NLRP3 inhibitor significantly decreased the levels of ALT and AST in serum of mice: Sham <I/R+D+E+C<I/R+D<I/R+D+E<I/R, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Administration of dexmedetomidine can significantly inhibit hepatocyte apoptosis caused by reperfusion injury, but continued addition of HIF-1 α inhibitor can weaken the benefit of dexmedetomidine, and further addition of NLRP3 inhibitor can significantly inhibit hepatocyte apoptosis: Sham <I/R+D+E+C<I/R+D<I/R+D+E<I/R, and the above differences were statistically significant ($P<0.05$).

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2024D01C176);“青年科研启航”专项基金项目(2023-YFY-QKQN-44)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院麻醉科,新疆,乌鲁木齐830054

*通信作者:亚力·亚森, E-mail: Xjmxysg@163.com

After the administration of dexmedetomidine and the addition of HIF-1 α inhibitor and NLRP3 inhibitor, the expression levels of caspase-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , NLRP3, ROS and other factors were significantly decreased and the levels were as follows: Sham < I/R+D+E+C < I/R+D < I/R+ E+ E < I/R+ C>I/R+D>I/R+D+E>I/R+D+E>I/R, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can significantly alleviate liver injury caused by myocardial ischemia-reperfusion, and this effect is closely related to the HIF-1 α /NLRP3 signaling pathway.

[KEY WORDS] HIF-1 α ; NLRP3; dexmedetomidine; myocardial ischemia-reperfusion; liver injury

心脏手术可导致机体在围术期发生多种生理改变,其中一个重要的靶器官是肝脏^[1]。如何降低心脏手术患者肝损伤的发生率并减轻损伤程度,是临床中亟待解决的重要问题。近年来,缺血再灌注相关的器官损伤逐渐受到重视,之前研究比较关注缺血再灌注肾脏损伤^[2-3],对缺血再灌注导致的肝损伤研究相对较少。研究表明,核苷酸结合寡聚体样受体家族3(NLRP3)炎症小体与多种疾病相关^[4-5],且肝脏缺血再灌注损伤增加了NLRP3的表达水平^[6-7]。多项研究表明^[8-9],HIF-1 α 能够下调NLRP3含量,减轻炎症反应。右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,可通过抑制小鼠的炎症反应和氧化应激对肝脏缺血再灌注损伤发挥保护作用^[10]。研究结果显示^[11],DEX可显著降低血清中 α -谷胱甘肽S转移酶(α -glutathione S-transferase, α -GST)、IL-6、TNF- α 、丙氨酸氨基转移酶(Alanine transaminase, ALT)和草氨酸氨基转移酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)的水平,对肝脏缺血再灌注损伤具有临床保护作用。本研究结合目前已有的研究结论,旨在进一步证明右美托咪定可以减轻心肌缺血再灌注所致肝损伤,并探索HIF-1 α /NLRP3信号通路在这一保护效应中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物、分组及模型制作

健康C57BL/6小鼠(8~12周,20~30g,雄性),采用随机数字表法随机分为5组($n=10$):对照组(Sham)、缺血再灌注组(I/R)、缺血再灌注+右美托咪定组(I/R+D)、缺血再灌注+右美托咪定+HIF-1 α 抑制剂组(I/R+D+E)、缺血再灌注+右美托咪定+HIF-1 α 抑制剂+NLRP3抑制剂组(I/R+D+E+C)。

各组处理方法如下:①正常小鼠禁食过夜,吸入3%异氟醚麻醉;开胸暴露心脏,只穿线,不结扎冠状动脉。②于左心耳下1~2mm处用6-0细丝线结扎冠状动脉左前降支,以心电图ST段显著抬高超过0.2mV,T波高尖作为结扎成功标志;缺血60min后松开结扎线,再灌注2h。其余操作同Sham组。③DEX 25 μ g/kg在冠脉血管结扎前5min腹腔注射,其余操作同I/R组。④:DEX 25 μ g/kg,2ME2 15mg/kg在冠脉血管结扎前5min腹腔注射,其余操作同I/R组。⑤DEX 25 μ g/kg,2ME2 15mg/kg,MCC950 5mg/kg在冠脉血管结扎前5min腹腔注射,其余操作同I/R组。

心肌缺血再灌注损伤模型:小鼠术前禁食水,称重并记录,吸入3%异氟醚麻醉。麻醉生效后气管插管,连接小动物专用呼吸机控制呼吸,潮气量2~3mL/100g,吸呼比1:2,频率80次/分。小鼠心肌缺血60min再灌注2h,再灌注前

给予25 μ g/kg右美托咪定腹腔注射。小鼠麻醉后按实验分组行手术操作。暴露手术区域,碘伏消毒,胸骨左侧旁开0.5cm沿第4~5肋间做垂直切口,逐层分离肌肉,撑开肋骨,显微器械剪开心包,彻底显露心脏。使用解剖显微镜观察小鼠心脏表面血管,除Sham组外均开胸暴露心脏后于左心耳下2mm处用6-0滑线结扎前降支,结扎前缝线两端套上简易的活结线圈,结扎冠状动脉前降支,方向与左心耳下缘平行。结扎成功后计时,用棉球蘸干胸腔出血渗液,膨肺2~3次后关闭胸腔。结扎60min后利用事先放好的简易活结线圈缓慢轻柔的松开结扎线,恢复缺血区血流灌2h,建立小鼠心肌I/R模型。术中调整室温并采用白炽灯照射方式提供温暖的环境,避免小鼠术中发生低体温。DEX组和I/R+DEX+2ME、I/R+DEX+2ME+MCC组于缺血前5min腹腔注射给予25 μ g/kg右美托咪定。I/R+2ME组和I/R+DEX+2ME组LAD结扎前腹腔注射2ME2(15mg/kg),其余处理同I/R组。

本研究遵循新疆医科大学第一附属医院实验动物伦理要求,研究方案经医院伦理委员会批准(伦理审批号:A240522-112)。

1.2 指标检测

1.2.1 ELISA检测

采用ELISA法测定血清AST、ALT的活性以评估缺血再灌注致肝脏受损。再灌注2h后,抽取动脉血离心后留取上层血清标本、处死小鼠获取肝脏组织,匀浆后检测炎症相关因子水平:IL-6、IL-10、以及TNF- α 含量。ELISA酶联免疫吸附测定试剂盒均购自武汉塞维尔生物科技有限公司。

1.2.2 Western Blot法检测

采用Western Blot法检测HIF-1 α 、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平。再灌注2h后,抽取动脉血离心后留取上层血清标本、处死小鼠获取肝脏组织,匀浆后检测HIF-1 α 、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平。

1.2.3 肝脏ROS水平检测

以DCFH-DA为探针检测肝脏ROS水平。检测缓冲液包括20mM Tris-HCl(pH 7.4)、20mM磷酸二氢钠、30mM葡萄糖、130mM KCl、5mM MgCl₂和5 μ M DCFH-DA。混合物在37 $^{\circ}$ C孵15分钟,加入1 μ M H₂O₂终止反应。在HITACHIF7000荧光分光光度计中测量荧光,激发波长为485nm,发射波长为538nm。

1.2.4 肝脏组织细胞凋亡率测定

采用TUNEL法检测肝脏组织细胞凋亡率。再灌注2h后,处死小鼠取肝脏组织,将组织在10%甲醛溶液中固定后包埋在石蜡中切片。部分切片按照TUNEL试剂盒操作并

用显微镜观察计数阳性细胞。TUNEL 阳性细胞通过死细胞核中棕色的存在来鉴定并以阳性细胞数/总细胞数×100% 量化肝脏中 TUNEL 阳性细胞的比例。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较为 *t* 检验,多组间比较为 *F* 检验。组间采用单因素方差分析进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肝脏损伤指标比较

血清检测结果显示,给予右美托咪定、加入 HIF-1 α 抑制剂及 NLRP3 抑制剂后,显著降低小鼠血清中 ALT 和 AST 水平: Sham < I/R+D+E+C < I/R+D < I/R+D+E < I/R, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肝脏损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	n	ALT (U/L)	AST (U/L)
Sham	10	52.58±21.17	95.75±33.19
I/R	10	244.06±63.21 ^a	303.51±70.34 ^a
I/R+D	10	188.05±32.69 ^{ab}	229.43±53.36 ^{ab}
I/R+D+E	10	269.71±33.98 ^{abc}	347.81±71.44 ^{abc}
I/R+D+E+C	10	175.05±31.42 ^{abcd}	213.46±34.68 ^{abcd}
<i>F</i> 值		46.225	30.637
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与 I/R 组比较,^b $P < 0.05$;与 I/R+D 组比较,^c $P < 0.05$;与 I/R+D+E 组比较,^d $P < 0.05$ 。

2.2 肝脏细胞凋亡率比较

细胞凋亡率检测结果显示,缺血再灌注损伤可导致肝细胞凋亡显著增加,而给予右美托咪定可以显著抑制再灌注损伤导致的肝细胞凋亡,但继续加入 HIF-1 α 抑制剂后可减弱右美托咪定这一获益,而进一步加入 NLRP3 抑制剂则可以使肝细胞凋亡获得更为显著的抑制: Sham < I/R+D+E+C < I/R+D < I/R+D+E < I/R, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肝组织相关因子表达水平比较

对肝组织中 NLRP3 相关因子以及 ROS 水平的检测结果显示,给予右美托咪定、加入 HIF-1 α 抑制剂并使用 NLRP3 抑制剂后,显著降低 caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NLRP3 以及 ROS 等因子的表达水平: Sham < I/R+D+E+C < I/R+D < I/R+D+E < I/R, 显著提高 IL-10 水平 Sham > I/R+D+E+C > I/R+D > I/R+D+E > I/R, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肝脏组织相关因子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	n	caspase-1 表达	IL-1 β 表达	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	NLRP3 表达	ROS (U/mg)
Sham	10	2.2±0.5	22.1±3.9	113.9±18.2	60.5±8.4	0.8±0.2	1.7±0.2	5.2±0.6
I/R	10	5.9±1.1 ^a	47.5±6.3 ^a	193.4±22.6 ^a	31.7±7.2 ^a	2.0±0.4 ^a	3.4±0.5 ^a	9.7±1.1 ^a
I/R+D	10	3.6±0.6 ^{ab}	33.9±5.5 ^{ab}	152.1±19.3 ^{ab}	78.3±9.6 ^{ab}	1.4±0.3 ^{ab}	2.6±0.4 ^{ab}	6.9±0.8 ^{ab}
I/R+D+E	10	4.3±0.7 ^{abc}	39.2±5.8 ^{abc}	171.6±21.9 ^{abc}	42.9±7.5 ^{abc}	1.7±0.3 ^{abc}	3.0±0.4 ^{abc}	8.3±0.9 ^{abc}
I/R+D+E+C	10	2.9±0.6 ^{abcd}	27.7±4.4 ^{abcd}	133.0±18.8 ^{abcd}	69.1±9.3 ^{abcd}	1.1±0.2 ^{abcd}	2.1±0.3 ^{abcd}	6.0±0.7 ^{abcd}
<i>F</i> 值		37.772	35.339	23.855	50.728	26.786	33.071	46.254
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与 I/R 组比较,^b $P < 0.05$;与 I/R+D 组比较,^c $P < 0.05$;与 I/R+D+E 组比较,^d $P < 0.05$ 。

表 2 肝脏细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	n	凋亡率 (%)
Sham	10	6.9±1.52
I/R	10	28.81±3.13 ^a
I/R+D	10	23.91±3.87 ^{ab}
I/R+D+E	10	30.94±2.89 ^{abc}
I/R+D+E+C	10	22.53±2.91 ^{abcd}
<i>F</i> 值		101.290
<i>P</i> 值		<0.001

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与 I/R 组比较,^b $P < 0.05$;与 I/R+D 组比较,^c $P < 0.05$;与 I/R+D+E 组比较,^d $P < 0.05$ 。

3 讨论

随着医疗技术的进步和条件改善,接受心脏、大血管手术的病例越来越多,其中相当一部分患者需要心脏停跳手术,在术后就会发生重要器官的缺血再灌注损伤,近几年,肝脏的缺血再灌注损伤逐渐受到重视。但如何预防、减轻肝脏缺血再灌注损伤,目前的相关研究还不是很充分。本研究基于之前的相关研究,深入观察了常用麻醉药物右美托咪定对心肌缺血再灌注致肝脏损伤的影响。首先,研究进一步发现,右美托咪定可以显著减轻心肌缺血再灌注致肝脏损伤,而通过分别使用 HIF-1 α 抑制剂和 NLRP3 抑制剂,发现右美托咪定的保护作用与 HIF-1 α -NLRP3 信号通路关系密切。

心脏缺血再灌注损伤后致肝脏损伤基本可以分为两个阶段,第一阶段是缺血损伤,即心脏停跳导致肝脏短时间缺乏有效的动脉血液供应,而肝细胞对缺血较为敏感,在缺血持续一段时间后,即可发生肝细胞损伤、释放出肝细胞内的酶类,目前常用的指标是 ALT 和 AST。第二阶段是心脏复跳后肝脏恢复供血,此时,损伤的肝脏组织产生氧化应激反应而释放大量的活性氧和炎症因子,导致肝脏损伤进一步加重。具体的发生机制与其他组织缺血再灌注损伤基本类似,差别在于不同组织对于损伤的敏感性不同。本研究根据以往经验继续研究发现,给予右美托咪定显著降低小鼠血清中 ALT 和 AST 水平,显著抑制再灌注损伤导致的肝细胞凋亡,显著降低 caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NLRP3 以及 ROS 等因子的表达水平,显著提高 IL-10 水平。本研究经过与以往研究结果相似^[12-13]。

陈敬予等^[14]则通过实验研究发现,右美托咪定可通过 $\alpha 2$ 受体/HSP70/NLRP3 通路减轻肾缺血再灌注损伤。付海钰等^[15]观察了右美托咪定对心肌缺血再灌注诱发大鼠术后认

知损害的保护作用,该研究发现,右美托咪定可以使模型大鼠沉默信息调节因子1蛋白表达增加、血红素加氧酶1和NLRP3蛋白表达减少。根据这些研究可以看出,右美托咪定对部分重要器官组织的缺血再灌注损伤均有一定程度的保护作用,而这种作用可能涉及多种信号通路和分子机制。所以本文进行深入研究,发现右美托咪定也可以发挥显著的肝组织保护作用,证明这种获益与HIF-1 α -NLRP3信号通路,HIF-1 α 在干预过程中的作用。需要注意的是,不同研究中,具体信号通路的差异,并非是整体筛查的结果,而是不同研究选择不同观察点导致。因此,在未来的研究中,有必要对不同信号通路或相关分子的作用进一步深入研究,从而区分发挥关键作用的分子或信号通路。本研究中分别通过肝脏损伤标志物(ALT和AST)、肝脏细胞凋亡率以及相关分子的检测,从不同角度证明了右美托咪定干预可以减轻心肌缺血再灌注致肝脏损伤,但目前仅为动物实验水平,在人体是否有类似的效果,还需要进一步的临床观察研究进行分析。

综上所述,本研究结果表明,右美托咪定干预可以减轻心肌缺血再灌注致肝脏损伤,其机制与HIF-1 α -NLRP3信号通路有关。

参考文献

- [1] Lopez MG, Shotwell MS, Hennessy C, et al. Intraoperative Oxygen Treatment, Oxidative Stress, and Organ Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(10):1106-1116.
- [2] Massoth C, Zarbock A, Meersch M. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery [J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2):267-278.
- [3] von Groote T, Sadjadi M, Zarbock A. Acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2024, 37(1):35-41.
- [4] Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41:301-316.
- [5] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3328.
- [6] Yu C, Chen P, Miao L, et al. The Role of the NLRP3 Inflammasome and Programmed Cell Death in Acute Liver Injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3067.
- [7] Luo Y, Zheng D, Mou T, et al. CMPK2 accelerates liver ischemia/reperfusion injury via the NLRP3 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6):1358.
- [8] Hong Z, Zhang X, Zhang T, et al. The ROS/GRK2/HIF-1 α /NLRP3 Pathway Mediates Pyroptosis of Fibroblast-Like Synoviocytes and the Regulation of Monomer Derivatives of Paenoniflorin [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4566851.
- [9] Jiang Q, Geng X, Warren J, et al. Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) Mediates NLRP3 Inflammasome-Dependent-Pyroptotic and Apoptotic Cell Death Following Ischemic Stroke [J]. *Neuroscience*, 2020, 448:126-139.
- [10] Chen Z, Ding T, Ma CG. Dexmedetomidine (DEX) protects against hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injury by suppressing inflammation and oxidative stress in NLRP3 deficient mice [J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2017, 493(2):1143-1150.
- [11] Wu Y, Qiu G, Zhang H, Zhu L, et al. Dexmedetomidine alleviates hepatic ischaemia-reperfusion injury via the PI3K/AKT/Nrf2-NLRP3 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21):9983-9994.
- [12] 胡振飞,黄一丹,戴晓雯.右美托咪定对心肌缺血再灌注小鼠的保护作用[J].*中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4):574-578.
- [13] 陈思宇,吴建江,李爱梅,等.右美托咪定通过下调Dectin-1表达抑制免疫细胞浸润保护缺血/再灌注损伤的心肌[J].*中国免疫学杂志*, 2024, 40(9):1843-1849.
- [14] 陈歆予,张冕,王宜葳,等.右美托咪定通过 α 2受体/HSP70/NLRP3通路减轻肾缺血再灌注损伤细胞焦亡的机制研究[J].*国际麻醉学与复苏杂志*, 2024, 45(8):785-792.
- [15] 付海钰,钟祖凌,古小平.基于SIRT1信号探讨右美托咪定对心肌缺血再灌注诱发大鼠术后认知损害的作用[J].*中国临床神经科学*, 2024, 32(1):13-21.
- [4] 袁宏豪,王学军.加味荆防方联合依巴斯汀治疗风热型慢性荨麻疹的临床观察[J].*中国中医药科技*, 2024, 31(1):156-158.
- [5] Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the Treatment of Chronic Urticaria [J]. *Immunotargets Ther*, 2021, 10(1):27-45.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心.中国荨麻疹诊疗指南(2022版)[J].*中华皮肤科杂志*, 2022, 55(12):1041-1049.
- [7] 吴丹丹,付旭晖,赵军磊,等.盐酸奥洛他定与枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的比较分析[J].*皮肤性病诊疗学杂志*, 2024, 31(9):613-618.
- [8] 于涓.加味八珍汤治疗慢性荨麻疹(气血两虚型)的临床疗效及复发情况观察[J].*中国实用医药*, 2019, 14(25):119-120.
- [9] Peter J, Krause K, Staubach P, et al. Chronic Urticaria and Recurrent Angioedema: Clues to the Mimics [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(6):2220-2228.
- [10] 梁思敏,周志欢.低级别胶质瘤患者心理状况横断面调查及影响因素分析[J].*中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(2):58-62.
- [11] 谢俊佳.自血肌内注射联合依巴斯汀治疗慢性荨麻疹的效果观察[J].*临床合理用药杂志*, 2020, 13(28):97-99.
- [12] Chen M, Choo E, Yoo B, et al. No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(6):666-673.
- [13] 周东东,陈为星,朱才丰.益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果及其对血清IgE、IL-31、IL-33的影响[J].*分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(7):1212-1215.
- [14] Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(6):2195-2208.
- [15] 张社玲,熊利敏,王华.妊娠期念珠菌性阴道炎的孕期检测在早产预测中的价值[J].*感染、炎症、修复*, 2024, 25(2):114-118.

(上接第1050页)

TBIL、GGT及ALP在肝癌患者TACE术后生存预后评估中的作用

苏爽* 李婷婷 宋杨 赵洪依 张裕

[摘要] **目的** 观察总胆红素(TBIL)、谷氨酰基转移酶(GGT)及碱性磷酸酶(ALP)在肝癌患者经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE)术后生存预后评估中的作用。**方法** 选取2020年5月至2022年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的136例肝癌患者,均获2年完整随访,对比死亡组、生存组基线资料及临床特征,分析影响生存的Cox多因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析TBIL、GGT及ALP单一及联合检测对肝癌患者TACE术后生存的预测价值。**结果** 经2年随访,136例患者中死亡组108例,生存组28例;两组患者年龄、性别、术前甲胎蛋白水平、肝功能Child-Pugh分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$),死亡组肿瘤直径(>5 cm)、肿瘤包膜(不完整)、微血管癌栓(有)占比、血清TBIL、GGT及ALP水平均高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox多因素分析显示:微血管癌栓(有)、血清TBIL、GGT及ALP水平升高是影响肝癌患者TACE术后生存的独立预后危险因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,TBIL、GGT及ALP检测肝癌患者TACE术后生存的敏感度、特异度明显高于三指标单独检测。**结论** TBIL、GGT及ALP水平与肝癌TACE术后生存率紧密相关,通过检测上述指标可为临床评估肝癌TACE术后预后提供参考依据。

[关键词] 总胆红素;谷氨酰基转移酶;碱性磷酸酶;肝癌;TACE

The role of TBIL, GGT and ALP in the evaluation of survival and prognosis of patients with liver cancer after TACE

SU Shuang*, LI Tingting, SONG Yang, ZHAO Hongyi, ZHANG Yu

(Department of Interventional Therapy, Beijing Millennium Temple Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the role of Total Bilirubin (TBIL), Gamma-glutamyl Transferase (GGT) and Alkaline Phosphatase (ALP) in the evaluation of survival and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 136 patients with liver cancer were admitted to Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from May 2020 to May 2022 and were followed up for 2 years. The baseline data and clinical characteristics of the death group and the survival group were compared, and the Cox multivariate factors affecting survival were analyzed. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of single and combined detection of TBIL, GGT, and ALP for the survival of patients with liver cancer after TACE. **Results** After 2 years of follow-up, there were 108 cases in the death group and 28 cases in the survival group. There was no significant difference in age, gender, preoperative alpha-fetoprotein level and Child-Pugh classification of liver function between the two groups ($P>0.05$), the tumor diameter (>5 cm), tumor capsule (incomplete), microvascular tumor thrombus (yes), serum TBIL, GGT and ALP levels in the death group were higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that microvascular tumor thrombus (yes), elevated serum TBIL, GGT and ALP levels were independent prognostic risk factors for survival after TACE in patients with liver cancer ($P<0.05$). The results of ROC curve showed that the sensitivity and specificity of TBIL, GGT and ALP in detecting the survival of patients with liver cancer after TACE were significantly higher than those of the three indicators alone. **Conclusion** The levels of TBIL,

基金项目:北京市教育委员会项目(KM202310085004)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院介入治疗科,北京 100038

*通信作者:苏爽, E-mail: ssSUSH732@163.com

GGT, and ALP are closely related to the survival rate of liver cancer after TACE. The detection of these indicators can provide a reference for clinical evaluation of the prognosis of liver cancer after TACE.

[KEY WORDS] Total bilirubin; Glutamyl transferase; Alkaline phosphatase; Liver cancer; TACE

肝癌作为常见恶性肿瘤,发病率在各地与各人群中存在差异,但总体呈上升趋势^[1]。在中国,受慢性乙肝、丙肝病毒感染、长期酗酒、黄曲霉毒素暴露等因素影响,肝癌发病率较高,严重威胁患者生命健康^[2]。经皮肝动脉化疗栓塞术(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)作为介入治疗方法,能阻断肿瘤血供、杀伤肿瘤细胞,可部分患者术后短期内病情仍恶化,影响生活质量。目前主要通过影像学检查评估TACE术后疗效,其侧重于肿瘤形态学变化,难以全面考量患者肝功能、机体免疫反应等状况^[3]。总胆红素(Total Bilirubin, TBIL)可反映肝脏代谢、排泄功能,其升高常暗示肝细胞受损或胆汁排泄受阻,与肝癌所致肝功能异常关联紧密。谷氨酰基转移酶(Gamma-Glutamyl Transferase, GGT)在肝肾胰等组织含量高,碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)水平变化与肿瘤骨转移、胆管阻塞、肝细胞合成等有关^[4]。有研究发现^[5],GGT、ALP升高可能提示肝内胆管受压或肿瘤细胞侵袭,可为肝癌转移和复发的早期筛查提供一定的参考信息。本文旨在观察TBIL、GGT及ALP在肝癌患者TACE术后生存预后评估中的作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2022年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的136例肝癌患者,其中男性109例、女性27例,年龄33~75岁,平均年龄为(54.31±6.16)岁,肝功能Child-Pugh分级^[6]:A级79例、B级57例,分化程度:高分化58例、中分化44例、低分化34例。

纳入标准:①均经病理检查确诊,符合肝癌诊断标准^[7];②临床资料无缺乏;③接受TACE术治疗;排除标准:①入院前接受过放、化疗或手术治疗者;②存在严重凝血功能障碍、感染、全身免疫性疾病;③严重肾功能障碍、心脏疾病或合并其他恶性肿瘤。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 血清TBIL、GGT及ALP检测

空腹抽取患者术前静脉血5 mL,置于非抗凝管中,以3 000 rpm速度离心10 min(离心半径7 cm),取上清液存于-80℃,分离血清。采用迈瑞BS-2800M全自动生化分析仪(四川新健康成生物股份有限公司)测定血清TBIL、GGT及ALP水平,试剂盒由贝克曼库尔特公司所提供。

1.2.2 随访

从患者TACE术后首日起,通过电话、上门方式随访2年,记录病情进展及生存情况,随访截止至2024年5月或患者死亡。

1.3 观察指标

①统计患者2年生存情况,对比死亡组、生存组基线资料及临床特征;②分析影响肝癌患者TACE术后生存的Cox多因素;③分析TBIL、GGT及ALP单一及联合检测对肝癌患者TACE术后生存的预测价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,使用 t 检验;计数资料 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;采用Cox比例风险模型分析影响肝癌患者TACE术后生存率的影响因素,使用ROC曲线评估所建模型预测能力,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后情况基线资料及临床特征分析

随访2年,136例患者均获得完整随访,死亡组108例,生存组28例。两组患者年龄、性别、术前甲胎蛋白水平、肝功能Child-Pugh分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),死亡组肿瘤直径(> 5 cm)、肿瘤包膜(不完整)、微血管癌栓(有)占比、血清TBIL、GGT及ALP水平均显著高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同预后情况基线资料及临床特征分析

因素	[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]		χ^2/t 值	P 值
	死亡组 ($n=108$)	生存组 ($n=28$)		
年龄(岁)	54.35±6.26	54.15±6.14	0.151	0.880
性别				
男	87(80.56)	22(78.57)	0.055	0.814
女	21(19.44)	6(21.43)		
肿瘤直径(cm)				
≤5	73(67.59)	7(25.00)	16.653	<0.001
>5	35(32.41)	21(75.00)		
肿瘤包膜				
完整	76(70.37)	9(32.14)	13.863	<0.001
不完整	32(29.63)	19(67.86)		
肝功能 Child-Pugh分级				
A级	60(55.56)	17(60.71)	0.240	0.623
B级	48(44.44)	11(39.29)		
术前甲胎蛋白 (ng/mL)				
≥400	56(51.85)	15(53.57)	0.763	0.382
<400	52(48.15)	13(46.43)		
微血管癌栓				
有	37(34.26)	20(71.43)	12.617	<0.001
无	71(65.74)	8(28.57)		
TBIL(μ mol/L)	19.47±3.56	25.86±3.97	8.263	<0.001
GGT(U/L)	51.58±5.17	76.18±5.63	22.028	<0.001
ALP(U/L)	141.86±8.96	169.85±8.50	14.881	<0.001

2.2 影响肝癌患者TACE术后生存的Cox多因素分析

Cox多因素分析显示:微血管癌栓(有)、血清TBIL、

GGT及ALP水平升高是影响肝癌患者TACE术后生存的独立预后危险因素($P<0.05$)。见表2。

表2 影响肝癌患者TACE术后生存的Cox多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	RR(95% CI)值	P值
肿瘤直径	≤ 5 cm=0, >5 cm=1	0.645	0.442	2.129	1.906(0.801~4.533)	0.145
肿瘤包膜	完整=0, 不完整=1	0.857	0.469	3.339	2.356(0.940~5.908)	0.068
微血管癌栓	无=0, 有=1	1.755	0.871	4.059	5.786(1.049~31.919)	0.044
TBIL	3.4~17.1 μ mol/L=0, >17.1 μ mol/L=1	1.583	0.565	7.632	4.869(1.608~14.737)	<0.001
GGT	男性 11~50 U/L, 女性 7~32 U/L=0, 男性 >50 U/L, 女性 >32 U/L=1	1.674	0.611	7.857	5.333(1.610~17.664)	<0.001
ALP	40~150 U/L=0, >150 U/L=1	1.620	0.596	7.863	5.053(1.571~16.251)	<0.001

2.3 血清TBIL、GGT及ALP及联合模型的预测效能

以微血管癌栓、血清TBIL、GGT及ALP水平为自变量,患者TACE术后生存情况为因变量,由ROC曲线可见,三者联合模型(AUC=0.974)的预测效能显著优于单一指标,敏感度、特异度分别为92.98%、89.18%。见图1。

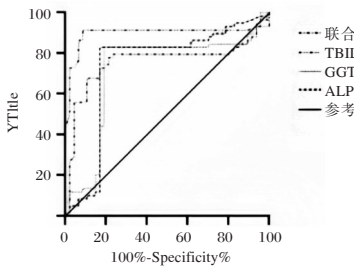


图1 ROC曲线图

3 讨论

肝癌是全球致死率颇高的恶性肿瘤,病死率在癌症死亡中位居第三,同时多数患者确诊时已至晚期,因早期症状隐匿,极大影响了治疗成效与生存率^[8]。

本研究聚焦TBIL、GGT、ALP对肝癌患者TACE术后生存状况的影响,结果显示上述血清指标水平高表达与患者生存率下降及预后不良有关。TBIL是评估肝功能的重要指标,其水平变化可反映肝癌患者TACE术后肝脏功能受损程度,与术后预后密切相关^[9]。GGT主要分布于肝脏等组织,其水平升高常提示肝脏疾病的进展,并与不良预后呈正相关^[10]。ALP作为一种广泛分布的酶,其水平升高可反映肝胆系统的异常状态,对患者生存预后的评估具有重要价值^[11]。本研究Cox多因素分析显示:微血管癌栓(有)、血清TBIL、GGT及ALP水平升高是影响肝癌患者TACE死亡的独立预后危险因素。微血管癌栓已被确认为肝细胞癌切除术后早期复发的关键风险因素,可通过促进肝内转移机制,加速肿瘤复发进程,并影响TACE治疗后的生存期限^[12]。TACE术后,肝脏可能受到进一步损伤,导致其对胆红素的摄取、结合和排泄等功能出现异常,进而引起血清TBIL水平升高。同时,这种肝功能异常会影响肝脏正常生理功能,导致患者整体身体状况恶化。此外,患者可能难以耐受后续治疗,并无法有效应对疾病进展,从而增加死亡风险^[13]。TACE术后GGT升高可能是因为手术操作对胆管造成一定损伤,引发胆管周围炎症反应,导致胆管上皮细胞内GGT释入血液。

而持续的胆管损伤和炎症会影响胆汁正常排泄,进一步加重肝脏负担,影响患者生存质量和预后,增加死亡几率^[14]。TACE术后ALP水平升高通常提示胆管损伤,可能继发胆管梗阻或胆汁淤积,而上述病理变化会导致肝脏内胆汁排泄受阻,进一步加重肝细胞损伤和肝功能损害,影响患者康复和生存,增加死亡几率;其次,ALP在一定程度上参与了肝脏再生和修复过程,术后ALP水平升高提示肝脏再生修复机制受到了干扰,肝脏功能持续恶化,最终影响患者预后,成为导致死亡的危险因素。Park等^[15]研究发现,血清TBIL越高肝癌患者术后生存率越低。本研究据此构建列线图模型,能早期精准预测患者无进展生存率与总生存率,划分死亡风险等级,助力对高风险人群实施个性化防治。

综上所述,TBIL、GGT及ALP水平与肝癌TACE术后生存率紧密相关,通过检测上述指标可为临床评估肝癌TACE术后预后提供参考依据,辅助医生制定治疗方案,从而改善患者生存结局。

参考文献

- [1] 权月,田格尔,周骏腾,等.压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭模型鼠肝肾损伤及巨噬细胞活化水平的变化[J].四川大学学报(医学版),2020,51(3):331-336.
- [2] 朱汉平,谢树硕,彭亮,等.碱性磷酸酶和淋巴细胞比值在评估BCLC分级A-B级肝癌患者TACE术后生存情况的应用价值[J].现代肿瘤医学,2023,31(3):485-489.
- [3] 张亚宾.乙型肝炎病毒感染相关肝病者血清T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3、高尔基体蛋白73变化及其临床意义的研究[J].感染、炎症、修复,2024,25(2):109-113.
- [4] 陈家璐,于小鹏,唐玥,等.术前血清学联合影像学检查预测肝内胆管癌根治性切除术后患者生存获益的研究[J].中国普通外科杂志,2023,32(8):1156-1166.
- [5] 李丹,王树庚,赵飞.晚期肝癌患者化疗栓塞术疗效与血清 γ -谷氨酰转肽酶水平相关性分析[J].中国医药,2020,15(2):263-266.
- [6] 徐路,周武元,苏展,等.老年晚期肝癌患者TACE治疗前后膜联蛋白A5表达变化及其预后价值[J].中国医疗设备,2023,38(3):124-130.
- [7] 柯渺,张静,吕杰,等.18F-FAPI-42与18F-FDG PET/CT在原发性肝癌诊断和分期中的应用比较[J].中国医学影像学杂志,2024,32(12):1248-1255.
- [8] 叶丹,赵阳,张春婷,等.血清TBIL、GGT、HCY、LP(a)等指标在PCAD和LCAD风险评估中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):817-821. (下转第1061页)

超声造影 TIC 定量参数与乳腺癌 HER-2、Ki-67 表达状态的关系

张宇¹ 杨乐^{2*} 徐鑫³

[摘要] **目的** 分析超声造影时间-强度曲线(TIC)定量参数与乳腺癌人表皮生长因子受体2(HER2)、Ki-67表达状态的关系。**方法** 选取2021年1月至2023年12月唐山中心医院收治的150例乳腺癌患者及90例乳腺良性结节患者,分别纳入乳腺癌组和乳腺良性结节组。入院时对所有患者进行超声造影检查,比较两组超声造影TIC定量参数[上升支斜率(K)、峰值强度(PI)、达峰时间(TTP)、曲线下面积(AUC)]的差异;根据HER2或Ki-67表达情况分组,比较乳腺癌患者的TIC定量参数;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析TIC定量参数对癌组织HER-2及Ki-67表达的评估效能。**结果** 入院时,乳腺癌组患者PI、K、AUC高于乳腺良性结节组,TTP低于乳腺良性结节组患者,差异有统计学意义($P<0.05$);入院时,HER-2阳性组患者PI、K、AUC高于HER-2阴性组,TTP低于HER-2阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线结果表明,TIC定量参数联合对于乳腺癌HER-2阳性患者的评估敏感度为0.77,特异度为0.98,AUC为0.923;Ki-67阳性组PI、TTP、AUC高于Ki-67阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),组间K值比较差异无统计学意义($P>0.05$);ROC曲线结果表明,TIC定量参数联合对于乳腺癌Ki-67阳性患者的评估敏感度为0.71,特异度为0.85,AUC为0.825。**结论** 乳腺癌患者TIC参数与癌组织HER-2、Ki-67表达有关,可为临床评估乳腺癌靶向治疗提供一定的参考依据。

[关键词] 乳腺癌;超声造影;人表皮生长因子受体2;Ki-67

Relationship between the quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound TIC and the expression of HER-2 and Ki-67 in breast cancer

ZHANG Yu¹, YANG Le^{2*}, XU Xin³

(1. Department of Ultrasound, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Radiology, Kailuan Mental Health Center, Tangshan, Hebei, China, 063000; 3. CT Room, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound time intensity curve (TIC) and the expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and Ki-67 in breast cancer. **Methods** 150 patients with breast cancer and 90 patients with benign breast nodules were admitted to Tangshan Central Hospital from January 2021 to December 2023. The patients were divided into two groups: the breast cancer group and the benign breast nodules group. All patients underwent contrast-enhanced ultrasound at admission, and the differences in contrast-enhanced ultrasound TIC quantitative parameters [slope of ascending branch (K), peak intensity (PI), time to peak (TTP), area under curve (AUC)] were compared. The quantitative parameters of TIC in breast cancer patients were further analyzed based on the grouping of HER2 or Ki-67 expression. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the efficiency of TIC quantitative parameters in predicting HER-2 and Ki-67 expression in cancer tissues. **Results** At admission, the PI, K and AUC in the breast cancer group were higher than those in the benign breast nodules group, the difference is statistically significant ($P<0.05$), and the TTP was shorter in the breast cancer group compared to the benign breast nodules group, the difference is statistically significant

基金项目:河北省医学科学研究课题(20240439)

作者单位:1.唐山中心医院超声科,河北,唐山 063000

2.开滦精神卫生中心放射科,河北,唐山 063000

3.唐山弘慈医院CT室,河北,唐山 063000

*通信作者:杨乐, E-mail: 13503156027@163.com

($P < 0.05$). In the HER-2 positive group, the PI, K and AUC at admission were higher ($P < 0.05$), and the TTP was shorter than that in the HER-2 negative group ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the sensitivity, specificity and AUC of TIC quantitative parameters in combination with HER-2 positive patients with breast cancer were 0.77, 0.98 and 0.923 respectively. For the ki-67 positive group, the PI, TTP, and AUC were higher than those of the Ki-67 negative group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in K values between the groups ($P > 0.05$). The ROC curve results showed that the sensitivity, specificity and AUC of TIC quantitative parameters for Ki-67 positive patients with breast cancer were 0.71, 0.85 and 0.825 respectively. **Conclusion** The TIC parameters in patients with breast cancer are related to the expressions of HER-2 and Ki-67 in cancer tissues, which can provide some reference for the clinical evaluation of targeted therapy for breast cancer.

[KEY WORDS] Breast cancer; Contrast-enhanced ultrasound; Human epidermal growth factor receptor 2; Ki-67

乳腺癌(breast cancer, BC)是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤^[1]。早期BC患者的相对生存率远高于晚期BC患者, I期BC患者的5年相对生存率为99%以上, II期为93%, III期为75%, IV期为29%^[2]。病理检查一直是癌症诊断的金标准,其作用还包括阐明病因、解析发病机制、深入揭示临床与病理之间的内在联系,以及准确判断预后情况^[3]。乳腺病变的血管变化发生在形态学变化之前^[4],而超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)可以动态评估毛细血管的大血管和微血管化^[5],并提供病变内微循环灌注的信息以及新血管的数量、厚度、形状和空间分布等特征^[6]。10%~15%的乳腺癌患者存在人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达现象,导致细胞生长不受调控和控制^[7]。Ki-67是一种用于检测和量化增殖细胞的核蛋白,可用于预测接受新辅助内分泌治疗的乳腺癌患者的无病生存期和总生存期^[8]。浸润性乳腺癌的发生发展过程受多种因素影响,较高的肿瘤分级、HER2阳性状态、高水平的Ki-67表达均与更具侵袭性的乳腺癌和较差的生存率相关。因此,本课题主要探究超声造影TIC定量参数与乳腺癌HER-2、Ki-67表达状态的关系,以期为该疾病的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年12月唐山中心医院收治的150例乳腺癌患者及90例乳腺良性结节患者的临床资料,分别纳入乳腺癌组和乳腺良性结节组。乳腺癌组患者年龄26~78岁,平均年龄为(58.66±10.05)岁,产次0~3次,平均(1.57±0.27)次。乳腺良性结节组年龄22~75岁,平均年龄为(57.28±9.24)岁,产次0~3次,平均(1.49±0.22)次,两组均为女性,组间一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理会批准。

纳入标准:①经手术及病理结果证实为乳腺癌^[9]或者乳腺良性结节^[10]者;②所有患者均行CEUS影像学检查,均为单发病灶;③对本研究知情,且本人及家属对参加研究无异议并提前签署相关同意书。排除标准:①合并心脏、肾脏或其他重要脏器严重功能障碍者;②合并精神障碍者;③其他

乳腺疾病患者;④妊娠期或哺乳期患者;⑤对造影剂过敏的患者;⑥因生理或心理因素不能配合临床检查者。

1.2 方法

采用飞利浦iU22 ELITE彩色超声诊断系统(美国PHILIPS公司),线阵探头频率5~12 MHz。以微泡超声造影剂SonoVue冻干粉(意大利BRACCO公司)为造影剂。患者取平卧位,高频超声以乳头为中心,进行横断面、斜断面、纵断面扫描。选择多普勒血流显像模式评价病灶血流情况,选择CEUS模式,探头轻放于皮肤表面并固定,调整焦点,保持与病灶深度一致。经肘静脉推注2.4 mL造影剂,然后冲洗导管,观察时间设定为180 s以上,同时启动计时器和图像存储功能,观察肿瘤微循环灌注3 min,将图像保存于超声仪中。

1.3 观察指标

1.3.1 超声造影时间-强度曲线(Time-Intensity Curve, TIC)定量参数测定

常规超声观察乳腺病灶部位、回声、大小及病灶内血流分布的彩色多普勒血流显像等,选择病灶内血流最丰富的切面,切换至CEUS模式,定量参数来自使用QLAB软件获取的TIC,包括上升支斜率(slope of ascending branch, K)、曲线下面积(area under curve, AUC)、达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(Peak intensity, PI)。乳腺癌不同区域定义如下:中央区:病灶中心直径0.5 cm的区域,若病灶较小,可适当缩小取样框;边缘区:以病灶增强范围的边界为外部区域^[11]。所有超声图像均由5年以上资深超声技师进行分析。

1.3.2 癌组织指标HER-2、Ki-67水平测定

所有患者均接受了病变手术切除,并对手术样本进行了HER-2、Ki-67免疫组织化学分析。通过免疫组织化学染色确定HER-2、Ki-67表达水平,操作如下:制作4 μm石蜡切片,浸泡于二甲苯进行脱蜡,切片脱蜡后使用3%过氧化氢溶液浸泡10 min,孵育10 min后蒸馏水冲洗3次,加入兔抗人Her-2抗体、Ki-67抗体,4℃冷藏过夜,磷酸盐缓冲液冲洗;加入山羊抗兔二抗,孵育30 min后冲洗,滴加二氨基联苯胺显色,苏木素复染细胞核,染色后显微镜观察。所有免疫组织化学分析均由两名病理学家进行。HER-2判定:>10%浸润性癌细胞的细胞膜出现染色为阳性;Ki-67判定:细胞核棕

黄色染色 $\geq 14\%$ 为阳性^[12]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行*t*检验。构建受试者工作特征曲线(ROC),分析TIC定量参数与癌组织HER-2、Ki-67表达水平对乳腺癌患者临床分期的诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组和乳腺良性结节组TIC参数比较

入院时,乳腺癌组患者PI、K、AUC高于乳腺良性结节组,TTP低于乳腺良性结节组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 乳腺癌组和乳腺良性结节组TIC参数比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	PI(dB)	TTP(s)	K(°)	AUC(dB·s)
乳腺癌组	150	23.57±3.26	16.25±1.34	9.72±1.10	575.20±76.52
乳腺良性结节组	90	15.85±2.29	20.75±2.62	4.22±0.83	342.67±66.95
<i>t</i> 值		19.727	17.567	40.941	23.861
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 乳腺癌HER-2阳性及阴性患者TIC定量参数比较

入院时,HER-2阳性组患者PI、K、AUC高于HER-2阴性组,TTP低于HER-2阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 乳腺癌HER-2阳性及阴性患者TIC定量参数比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	PI(dB)	TTP(s)	K(°)	AUC(dB·s)
HER-2阳性组	104	25.32±3.29	15.05±0.99	10.82±1.17	629.25±81.22
HER-2阴性组	46	19.61±2.27	18.96±1.73	7.23±0.86	453.00±70.94
<i>t</i> 值		10.690	17.500	18.683	12.794
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 TIC定量参数对乳腺癌组织HER-2表达的评估效能

ROC曲线结果表明,TIC定量参数联合对于乳腺癌HER-2阳性患者的评估敏感度为0.77,特异度为0.98,AUC为0.923。见表3、图1。

表3 TIC定量参数对乳腺癌组织HER-2表达的ROC曲线参数

指标	截断值	敏感度	特异度	AUC	95% CI
PI	25.89 dB	0.49	0.89	0.723	0.643~0.804
TTP	18.35 s	0.37	0.37	0.380	0.283~0.476
K	10.08°	0.47	0.99	0.746	0.669~0.824
AUC	557.95 dB·s	0.75	0.85	0.872	0.816~0.928
联合		0.77	0.98	0.923	0.890~0.967

2.4 乳腺癌Ki-67阳性及阴性患者TIC定量参数比较

入院时,Ki-67阳性组PI、TTP、AUC高于Ki-67阴性组,差异有统计学意义($P>0.05$),组间K值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

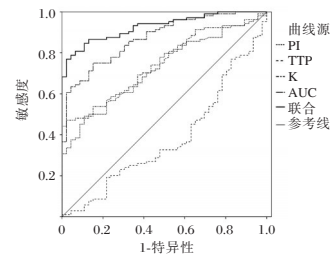


图1 TIC定量参数对乳腺癌组织HER-2表达的ROC曲线图像

表4 乳腺癌Ki-67阳性及阴性患者TIC定量参数比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	PI(dB)	TTP(s)	K(°)	AUC(dB·s)
Ki-67阳性组	79	24.95±3.15	17.96±1.29	9.85±0.86	616.94±85.72
Ki-67阴性组	71	22.03±2.85	14.35±1.15	9.58±1.12	528.76±77.61
<i>t</i> 值		5.929	18.009	1.665	6.577
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.098	<0.001

2.5 TIC定量参数对乳腺癌组织Ki-67表达的评估效能

ROC曲线结果表明,TIC定量参数联合对于乳腺癌Ki-67阳性患者的评估敏感度为0.71,特异度为0.85,AUC为0.825。见表5、图2。

表5 TIC定量参数对乳腺癌组织Ki-67表达的ROC曲线参数

指标	截断值	敏感度	特异度	AUC	95% CI
PI	27.52 dB	0.39	0.89	0.671	0.586~0.757
TTP	17.38 s	0.58	0.79	0.713	0.631~0.795
AUC	575.65 dB·s	0.65	0.68	0.687	0.602~0.772
联合		0.71	0.85	0.825	0.760~0.890

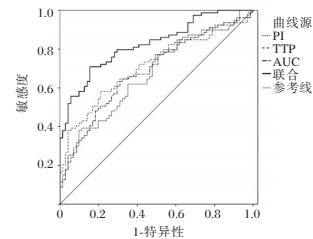


图2 TIC定量参数对乳腺癌组织Ki-67表达的ROC曲线图像

3 讨论

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤^[13],尽管目前早期诊断和治疗水平大大提高,死亡率有所下降,但其高发性仍然是全球公共卫生问题^[14]。乳腺癌的增殖和转移依赖于新生血管的形成^[15]。本研究分析显示,TTP和AUC等TIC参数在肿瘤边缘、浸润区和乳腺良性结节之间表现出显著差异。分析原因,TTP是从零强度到峰值的时间,高灌注实性病变更通常显示较短的TTP和较高的AUC,尤其是在肿瘤新生血管形成区域。乳腺癌的TIC曲线具有快速、高灌注的特征,定量CEUS参数与周围正常乳腺组织有明显差异,可能是由于病灶的微血管密度与周围正常腺体组织的差异所致,而正常乳腺组织中新生血管很少。因此CEUS能从多个层面、多个方向评估病灶的形态、生长方向、内部结构及边缘,

确定乳腺癌肿块内血管的位置、密度、血流速度、血流量等血流动力学参数。

本研究通过 ROC 曲线分析发现, TIC 定量参数与癌组织 HER-2 表达水平密切相关, HER-2 阳性患者 PI、K、AUC 高于 HER-2 阴性患者, TTP 低于 HER-2 阴性患者。既往研究也发现, Her-2 表达阳性者 K、PI、AUC 均高于阴性者, TTP 低于阴性者^[16]。分析原因,一方面, HER-2 阳性患者恶性程度高, 侵袭性强, 生长迅速, 肿瘤内部组织易发生坏死。CEUS 易发现真正的坏死区域, TIC 参数可以反映出肉眼难以分辨的肿瘤内部差异。另一方面, HER-2 基因还可以促进血管内皮生长因子的表达, 导致血管生成和血管通透性增加, 肿瘤内出现明显的高灌注情况^[17]。PI 反映曲线最高点的强度, AUC 反映对比剂到达后至 3 min 内的总灌注强度。本研究中, HER-2 阳性患者 PI 和 AUC 水平较高, HER-2 阳性患者肿瘤血管分布丰富, 导致 PI、AUC 等灌注参数升高。TTP 是指造影剂注射到感兴趣区域达到最大强度的时间, HER-2 阳性患者 TTP 较低, 这可能是因为肿瘤血管壁薄且不完整, 导致内皮动静脉瘘的形成。加之血管内皮生长因子导致血管通透性增加, 使造影剂能够快速进入肿瘤, 因此 HER-2 阳性患者的 TTP 在 TIC 曲线上明显较短。

本研究发现, Ki-67 阳性组 PI、TTP、AUC 高于 Ki-67 阴性组。分析原因, 核蛋白 Ki-67 在细胞分裂过程中表达, 指示细胞分裂的百分比。较高的 Ki-67 指数意味着肿瘤细胞增殖活跃, 提示细胞分裂速度更快, 通常与更具侵袭性的肿瘤行为有关。Ki-67 阳性患者的 PI、TTP、AUC 较高, 高增殖活性肿瘤产生的血管生成因子可能对周围组织产生显著影响, 从而刺激局部血管生成, 从而引起病灶周围强化, 因此 Ki-67 高表达的肿瘤往往具有更高的微血管密度。

综上所述, TIC 定量参数与癌组织 HER-2、Ki-67 表达水平具有一定的关联性, 可作为判断乳腺癌临床靶向治疗的参考指标。

参考文献

- [1] 丁小云, 曹迪, 马小霞, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合特瑞普利单抗对三阴性乳腺癌小鼠的免疫治疗效果[J]. 中国临床研究, 2024, 37(3):348-353.
- [2] Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(6):524-541.
- [3] 田捷, 杨芝华, 刘琴, 等. MRI 动态增强与 DWI 扫描结合在乳腺癌诊断及新辅助化疗疗效评估中的应用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22(4):86-88.
- [4] 夏先丽. 乳腺癌手术前后血清血管细胞间黏附分子-1、微小 RNA-342-3p 水平变化[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(7):1460.
- [5] Şirli R, Sporea I, Popescu A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the assessment of focal nodular hyperplasia - results of a multicentre study[J]. Med Ultrason, 2021, 23(2):140-146.
- [6] Guo J, Wang BH, He M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for early prediction of response of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12(1):1026647.
- [7] Ramtohol T, Djerroudi L, Lissavald E, et al. Multiparametric MRI and Radiomics for the Prediction of HER2-Zero, -Low, and -Positive Breast Cancers[J]. Radiology, 2023, 308(2):e222646.
- [8] 黄静, 马彦云, 武静, 等. 基于 MRI 瘤内联合最佳瘤周影像组学评估乳腺癌 Ki-67 表达状态的研究[J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(8):1317-1324.
- [9] 卢雯平, 王笑民, 马飞. 乳腺癌中西医结合诊疗指南[J]. 北京中医药, 2024, 43(1):7-16.
- [10] 赵玉沛, 陈孝平. 外科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:330-337.
- [11] 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.
- [12] 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(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29, 238(8):609-680.
- [13] 段帅, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 王海燕, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素[J]. 中国临床研究, 2024, 37(3):354-358.
- [14] 刘逸群, 刘玉洁, 张梦红, 等. 超声弹性成像联合癌胚抗原 CEA、CA153 和 CA125 对乳腺癌患者的早期诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(8):928-930.
- [15] 吕微, 王佳丽, 刘天旭, 等. 卵巢癌中血管生成相关免疫基因预后模型的构建和肿瘤微环境分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(8):803-814.
- [16] 贾蓉, 梁勇, 张扬, 等. 超声造影参数与乳腺癌病理分级及组织血管内皮生长因子、人表皮生长因子受体-2 表达水平的关系[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(10):1426-1430.
- [17] 王青, 杨觅, 陈敏敏, 等. 人表皮生长因子 2、血管内皮生长因子和生长抑素受体在中老年进展期胃癌组织中的表达及意义[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(3):299-303.
- [9] Singh TS, Palak B, Ramica BS. Biomarkers of liver diseases [J]. Molecular biology reports, 2023, 50(9):7815-7823.
- [10] 吴玲红, 周敏, 卢瑶, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及其变化值对肝细胞癌介入术后急性肝功能恶化风险的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(6):713-718.
- [11] 李艳秋, 刘培明, 范德胜. 术前血清 r-GT、ALP 水平与晚期肝癌患者经导管肝动脉化疗栓塞术疗效的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(7):898-901+913.
- [12] 朱彤, 曾广红, 周杰. 免疫检查点抑制剂在神经胶质瘤治疗中的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(5):87-91.
- [13] 陈长志, 齐亚鹏, 刘亮, 等. 肝细胞癌伴门静脉癌栓患者手术切除预后评分系统的建立与应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(4):257-261.
- [14] 白璐璐, 牛瑛, 王娇. 饮食干预联合腹部热敷对肝癌 TACE 患者术后恶心、呕吐的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(12):127-130.
- [15] Park H, Jung JH, Jung MK, et al. Effects of transarterial chemoembolization on regulatory T cell and its subpopulations in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Jnt, 2020, 14(2):249-258.

(上接第 1057 页)

妊娠晚期羊水过少与孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 的相关性

于进* 闫丹 叶琪 魏占超 刘亚非

[摘要] 目的 分析妊娠晚期羊水过少与孕妇血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys-C)、 β -人绒毛膜促性腺激素/胎盘生长因子(β -HCG/PIGF)的相关性。方法 回顾性研究 118 例由北京市通州区妇幼保健院接诊的妊娠晚期羊水过少孕妇为研究组,另取 53 例妊娠晚期羊水正常孕妇为对照组,比较两组妊娠晚期羊水量、血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF、胎儿异常情况,并采用皮尔逊(Pearson)相关性分析妊娠晚期羊水过少与孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 的相关性。结果 研究组羊水最大深度、羊水指数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组胎儿泌尿异常、生长受限比例多于对照组,研究组胎儿脐动脉收缩压与舒张压的比值(S/D)高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组脐带过度扭、宫内窘迫情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关性分析显示,羊水最大深度、羊水指数与孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 孕妇在妊娠晚期出现血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 升高,发生羊水过少的风险更大。

[关键词] 妊娠晚期;低羊水量;同型半胱氨酸;胱抑素 C; β -人绒毛膜促性腺激素/胎盘生长因子

Correlation between oligohydramnios and serum Hcy, Cys-C, β -HCG/PIGF in late pregnancy

YU Jin*, YAN Dan, YE Qi, WEI Zhanchao, LIU Yafei

(Department of Obstetrics, Tongzhou Maternal and Child Health Care Hospital of Beijing, Beijing, China, 101101)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between oligohydramnios and serum homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys-C), β -human chorionic gonadotropin/placental growth factor (β -HCG/PIGF) in late pregnancy. **Methods** A retrospective study of 118 pregnant women with oligohydramnios in the third trimester of pregnancy admitted to Tongzhou Maternal and Child Health Care Hospital of Beijing were selected as the study group, and 53 pregnant women with normal amniotic fluid in the third trimester of pregnancy were selected as the control group. The amniotic fluid volume, serum Hcy, Cys-C, β -HCG/PIGF, and fetal abnormalities were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between oligohydramnios and serum Hcy, Cys-C, β -HCG/PIGF. **Results** The maximum depth of amniotic fluid and amniotic fluid index in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum Hcy, Cys-C and β -HCG/PIGF in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The proportion of fetal urinary abnormalities and growth restriction in the study group was higher than that in the control group, and the ratio of fetal umbilical artery systolic blood pressure to diastolic blood pressure (S/D) in the study group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in excessive torsion of umbilical cord and intrauterine distress between the two groups ($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that the maximum depth of amniotic fluid and amniotic fluid index were negatively correlated with serum Hcy, Cys-C and β -HCG/PIGF, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum Hcy, Cys-C and β -HCG/PIGF in the third trimester of pregnancy is associated with a greater risk of oligohydramnios.

[KEY WORDS] Late pregnancy; Decreased amniotic fluid; Homocysteine; Cystatin C; β -human chorionic gonadotropin/Placental growth factor

基金项目:中国疾病预防控制中心妇幼保健中心“母婴营养与健康研究项目”(2021FY017)

作者单位:北京市通州区妇幼保健院产科,北京 101101

*通信作者:于进, E-mail: yujindewangyiyx@163.com

羊水量是评估胎儿健康的重要参数,其含量动态变化,会随着孕期延长而增加,直到32周,羊水量开始保持稳定,直到胎儿足月^[1]。研究表明^[2],羊水过少与不良妊娠结局风险增加有关,通常可认为是引产的指征。羊水过少是常见的羊水疾病之一,其特征是羊水减少或羊水量少于胎龄预期,本质上是母体和胎儿之间的动态平衡被打破的结果。若得不到及时的诊治,影响母体血液循环,会导致宫内生长受限、胎儿窘迫、分娩窒息、胎膜早破等的母体或胎儿不良结局。直接测量羊水量是判断羊水异常的金标准,但有操作时机限制,因此仍需探究能尽早识别出妊娠晚期会出现羊水过少的孕妇,并及时给予水分摄入、静脉补液等措施以减少不良结局发生。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)在分解代谢过程中可生成大量活性氧物质,并引发剧烈的氧化应激反应,导致胎盘内血管内皮细胞发生损伤性病理改变,影响胎盘功能^[3]。胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)与肾功能存在关联性,可自由通过肾小球,在近端小管处被重吸收降解,可反映胎儿泌尿系统是否畸形^[4-5]。 β -人绒毛膜促性腺激素(β -Human Chorionic Gonadotrophin, β -HCG)可反映子宫动脉血管阻力大小,辅助判断血液灌溉是否足以维持胎儿正常发育^[6]。胎盘生长因子(Placental Growth Factor, PIGF)可诱导血管内皮细胞形成,调控胎盘细胞分化和增殖,有助于维持胎盘正常功能^[7]。本文旨在系统阐述孕妇血清Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF与羊水量过少之间的相关性,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性研究118例由北京市通州区妇幼保健院接诊的妊娠晚期羊水过少孕妇为研究组,另取53例妊娠晚期羊水正常孕妇为对照组。研究组年龄平均(30.47±2.51)岁,初产妇:经产妇=57:61,孕次平均(1.21±0.59)次,合并妊娠期糖尿病28例,子痫7例,妊娠期高血压33例;对照组孕妇年龄平均(31.66±2.42)岁,初产妇:经产妇=23:30,孕次平均(1.30±0.44)次,合并妊娠期糖尿病9例,子痫2例,妊娠期高血压11例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过北京市通州区妇幼保健院医学伦理委员会审核。

纳入标准:①超声测量结果与《妇产科学》^[8]中的诊断标准一致,即羊水指数 <5 cm;②孕周 >28 周;③均经影像学检查明确;④均为单胎妊娠。排除标准:①有不良妊娠史;②孕前或孕期服用过特殊药物;③既往早产史;④孕前存在子宫畸形等子宫疾病。

1.2 方法

1.2.1 羊水量及胎儿异常情况检测

使用GE Voluson E10彩色多普勒超声诊断仪,选择产科检查,孕妇排空膀胱,取仰卧位在检查台上,使用腹部探头,涂抹耦合剂,探头频率为2~6 MHz,调整角度确保彩超图像清晰,以母体脐部为中心,划分左上、左下、右上、右下4个象限,分别测量最大羊水池垂直深度即为最大深度,每

个象限的最大羊水池垂直深度相加即为羊水指数;通过二维超声检查胎儿泌尿系统部位是否存在异常,通过双顶径、头围、股骨长等参数评估是否生长受限,使用彩色多普勒功能观察血流参数测量脐动脉收缩压与舒张压的比值(Umbilical Artery Systolic/Diastolic Ratio, S/D)、评估是否存在脐带扭转过度,结合科曼胎心监护仪(深圳市科曼医疗设备有限公司)观察胎儿胎动、胎心率等参数评估是否存在宫内窘迫。

1.2.2 孕妇血清Hcy、Cys-C、 β -HCG、PIGF检测

抽取两组空腹外周静脉血5 mL,静置2 h,离心机设置预冷4℃,转速3 000 rpm,离心半径10 cm,离心5 min,在迈瑞M 100全自动生化免疫流水线上使用化学发光法(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测Hcy(试剂盒货号105-008813-00,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)、 β -HCG(试剂盒货号105-017087-00,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)、Cys-C(试剂盒货号105-004685-00,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),在全自动化学发光免疫分析仪(PerkinElmer公司)上使用磁微粒化学发光法测定PIGF(试剂盒货号SY428,苏州新波生物技术有限公司)。

1.3 统计学分析

运用SPSS 21.00软件进行数据分析,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;羊水最大深度、羊水指数与孕妇血清Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF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 两组妊娠晚期羊水量比较

研究组羊水最大深度、羊水指数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组妊娠晚期羊水量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	最大深度(cm)	羊水指数(cm)
研究组	118	1.06±0.28	3.58±0.72
对照组	53	4.29±0.67	14.45±2.13
t 值		44.533	49.624
P 值		<0.001	<0.001

2.2 两组血清Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF比较

研究组血清Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF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Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy(μ mol/L)	Cys-C(mg/L)	β -HCG/PIGF(%)
研究组	118	8.36±1.15	1.17±0.39	25.52±6.91
对照组	53	5.47±1.03	0.72±0.14	13.76±3.23
t 值		15.683	6.344	11.810
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组胎儿异常情况比较

研究组胎儿泌尿异常、生长受限比例多于对照组,研究组胎儿脐动脉收缩压与舒张压的比值(S/D)值高于对照组,

差异有统计学意义($P<0.05$);两组脐带过度扭、宫内窘迫情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组胎儿异常情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	泌尿异常	生长受限	脐带过度扭转	脐动脉S/D(分)	宫内窘迫
研究组	118	89(75.42)	63(53.39)	15(12.71)	3.59±0.74	30(25.42)
对照组	53	11(20.75)	5(9.43)	3(5.66)	2.08±0.43	14(26.42)
t/χ^2 值		45.017	31.523	1.931	13.830	0.019
P 值		<0.001	<0.001	0.165	<0.001	0.891

2.4 羊水最大深度、羊水指数与孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 的相关性

Pearson 相关性分析显示,羊水最大深度、羊水指数与孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 羊水最大深度、羊水指数与孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 的相关性

项目	羊水最大深度		羊水指数	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Hcy	-0.736	<0.001	-0.746	<0.001
Cys-C	-0.517	<0.001	-0.523	<0.001
β -HCG/PIGF	-0.637	<0.001	-0.657	<0.001

3 讨论

在正常情况下羊水充满羊膜腔,不仅可维持子宫内恒温恒压环境,防止温度或压力变化挤压对胎儿生长发育产生影响,还能够为胎儿提供一个良好的缓冲、相对无菌的生长环境,对胎儿的健康起着至关重要的作用^[9]。足月妊娠孕妇中约有1~5%会出现羊水过少,约有12%的妊娠期过长孕妇会出现羊水过少^[10]。妊娠晚期羊水过少既影响胎儿生长发育,也会加剧母体本身分娩难度与风险。

本研究结果显示,妊娠晚期出现羊水量过少、羊水指数偏低的孕妇的血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 会更高。提示在妊娠晚期可对孕妇进行 Hcy、Cys-C、 β -HCG、PIGF 相关管理和干预,以避免羊水过少。羊水最大深度和羊水指数是评估胎盘功能障碍、胎儿健康和围产期结局的重要指标,Hcy 是蛋氨酸等含硫氨基酸的代谢产物,具有较强的氧化特性,可通过多种途径对胎盘内皮细胞产生一定的细胞毒性^[11-12]。Hcy 含有反应性巯基,在同时含有氧和铁离子的血管内皮细胞里,可发生快速氧化反应,产生有效的活性氧,并通过激活还原型辅酶 II (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphat, NADPH)氧化酶的过表达,增强其活性来增加胎盘内皮细胞内 ROS 的浓度,而 ROS 会持续攻击胎盘细胞或内皮细胞的线粒体,产生连锁反应,形成 ROS 生成恶性循环,最终使小动脉抗氧化系统失效,进一步降低血管内皮细胞自我修复内力,此外 Hcy 的反应性产物同型半胱氨酸硫内酯,与蛋白质中赖氨酸残基的 ϵ -氨基共价结合,导致血管内皮细胞膜蛋白等蛋白质结构和功能发生变化,诱导其发生凋亡,导致内皮功能紊乱,胎盘血管阻力增加,损伤胎盘功能,减少物质输

送,从而减少母体血浆的渗出,进而导致羊水的生成材料不足^[13]。Cys-C 是一种反映妊娠晚期母体肾小球滤过率的碱性非糖化蛋白质,可间接导致胎儿生长受限,影响其泌尿系统发育^[14]。妊娠晚期母体血清中的 Cys-C 仅可被肾脏降解,高水平 Cys-C 提示母体存在肾功能障碍,肾小球滤过率相较正常妊娠晚期孕妇会更低,肌酐和尿素氮、尿素等代谢废物在血液中积聚,引起血管收缩和血栓形成,减少胎盘血流,胎儿血液重新分配,肾脏血流减少,导致肾脏发育不良,胎儿泌尿量减少,从而引起羊水过少^[15-16]。 β -HCG 是滋养层细胞分泌的糖蛋白类激素,PIGF 是一种由胎盘产生的多效性血管生成生长因子,妊娠晚期胎盘出现氧气减少迹象时,滋养层细胞过度增生,诱发子宫肌层血管交通异常,并合成大量 β -HCG,导致 β -HCG 和 PIGF 平衡发生改变,血管滋养层细胞无法完成对子宫螺旋小动脉的正常浸润,螺旋动脉重塑进程缓慢,而血清中高含量的 Hcy 还可通过干扰一氧化氮的生成,抑制 PIGF 的表达,导致胎盘血管舒张作用减弱,导致母体内皮损伤和胎盘功能障碍,子宫-胎盘血流灌注降低,影响相关酶和激素的活性,胎盘中糖酵解和糖异生途径出现异常,导致葡萄糖的利用率下降,进一步削弱羊水的生成能力^[17-18]。

综上所述,孕妇在妊娠晚期出现血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 升高,发生羊水过少的风险更大。在妊娠晚期,可通过监测孕妇血清 Hcy、Cys-C、 β -HCG/PIGF 等指标的变化,个性化制定包含抗氧化、肾功能保护、血管调节等干预方案,以预防胎盘功能障碍导致的羊水过少。

参考文献

- [1] Leytes S, Kovo M, Weiner E, et al. Isolated oligohydramnios in previous pregnancy is a risk factor for a placental related disorder in subsequent delivery [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 912.
- [2] 李钦, 王雪燕, 向川蓉, 等. 早期足月和完全足月妊娠羊水偏少引产的临床研究 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(4): 288-290.
- [3] 董浩岩, 张佳炜, 王维俊, 等. 孕早期血清同型半胱氨酸、25-羟维生素 D 联合子宫动脉血流参数对子痫前期的预测价值 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(10): 1390-1395.
- [4] 韦懿, 徐梅. 胱抑素 C 和中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对妊娠期高血压患者急性肾功能损伤早诊价值 [J]. 华南预防医学, 2020, 46(3): 235-238.
- [5] 许肖娜, 吴怡, 夏缘青, 等. 母血同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平变化对子代先天性心脏病发病的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(11): 845-847.
- [6] 李琦, 汪俊, 梅春秀. 子宫内血流参数联合 β -hCG 和 VEGF 在早期异位妊娠诊断中的应用 [J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(4): 912-916.
- [7] 刘鹏, 宋颖颖, 孙艺. 血浆 miR-17-5p、NfL 及 PIGF 在子痫前期中的表达及与围生结局的关系 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(1): 44-46.
- [8] 沈铿, 马丁. 妇产科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 246-247.

ALP、GGT及血尿酸水平与老年骨质疏松性骨折风险的相关性研究

陈宗胜* 张横滔 储梦蕾 陆华

[摘要] **目的** 探讨碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)及血尿酸(UA)水平与老年骨质疏松性骨折风险的相关性研究。**方法** 选取2021年6月至2023年6月铜陵市人民医院康复科收治的老年骨质疏松症患者103例为研究对象,根据随访1年间是否发生骨折分为骨折组($n=17$)和无骨折组($n=86$)。比较两组ALP、GGT、UA水平,收集两组临床资料,多因素分析老年骨质疏松性骨折患者的影响因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析ALP、GGT、UA对老年骨质疏松性骨折患者的预测价值。**结果** 骨折组ALP、GGT水平高于无骨折组,UA水平低于无骨折组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全髌骨密度、UA是老年骨质疏松性骨折患者的保护因素,年龄、病程、既往脆性骨折史、糖皮质激素服用、ALP、GGT是老年骨质疏松性骨折患者的危险因素($P<0.05$)。ALP、GGT、UA联合检测预测老年骨质疏松性骨折患者的曲线下面积、敏感度、特异度为0.957、0.941、0.849,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** ALP、GGT、UA在老年骨质疏松性骨折患者中具有良好的预测价值。

[关键词] 碱性磷酸酶; γ -谷氨酰转移酶; 尿酸; 老年骨质疏松症; 骨折

Relationship between ALP, GGT and blood uric acid levels and the risk of osteoporotic fracture in elderly patients

CHEN Zongsheng*, ZHANG Hengtao, CHU Menglei, LU Hua

(Department of Rehabilitation, Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui, China, 244000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT) and blood uric acid (UA) levels and the risk of osteoporotic fracture in the elderly. **Methods** A total of 103 elderly patients with osteoporosis admitted to Tongling People's Hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the study subjects, and were divided into fracture group ($n=17$) and non-fracture group ($n=86$) according to whether fracture occurred during 1-year follow-up. The levels of ALP, GGT and UA were compared between the two groups, and clinical data of the two groups were collected. The influencing factors of elderly patients with osteoporotic fractures were analyzed by multiple factors, and the predictive value of ALP, GGT and UA in elderly patients with osteoporotic fractures was analyzed by drawing receiver operating characteristic curve (ROC) curve. **Results** The levels of ALP and GGT in fracture group were higher than those in non-fracture group, and the levels of UA were lower than those in non-fracture group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that lumbar vertebra bone mineral density, femoral neck bone mineral density, hip bone mineral density and UA were protective factors for elderly patients with osteoporotic fractures, while age, disease course, previous history of fragility fracture, glucocorticoid use, ALP and GGT were risk factors for elderly patients with osteoporotic fractures ($P<0.05$). The area under the curve, sensitivity and specificity of the combined detection of ALP, GGT and UA in predicting elderly patients with osteoporotic fractures were 0.957, 0.941 and 0.849, respectively, which were superior to the single detection ($P<0.05$). **Conclusion** ALP, GGT and UA have good predictive value in elderly patients with osteoporotic fracture.

[KEY WORDS] Alkaline phosphatase; Gamma-glutamyltransferase; Uric acid; Senile osteoporosis; Fracture

基金项目:安徽省卫生计生委科研计划项目(2016QK004)

作者单位:铜陵市人民医院康复科,安徽,铜陵244000

*通信作者:陈宗胜, E-mail:15805626996@163.com

骨质疏松症是骨科领域常见的全身性疾病,主要表现为骨组织微结构损害和骨量减少,进而导致骨折发生风险增加,尤其是脊柱、股骨近端、髌部、桡骨远端等部位更容易受损^[1-2]。老年骨质疏松性骨折是由于骨强度减弱、骨脆性升高,而在低能量损伤或日常活动中即可发生的骨折,是老年骨质疏松症患者的主要并发症之一,老年人由于代谢能力下降和器官功能显著衰退,骨折后恢复缓慢,导致骨质疏松性骨折患者的致死率和致残率较高,严重影响生活质量^[3-4]。因此,寻找有效的预测指标以早期识别和预防老年骨质疏松性骨折的发生具有重要的临床意义。碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)是一种广泛分布于人体肝脏、骨骼等多种组织的酶,主要负责磷酸盐代谢过程,并且与骨骼的形成及重塑密切相关,其水平变化可以提示骨转换速度^[5]。γ-谷氨酰转移酶(Gamma-glutamyl transferase, GGT)是肝脏系统疾病的重要生物标志物之一,与机体氧化应激和炎症反应密切相关,能够通过影响骨代谢间接影响骨折发生风险^[6]。尿酸(Uric acid, UA)是人体中嘌呤代谢的最后产物,与多种代谢性疾病有关,同时作为一种抗氧化剂,可以通过清除自由基等机制对骨代谢起到保护作用^[7]。本研究旨在探讨ALP、GGT及UA水平与老年骨质疏松性骨折风险的相关性,通过分析这些生化指标在骨质疏松性骨折患者中的变化,进一步明确其在骨折风险评估中的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年6月至2023年6月铜陵市人民医院康复科收治的老年骨质疏松症患者103例为研究对象,根据随访期间是否发生骨折分为骨折组($n=17$)和无骨折组($n=86$)。纳入标准:①符合《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》^[8]中老年骨质疏松症的诊断标准,符合《骨质疏松性骨折诊疗指南》中老年骨质疏松性骨折的诊断标准^[9];②年龄 ≥ 60 岁;③临床资料、随访资料完整;④无精神疾病,沟通能力、认知功能正常;⑤患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并肝、肾等重要器官严重器质性病变;②合并凝血功能障碍、严重感染性疾病;③合并严重心脑血管疾病,恶性肿瘤;④合并甲状腺功能亢进等影响骨代谢疾病;⑤合并关节手术史,其他严重骨关节疾病。本研究经铜陵市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查询铜陵市人民医院康复科电子病历系统收集老年骨质疏松症患者性别、年龄、体质指数(Body mass index, BMI)、病程、饮酒史、吸烟史、既往脆性骨折史、髌部骨折家族史、高血压、糖尿病、冠心病、血钙、血磷、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、髌部骨密度、近3个月药物服用情况(抗骨质疏松药、糖皮质激素)等临床资料。

1.2.2 实验室检测

入院次日采集患者晨间空腹非抗凝静脉血3 mL,待血

液完全凝固后,以3 500 r/min的转速离心10 min,离心半径为8 cm,分离血清。通过酶联免疫吸附实验检测ALP水平(试剂盒:武汉吉立德生物科技有限公司),所有操作均严格按照试剂盒说明书进行;采用全自动生化分析仪(珠海高端特医疗科技有限公司,型号:BLA-300)检测血清GGT、UA水平。

1.2.3 随访

采用门诊周期性复查与专属随访电话相结合的方式跟踪随访,患者需每3个月接受一次门诊复查,若未能按时到诊,医护人员将通过专门的随访电话与患者或其家属取得联系,若患者连续两次及以上未按时复查且未接听随访电话,则被认定为失访。整个随访过程持续了1年,最终截止于2024年6月,失访病例为0。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,执行 t 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,执行 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析影响老年骨质疏松性骨折患者的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析ALP、GGT、UA对老年骨质疏松性骨折患者的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清ALP、GGT、UA水平比较

骨折组血清ALP、GGT水平显著高于无骨折组,UA水平显著低于无骨折组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表1。

表1 两组血清ALP、GGT、UA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALP(U/L)	GGT(U/L)	UA($\mu\text{mol/L}$)
骨折组	17	168.62 \pm 37.65	52.98 \pm 16.26	221.56 \pm 38.19
无骨折组	86	126.84 \pm 33.37	33.16 \pm 12.94	282.36 \pm 45.40
t 值		4.618	5.523	5.167
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组临床资料比较

两组基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),骨折组年龄、病程、既往脆性骨折史比例、糖皮质激素服用比例均显著高于无骨折组,腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全髌骨密度均显著低于无骨折组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影响老年骨质疏松性骨折患者的多因素分析

Logistic回归结果显示,腰椎骨密度、股骨颈骨密度、全髌骨密度、UA是老年骨质疏松性骨折患者的保护因素,年龄、病程、既往脆性骨折史、糖皮质激素服用、ALP、GGT是老年骨质疏松性骨折患者的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清ALP、GGT、UA对老年骨质疏松性骨折患者的预测价值

ROC曲线显示,ALP、GGT、UA以及三者联合检测的曲线下面积分别为0.830、0.829、0.852以及0.957,优于单一检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

表2 两组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目		骨折组 (n=17)	无骨折组 (n=86)	t/ χ^2 值	P值
性别(例)	男	7(41.18)	39(45.35)	0.100	0.752
	女	10(58.82)	47(54.65)		
年龄(岁)		70.28±3.19	66.32±2.97	4.963	<0.001
BMI(m ² /kg)		22.61±1.46	22.34±1.25	0.791	0.431
病程(年)		6.27±1.28	5.39±1.34	2.492	0.014
饮酒史	有	2(11.76)	14(16.28)	0.011	0.918
	无	15(88.24)	72(83.72)		
吸烟史	有	3(17.65)	17(19.77)	0.018	0.894
	无	14(82.35)	69(80.23)		
既往脆性骨折史	有	7(41.18)	13(15.12)	4.608	0.032
	无	10(58.82)	73(84.88)		
髋部骨折家族史	有	2(11.76)	15(17.44)	0.048	0.827
	无	15(88.24)	71(82.56)		
高血压	有	4(23.53)	19(22.09)	0.036	0.850
	无	13(76.47)	67(77.91)		
糖尿病	有	5(29.41)	22(25.58)	0.001	0.979
	无	12(70.59)	64(74.42)		
冠心病	有	3(17.65)	13(15.12)	0.011	0.918
	无	14(82.35)	73(84.88)		
血钙(mmol/L)		2.11±0.71	2.26±0.67	0.835	0.406
血磷(mmol/L)		1.24±0.45	1.19±0.40	0.461	0.646
腰椎骨密度(g/cm ³)		0.64±0.12	0.71±0.10	2.550	0.012
股骨颈骨密度(g/cm ³)		0.51±0.09	0.58±0.11	2.463	0.016
全髋骨密度(g/cm ³)		0.61±0.08	0.68±0.12	2.301	0.023
抗骨质疏松药服用	有	14(82.35)	75(87.21)	0.022	0.883
	无	3(17.65)	11(12.79)		
糖皮质激素服用	有	9(52.94)	21(24.42)	4.298	0.038
	无	8(47.06)	65(75.58)		

3 讨论

骨质疏松性骨折是老年人常见的骨骼疾病之一,不仅会引发疼痛、驼背等,还可能增加肺炎、心脑血管疾病等的发生风险,甚至导致残疾或死亡^[10]。随着人口老龄化的加剧,骨

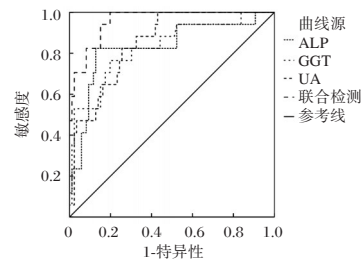


图1 ROC曲线图

质疏松性骨折发病率不断上升,已成为全球公共卫生领域的重要问题^[11]。

ALP是重要的骨生化标志物之一,主要来源于肝脏、成骨细胞,并广泛分布于机体各个脏器,在排除肝脏等脏器严重病变后,其水平变化可作为骨代谢活跃程度的参考指标^[12]。本研究结果显示,骨折组的ALP水平显著高于无骨折组,分析原因,ALP水平升高可以提示骨代谢活跃,骨吸收增加,进而增加骨折风险。ALP作为一种水解酶,通过分解磷酸酯,释放无机磷,增加体内磷含量,可以为羟基磷灰石的沉积提供磷酸,在骨折发生后,ALP水平会进一步升高,这是由于骨折后骨的修复过程会刺激成骨细胞,使其释放更多的ALP^[13]。因此ALP水平变化可以用于评估老年骨质疏松患者的骨折风险。GGT主要分布于肝脏,并广泛存在于体内多种细胞的细胞膜上,其主要功能是保护细胞膜免受氧化损伤,然而,当体内氧自由基过多引发细胞损伤时,GGT会大量释放进入血液,导致血清GGT水平显著上升,因此,GGT可作为评估机体氧化应激状态的指标^[14]。本研究结果显示,骨折组的GGT水平显著高于无骨折组。氧化应激是导致骨质疏松的重要因素之一,老年人由于抗氧化能力下降,体内自由基积累,可能导致骨细胞损伤和骨代谢失衡。在这种情况下,GGT水平的升高可能反映了机体氧化应激的增强,从而间接与骨质疏松性骨折的风险相关,可以作为评估老年骨

表3 影响老年骨质疏松性骨折患者的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	连续变量	0.917	0.359	6.525	2.502	1.238~5.056	0.011
病程	连续变量	0.739	0.354	4.358	2.094	1.046~4.191	0.037
既往脆性骨折史	是=1,否=0	0.865	0.360	5.773	2.375	1.173~4.810	0.016
糖皮质激素服用	是=1,否=0	0.853	0.362	5.552	2.347	1.154~4.771	0.018
腰椎骨密度	连续变量	-0.754	0.352	4.588	0.471	0.236~0.938	0.032
股骨颈骨密度	连续变量	-0.753	0.344	4.792	0.471	0.240~0.924	0.029
全髋骨密度	连续变量	-0.761	0.351	4.701	0.467	0.235~0.930	0.030
ALP	连续变量	0.871	0.372	5.482	2.389	1.152~4.954	0.019
GGT	连续变量	1.038	0.348	8.897	2.824	1.427~5.585	0.003
UA	连续变量	-0.942	0.356	7.002	0.390	0.194~0.783	0.008

表4 血清ALP、GGT、UA对老年骨质疏松性骨折患者的预测价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P值
ALP	157.64(U/L)	0.830	0.709~0.951	0.824	0.837	0.661	<0.001
GGT	42.60(U/L)	0.829	0.714~0.944	0.765	0.802	0.567	<0.001
UA	256.41(μ mol/L)	0.852	0.769~0.935	0.824	0.744	0.568	<0.001
联合检测		0.957	0.919~0.995	0.941	0.849	0.790	<0.001

质疏松性骨折风险的生物标志物。UA 是一种强抗氧化剂,通过螯合金属离子,可以有效清除超氧化物等活性氧物质,从而抑制氧化应激产物直接损伤细胞,还通过与氧自由基结合,能够抑制泛素蛋白连接酶、肌肉环指蛋白-1 对纤维蛋白的分解,此外,肌源性细胞因子通过旁分泌途径、内分泌途径可以调节机体骨代谢,间接促进成骨细胞分化和骨量增加^[15]。本研究结果显示,骨折组的 UA 水平显著低于无骨折组,分析原因 UA 不仅可以减少活性氧簇含量、丙二醛含量,降低破骨细胞活性,促进成骨细胞分化,进而减少骨吸收,并促进骨形成,还通过激活抗氧化酶的活性,能够减轻氧化应激损伤,维持骨代谢的平衡,进而对骨骼起到保护作用。因此,UA 水平变化可以反映老年骨质疏松性骨折发生风险。本研究通过对 ALP、GGT 及 UA 联合检测和单独检测所得的 ROC 曲线下面积进行比较,结果显示联合检测的曲线下面积显著高于单独检测,ALP、GGT 及 UA 联合检测可以相互取长补短,更全面地评估老年骨质疏松性骨折患者的病理情况和生理状态,更准确预测老年骨质疏松性骨折风险。

综上所述,老年骨质疏松性骨折患者血清 ALP、GGT 水平升高,UA 水平降低,三者联合检测对老年骨质疏松性骨折具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults[J]. *Med Clin North Am*, 2020,104(5):873-884.
- [2] Schini M, Johansson H, Harvey NC, et al. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2024,47(3):501-511.
- [3] Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, et al. The epidemiology of osteoporosis[J]. *Br Med Bull*, 2020,133(1):105-117.
- [4] 梁承伟,许乐洋,黄东辉,等.血清铁调素、铁蛋白表达与老年骨质疏松性骨折的相关性分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2021,36(6):586-589.
- [5] Ponzano M, Wiest MJ, Coleman A, et al. The use of alkaline phosphatase as a bone turnover marker after spinal cord injury: A scoping review of human and animal studies [J]. *J Spinal Cord Med*, 2023,46(2):167-180.
- [6] Kim KJ, Hong N, Yu MH, et al. Elevated gamma-glutamyl transpeptidase level is associated with an increased risk of hip fracture in postmenopausal women[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):13947.
- [7] Chung PT, Ma HC, Huang SY, et al. Association between Serum Uric Acid Levels and Bone Mineral Density in Taiwanese Elderly Population[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023,20(4):3448.
- [8] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会,马远征,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2018,12(6):484-509.
- [9] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组.骨质疏松性骨折诊疗指南[J]. *中华骨科杂志*, 2017,37(1):1-10.
- [10] 花蓉,王元红,韩善秀,等.老年类风湿关节炎骨质疏松患者骨折风险及相关影响因素分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024,16(11):2025-2029.
- [11] 程海霞,韩二环,张川,等.骨质疏松性骨折病例特征及术后预后影响因素研究[J]. *华南预防医学*, 2023,49(6):714-717+723.
- [12] 吴芷若,黄水金,霍亚南,等.骨质疏松症患者脆性骨折危险因素分析及骨折风险评估模型的建立[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2024,17(4):308-317.
- [13] Sato M, Saitoh I, Kiyokawa Y, et al. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase, a Possible Mediator of Cell Maturation: Towards a New Paradigm[J]. *Cells*, 2021,10(12):3338.
- [14] Brennan PN, Dillon JF, Tapper EB. Gamma-Glutamyl Transferase (γ -GT)-an old dog with new tricks? [J]. *Liver Int*, 2022,42(1):9-15.
- [15] 吴玉杯,刘建平,赵丽娟.尿酸与骨质疏松性骨折的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(6):808-812.
- [9] 侯红红,李俊果,刘秀志.滋阴化痰法治疗妊娠晚期羊水偏少临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2024,51(8):78-81.
- [10] Twesigomwe G, Migisha R, Agaba DC, et al. Prevalence and associated factors of oligohydramnios in pregnancies beyond 36 weeks of gestation at a tertiary hospital in southwestern Uganda[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022,22(1):610.
- [11] 赵艳平,徐宏燕,宋美娜.孕晚期血清 Hcy、NLR 及 C 肽与妊娠糖尿病患者产后血糖转归的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024,16(3):516-519+525.
- [12] Zhang Y, Ouyang J, Zhan L, et al. Autophagy in homocysteine induced HUVEC senescence[J]. *Exp Ther Med*, 2023,26(1):354.
- [13] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(20):7698.
- [14] Cai D, Yan S. Ultrasonographic diagnosis of fetal hemodynamic parameters in pregnant women with diabetes mellitus in the third trimester of pregnancy [J]. *Heliyon*, 2024,10(11):e30352.
- [15] Wu W, Zhang R. Reference Intervals of Renal Function Set Established for Healthy Pregnant Women[J]. *Clin Lab*, 2024,70(9)
- [16] Chen Z, Wang C, Blood A, et al. Renal functional, transcriptome, and methylome adaptations in pregnant Sprague Dawley and Brown Norway rats [J]. *PLoS One*, 2022,17(6):e0269792.
- [17] 耿旭娜,王玮婧,陈禹,等.子宫动脉血流超声与血清 β -HCG 和 CRP 水平联合检测诊断胎儿宫内感染的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022,32(17):2698-2702.
- [18] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023,61(2):168-180.

(上接第 1064 页)

SNSCC患者SCCA1、MCM7、c-erbB-2表达对疾病进展及复发的预测价值

任丽艳^{1*} 韩丽² 张长魁³ 李同斌³ 梁涛⁴

[摘要] 目的 探讨鼻腔鼻窦鳞状细胞癌(SNSCC)患者鳞状细胞癌抗原1(SCCA1)、微小染色体维持蛋白7(MCM7)、原癌基因蛋白质(c-erbB-2)表达对疾病进展及复发的预测价值。方法 选取2021年4月至2023年3月于河北工程大学附属医院行鼻内镜鼻腔鼻窦肿瘤切除术的SNSCC患者84例(观察组),另选取同期接受手术切除治疗的慢性鼻窦炎鼻息肉标本患者80例(对照组)。比较两组、SNSCC患者不同TNM分期病变组织中SCCA1、MCM7、c-erbB-2的表达水平;分析影响SNSCC患者术后复发的单因素以及危险因素;分析SCCA1、MCM7、c-erbB-2单独及联合预测SNSCC患者术后复发的价值。结果 观察组SCCA1、MCM7、c-erbB-2阳性表达占比:观察组>对照组,Ⅲ~Ⅳ期SNSCC患者>Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.05$);整理12个月随访资料显示,84例SNSCC患者中58例(69.04%)未复发,26例(30.95%)复发;复发组、未复发组的TNM分期、分化程度、淋巴结转移及SCCA1、MCM7、c-erbB-2阳性表达占比比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);Logistic多因素分析结果显示:TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、分化程度为低分化、有淋巴结转移、SCCA1阳性、MCM7阳性、c-erbB-2阳性是影响SNSCC患者复发的危险因素($P<0.05$);SCCA1、MCM7、c-erbB-2三指标联合预测SNSCC患者术后复发的AUC为0.864(95%CI:0.756~0.971),高于三指标单独检测($P<0.05$)。结论 SCCA1、MCM7、c-erbB-2表达状态与SNSCC疾病进展存在一定关系,三指标表达水平可为预测SNSCC术后复发提供参考。

[关键词] 鼻腔鼻窦鳞状细胞癌; SCCA1; MCM7; c-erbB-2

The predictive value of SCCA1, MCM7 and c-erbB-2 expression in SNSCC patients for disease progression and recurrence

REN Liyan^{1*}, HAN Li², ZHANG Changkui³, LI Tongbin³, LIANG Tao⁴

(1. Department of Operation, 2. Department of Nephrology, 3. Department of Otolaryngology, 4. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Hebei University of Technology, Handan, Hebei, China 056002)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of squamous cell carcinoma antigen 1 (SCCA1), minichromosome maintenance protein 7 (MCM7), and proto-oncogene protein (c-erbB-2) expression for disease progression and recurrence in patients with sinonasal squamous cell carcinoma (SNSCC). **Methods** From April 2021 to March 2023, 84 patients with SNSCC who underwent endoscopic nasal sinus tumor resection at the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering were selected as the observation group, and 80 patients with chronic sinusitis and nasal polyps who underwent surgical resection during the same period were chosen as the control group. The expression levels of SCCA1, MCM7, and c-erbB-2 in different TNM stages of SNSCC patients were compared between the two groups. The single factors and risk factors affecting postoperative recurrence in SNSCC patients were analyzed. Furthermore, the study examined the predictive value of SCCA1, MCM7, and c-erbB-2 both individually and in combination, for postoperative recurrence in SNSCC patients. **Results** The proportion of positive expression of SCCA1, MCM7, and c-erbB-2 in the ob-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20230207)

作者单位:1. 河北工程大学附属医院手术部,河北,邯郸 056002

2. 河北工程大学附属医院肾内科,河北,邯郸 056002

3. 河北工程大学附属医院耳鼻喉科,河北,邯郸 056002

4. 河北工程大学附属医院呼吸内科,河北,邯郸 056002

*通信作者:任丽艳, E-mail: rlyshysw@163.com

observation group: the observation group > the control group, stage III ~ IV SNSCC patients > stage I ~ II ($P < 0.05$). The 12-month follow-up data indicated that out of 84 SNSCC patients, 58 (69.04%) had no recurrence, while 26 (30.95%) did experience recurrence. There were statistically significant differences in TNM stage, degree of differentiation, lymph node metastasis, and the proportion of positive expression of SCCA1, MCM7, and c-erbB-2 between the recurrence group and the non-recurrence group ($P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that TNM stage III ~ IV, poor differentiation, lymph node metastasis, SCCA1 positivity, MCM7 positivity, and c-erbB-2 positivity were all risk factors influencing the recurrence of SNSCC patients ($P < 0.05$). The AUC of SCCA1, MCM7, and c-erbB-2 in predicting postoperative recurrence of SNSCC patients was 0.864 (95% CI: 0.756~0.971), higher than that of the three indicators alone ($P < 0.05$).

Conclusion The expression of SCCA1, MCM7, and c-erbB-2 is associated with the progression of SNSCC. The levels of expression of these three indicators can be used as a reference for predicting the recurrence of SNSCC.

[KEY WORDS] Squamous cell carcinoma of nasal cavity and paranasal sinus; SCCA1; MCM7; c-erbB-2

鼻腔鼻窦鳞状细胞癌(Sinonasal Squamous Cell Carcinoma, SNSCC)是一种常见的头颈部肿瘤,其五年生存率仅为30.2%^[1-2]。在SNSCC复发初期,患者未出现显著的临床表现。影像学检查相对复杂,且部分还存在辐射,不能频繁操作,从而限制其用于监测肿瘤复发。而血液标志物对肿瘤细胞的敏感度较高,可在肿瘤复发早期异常表达。鳞状细胞癌抗原1(Squamous Cell Carcinoma Antigen 1, SCCA1)被视为鳞癌诊断及监测标志物^[3]。微小染色体维持蛋白7(Minichromosome Maintenance Protein 7, MCM7)异常表达可与肿瘤细胞增殖、恶性转化有关^[4]。原癌基因蛋白质(Oncogene protein, c-erbB-2)表达异常升高时可加速肿瘤细胞的增殖^[5]。本文旨在探讨SNSCC患者SCCA1、MCM7、c-erbB-2表达对疾病进展、复发的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2023年3月于河北工程大学附属医院行鼻内镜鼻腔鼻窦肿瘤切除术的SNSCC患者84例(观察组),其中男47例,女37例;年龄42~85岁,平均年龄(53.38±7.78)岁;合并疾病:高血压29例,糖尿病17例;TNM分期^[6]: I~II期49例, III~IV期35例;分化程度:高分化32例,中分化34例,低分化18例;有淋巴转移15例,无淋巴转移69例。另选取同期于本院实施手术治疗的慢性鼻窦炎鼻息肉患者80例为对照组,其中男42例,女38例;年龄38~76岁,平均年龄(52.74±7.14)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理委员会审核批准。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①经病理学检查,符合SNSCC^[7]或慢性鼻窦炎的诊断标准,且均为首次接受鼻部手术。②临床资料无缺乏;③无精神障碍。排除标准:①妊娠期或哺乳期患者;②患有其他肿瘤者;③重要器官功能异常者;④免疫性疾病者。

1.2 方法

SCCA1检测:将组织样本做成3~7 μm石蜡切片,烤1~1.5 h,并脱蜡、水化。用高压锅加热抗原修复液处理切片,用封闭液封闭非特异性结合位点,加上SCCA1抗体孵育。洗涤后,加上二抗并显色,用苏木素复染,脱水、透明、封片。显

显微镜下观察拍照,观察5个高倍视野下的细胞,计算阳性细胞在总细胞中的比例,<5%为0分,5%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。并观察染色强度,无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。将染色强度与阳性细胞比例得分相乘,<4分为阴性,≥4分为阳性^[3]。

MCM7、c-erbB-2检测:将两组切片样本固定12~24 h后,脱水并切片。将切片烘烤去蜡后,用阻断试剂封闭非特异结合部位。一份涂覆MCM7抗原一抗,另一份涂覆c-erbB-2抗原一抗进行孵育,再与二抗结合形成复合物。通过显色方法使复合物生成可见染色信号,显微镜观察MCM7、c-erbB-2抗原在组织中的表达。MCM7、c-erbB-2判断标准:阳性细胞染色强度:无着色为0分、淡黄色记为1分、棕黄色记为2分、棕褐色记为3分,阳性细胞数目:阴性记为0分、0%~10%为1分、11%~50%为2分、51%~75%为3分、>75%为4分,将两项积分相乘,<2分为阴性,≥2分为阳性^[4-5]。

1.3 随访

患者手术出院后,通过电话、门诊等方式随访12个月,随访截止至2024年4月,统计观察组患者的复发等情况。复发标准:经鼻内镜检查发现鼻腔内有新生物出现;术后出现涕血、鼻出血、头痛、耳鸣等症状,且症状可能较术前更为明显^[7]。并将未出现复发者归为无复发组,复发者归为复发组。

1.4 观察指标

比较两组、SNSCC患者不同TNM分期的SCCA1、MCM7、c-erbB-2表达;分析影响SNSCC患者术后复发的单因素以及危险因素;分析SCCA1、MCM7、c-erbB-2单独及联合预测SNSCC患者术后复发的价值。

1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件处理数据,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;采用二元Logistic回归分析影响观察组术后复发的独立危险因素;绘制ROC曲线分析SCCA1、MCM7、c-erbB-2及三者联合评估SNSCC患者术后复发的临床效能; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 的表达情况比较

观察组 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 阳性表达占比均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组不同分期的 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 的表达情况比较

Ⅲ~Ⅳ期 SNSCC 患者的 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 阳性

表达占比高于 I~II 期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 SNSCC 患者术后复发的单因素分析

整理 12 个月随访资料显示,84 例 SNSCC 患者中 58 例(69.04%)未复发,26 例(30.95%)复发。复发组与未复发组性别、年龄、合并疾病史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组 TNM 分期、分化程度、淋巴结是否转移以及 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 阳性表达率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 表达比较 [$n(\%)$]

组别	n	SCCA1		MCM7		c-erbB-2	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
对照组	80	18(22.50)	62(77.50)	12(15.00)	68(85.00)	14(17.50)	66(82.50)
观察组	84	72(85.71)	12(14.29)	73(86.90)	11(13.10)	71(84.52)	13(15.48)
t 值		66.125		84.856		73.726	
P 值		<0.001		<0.001		<0.001	

表 2 观察组不同分期的 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 表达比较 [$n(\%)$]

类别	n	SCCA1		MCM7		c-erbB-2	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
I~II 期	49	38(77.55)	11(22.45)	38(77.55)	11(22.45)	37(75.51)	12(24.49)
Ⅲ~Ⅳ 期	35	34(97.14)	1(2.86)	35(100.00)	0(0.00)	34(97.14)	1(2.86)
t 值		6.400		9.041		7.304	
P 值		0.011		0.002		0.007	

表 3 影响 SNSCC 患者术后复发的单因素 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

类别	复发组 (n=26)	未复发组 (n=58)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	16(61.54)	31(53.45)	0.524	0.468
女	10(38.46)	27(46.55)		
年龄(岁)	54.18±8.61	53.02±7.74	0.613	0.541
合并疾病				
高血压史	7(26.92)	22(37.93)	0.962	0.326
糖尿病史	6(23.08)	11(18.96)	0.188	0.664
TNM 分期				
I~II 期	9(34.62)	40(68.96)	8.715	<0.001
Ⅲ~Ⅳ 期	17(65.38)	18(31.04)		
分化程度				
高分化	5(19.23)	27(48.21)	18.739	<0.001
中分化	8(30.77)	26(46.43)		
低分化	13(50.00)	5(5.36)		
淋巴结转移				
有	11(42.31)	4(5.57)	15.346	<0.001
无	15(57.69)	54(96.43)		
SCCA1				
阳性	26(100.00)	46(79.31)	6.275	0.012
阴性	0(0.00)	12(20.69)		
MCM7				
阳性	26(100.00)	47(81.03)	5.674	<0.001
阴性	0(0.00)	11(18.97)		
c-erbB-2				
阳性	25(96.15)	46(79.31)	3.893	0.048
阴性	1(3.85)	12(20.69)		

2.4 影响 SNSCC 患者术后复发的危险因素分析

经二元 Logistic 回归分析显示:TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、分化程度为低分化、有淋巴结转移、SCCA1 阳性、MCM7 阳性、c-erbB-2 阳性是影响 SNSCC 患者复发的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 单独及联合预测 SNSCC 患者术后复发的效果

SCCA1、MCM7、c-erbB-2 三指标联合预测 SNSCC 患者术后复发的 AUC 为 0.864(95%CI: 0.756~0.971), 高于 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 单独检测($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 5 SCCA1、MCM7、c-erbB-2 单独及联合预测 SNSCC 患者术后复发的效果

预测因子	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P 值
SCCA1	81.03	80.77	0.712	0.581~0.843	<0.001
MCM7	84.48	69.23	0.729	0.593~0.864	<0.001
c-erbB-2	82.76	76.92	0.722	0.577~0.868	<0.001
三指标联合	93.10	88.46	0.864	0.756~0.971	<0.001

表 4 影响 SNSCC 患者术后复发的危险因素

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
TNM 分期	I~II 期=0; Ⅲ~Ⅳ 期=1	3.257	0.459	3.748	1.459(0.595~3.588)	0.036
分化程度	高/中分化=0; 低分化=1	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005~2.864)	0.007
淋巴结转移	有=0; 无=1	3.240	0.384	5.229	1.685(0.794~3.577)	0.029
SCCA1	阴性=0; 阳性=1	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169~3.495)	0.021
MCM7	阴性=0; 阳性=1	0.754	0.373	6.238	2.624(1.333~7.523)	0.015
c-erbB-2	阴性=0; 阳性=1	2.891	0.407	3.142	1.370(0.617~3.042)	0.017

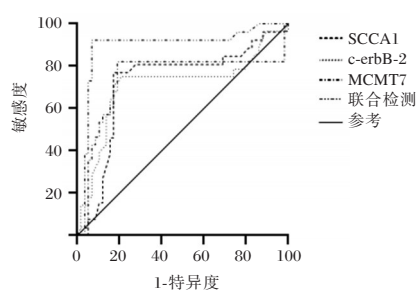


图1 ROC曲线图

3 讨论

当前,手术是治疗SNSCC的主要方法,其通过切除原发灶来清除肿瘤细胞,但仍存在术后复发^[8]。而就临床特征无法对SNSCC术后复发进行预测,因此需辅以血清标志物提高预测价值。

SCCA1可参与肿瘤细胞侵袭、迁移,肿瘤细胞更易穿透基底膜,浸润周围组织,可导致肿瘤复发、转移;且SCCA1可通过抑制免疫细胞活化、功能,从而使肿瘤细胞存在于机体内^[9]。SCCA1是一种由鳞状上皮细胞膜释放的糖蛋白,可作为评估SNSCC重要指标之一^[10]。本次研究发现,观察组SCCA1阳性率高于对照组,且SCCA1表达升高是影响SNSCC患者复发的危险因素。

MCM7是DNA复制的关键因子,其高表达可加速肿瘤细胞DNA复制和细胞增殖,推动肿瘤的生长、进展^[11]。本研究发现,MCM7表达阳性是影响SNSCC患者复发的危险因素,分析原因为:MCM7表达上调可通过调节细胞骨架重组和相关信号通路,来增强SNSCC细胞的运动能力。MCM7可影响细胞黏附分子表达及功能,使肿瘤细胞更易从原发灶脱离;且它还能促进基质金属蛋白酶分泌,降解细胞外基质,为肿瘤细胞迁移、侵袭创造条件。当肿瘤细胞具备更强的侵袭、迁移能力时,更易在局部组织中扩散或转移到远处器官,进而导致疾病复发^[12]。

C-erbB-2是表皮生长因子受体家族的重要成员,在正常生理条件下,C-erbB-2参与细胞的生长、分化、增殖、存活等过程的调控,当其受到持续刺激时,可不断向细胞内传递增殖信号,促使细胞异常增殖、分化受阻,进而形成肿瘤^[13-14]。本研究发现,C-erbB-2与SNSCC患者疾病进展及预后密切相关。c-erbB-2可通过促进肿瘤细胞外基质降解、增加肿瘤细胞运动能力,使肿瘤细胞更易突破基底膜,进入周围组织或血管中,加快肿瘤细胞增殖速度,从而导致肿瘤细胞在治疗后重新繁殖,增加SNSCC患者术后复发风险^[15]。

综上所述,SCCA1、MCM7、c-erbB-2表达状态与

SNSCC疾病进展存在一定关系,三指标表达水平可为预测SNSCC术后复发提供参考。

参考文献

- [1] 赵海清,王佳说,赵一辰,等.鼻腔鼻窦鳞状细胞癌中PIK3CA,p-AKT,PTEN的表达及意义[J].重庆医学,2024,53(2):232-238.
- [2] 徐兆男,车延路,孙亚男.鼻腔鼻窦鳞状细胞癌治疗进展[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,47(1):53-56.
- [3] 陈志林,徐秋贞,陶禹,等.食管癌的CT及MRI影像表现与血清CEA,Cyfra21-1,SCC-Ag,CA19-9,CA72-4表达的相关性及其诊断价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(8):88-91.
- [4] Wei Y, Chen Z, Li Y, et al. The splicing factor WBP11 mediates MCM7 intron retention to promote the malignant progression of ovarian cancer[J]. Oncogene, 2024, 43(20):1565-1578.
- [5] Karthikeyan S, Sundaramoorthy A, Kandasamy, et al. A biophysical approach of tyrphostin AG879 binding information in: bovine serum albumin, human ErbB2, c-RAF1 kinase, SARS-CoV-2 main protease and angiotensin-converting enzyme 2[J]. J Biomol Struct Dyn, 2024, 42(3/4):1455-1468.
- [6] 陈海静,杨亚英,赵卫,等.增强CT和MRI在鉴别鼻腔鼻窦鳞状细胞癌与淋巴瘤中的应用[J].实用医学杂志,2024,40(3):394-399.
- [7] 黄选兆,汪吉宝,孔维佳.实用耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:245-246.
- [8] 陈海静,杨亚英,赵卫,等.增强CT和MRI在鉴别鼻腔鼻窦鳞状细胞癌与淋巴瘤中的应用[J].实用医学杂志,2024,40(3):394-399.
- [9] 赵慧娜,李玉杰,杨长君,等.术后血清MMP-2、SCCA1表达水平对鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤术后复发的预测价值[J].实用癌症杂志,2024,39(4):547-550,561.
- [10] Wang C, Jiang B, Song R. The SCC behavior of MAO/EPD biocomposite coatings on Ti-6Al-4V alloy[J]. Surface Engineering, 2024, 40(7-8):873-882.
- [11] 牛广旭,郭晓娟,辛礼辉,等.组织中MCM7,Cyclin D1的表达与肝细胞肝癌患者1年生存时间的关系[J].临床和实验医学杂志,2023,22(2):133-137.
- [12] 黎骋,陈昶,李建棣,等.微小染色体维持蛋白7在乳腺癌中表达及临床意义[J].现代肿瘤医学,2023,31(24):4555-4560.
- [13] 韩笑,樊卫,徐倩,等.甲状腺乳头状癌组织c-erbB2,CyclinD1,Akt1蛋白表达研究[J].中华地方病学杂志,2024,43(12):954-958.
- [14] 明天,阮文超,王成昊.乳腺癌超声征象与ER,PR,C-erbB-2,Ki-67表达的相关性研究[J].医学影像学杂志,2023,33(4):704-707.
- [15] 李瑞青,张杰.乳腺癌组织COX-2蛋白c-erbB-2 P53 VEGF-C蛋白表达及其与临床病理参数和预后的关系[J].河北医学,2023,29(5):747-751.

Maresin-1 在腹膜透析相关性腹膜炎风险评估中的应用价值研究

王蕾¹ 曹励欧¹ 毛艳玲¹ 徐炜新^{2*}

[摘要] **目的** 探讨人促消退介质(Maresin-1)在腹膜透析相关性腹膜炎(PDAP)发生风险与预后评估中的临床应用价值。**方法** 全样本收集2022年10月至2023年9月上海健康医学院附属嘉定区中心医院腹膜透析患者164例,收集其一般临床资料,并在其完成置管后的24小时内采集静脉血检测其Maresin-1、白蛋白(ALB)和血红蛋白浓度(Hb)作为基线观察指标。腹透置管后按照2个月/次的频率,连续随访1年,按每次随访的情况统计PDAP的发生情况,分为未发生组(124例)、2个月发生组(8例)、4个月发生组(9例)、6个月发生组(8例)、8个月发生组(5例)、10个月发生组(4例)和12个月发生组(6例)。40例PDAP经临床治愈后继续腹透治疗的患者共有36例,对上述病例在临床判断治愈后的24小时内采集静脉血检测其Maresin-1、白蛋白(ALB)、血红蛋白浓度(Hb)、白介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),根据临床治愈1个月的预后情况将分为复发组(12例)和未复发组(24例)。采用Spearman相关分析评估Maresin-1、ALB和Hb基线水平与腹透患者PDAP发病情况的相关性,多因素Logistic回归分析评估腹透患者PDAP治疗预后不良的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标单项检测和联合检测判断腹透患者PDAP治疗预后不良的效能。**结果** 腹透患者的Maresin-1、ALB、Hb的基线水平与PDAP发生与否和发生的时间早晚呈负相关,复发组的Maresin-1水平低于未复发组、CRP和NLR水平高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间ALB、Hb、IL-6、PCT水平的差异均无统计学意义($P>0.05$),Maresin-1、CRP和NLR联合检测判断PDAP预后不良的曲线下面积(AUC)为0.932,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 增加了Maresin-1后联合检测提升了对疾病的发生风险和预后评估临床诊断效能。

[关键词] 腹膜透析相关性腹膜炎; Maresin-1; 联合检测; 风险评估

Application value of maresin-1 in the risk assessment of peritoneal dialysis-associated peritonitis

WANG Lei¹, CAO Liou¹, MAO Yanlin¹, XU Weixin^{2*}

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Laboratory Medicine, Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China, 201899)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical value of maresin-1 in predicting the risk and prognosis of peritoneal dialysis-associated peritonitis (PDAD). **Methods** A total of 164 peritoneal dialysis patients from the Jiading District Central Hospital affiliated with Shanghai Health Medical College were collected from October 2022 to September 2023. Their general clinical data were collected, and venous blood was sampled within 24 hours after catheterization to measure their baseline indicators, including maresin-1, albumin (ALB), and hemoglobin concentration (Hb). Following catheterization, patients were followed every two months for one year. The occurrence of PDAP (Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis) was recorded at each follow-up, and patients were categorized into groups based on the timing of PDAP occurrence: none group (124 cases), 2-month group (8 cases), 4-month group (9 cases), 6-month group (8 cases), 8-month group (5 cases), 10-month group (4 cases), and 12-month group (6 cases). Among the 40 cases of PDAP that were clinically cured and continued peritoneal dialysis treatment, 36 patients had venous blood sampled within 24 hours after clinical

基金项目:上海市嘉定区自然科学基金课题(JDKW-2022-0032);上海市嘉定区中心医院“双馨培养计划”(SX202206)

作者单位:1.上海健康医学院附属嘉定区中心医院肾内科,上海201899

2.上海健康医学院附属嘉定区中心医院检验科,上海201899

*通信作者:徐炜新, E-mail:weixinzhu@163.com

judgment of cure to measure maresin-1, ALB, Hb, IL-6, CRP, PCT, and NLR. Based on the prognosis one month after clinical cure, patients were divided into a recurrence group (12 cases) and a non-recurrence group (24 cases). Spearman correlation analysis was used to assess the correlation between baseline levels of maresin-1, ALB, and Hb with the incidence of PDAP in peritoneal dialysis patients. Multivariate logistic regression analysis was conducted to evaluate the factors influencing poor treatment outcomes of PDAP in peritoneal dialysis patients. The ROC curves were used to evaluate the efficacy of individual and combined detection of various indicators in determining poor treatment outcomes of PDAP in peritoneal dialysis patients. **Results** Baseline levels of maresin-1, ALB, and Hb in peritoneal dialysis patients were negatively correlated with the occurrence and of PDAP, and the levels of maresin-1 in the recurrence group were lower than those in the non-recurrence group, while the levels of CRP NLR were higher than those in the non-recurrence group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in levels of ALB, Hb, IL-6, and PCT between the two groups ($P>0.05$), and the area under the curve (A) of maresin-1, CRP, and NLR combined detection for judging poor prognosis of PDAP was 0.932, which was superior to individual detection ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection after the addition of maresin-1 has improved clinical diagnostic efficacy for assessing the risk of disease occurrence and treatment prognosis.

[KEY WORDS] Peritoneal dialysis-associated peritonitis; Maresin-1; Combined detection; Risk assessment

长时间的持续腹膜透析会降低病人的免疫能力,易发展成腹膜透析相关性腹膜炎(Peritoneal dialysis-associated peritonitis, PDAP)等并发症^[1]。一旦患者由于感染发展至PDAP,腹膜透析将无法再继续进行,因此临床上需要临床医生及早发现、及早诊断、及早治疗^[2-3]。但由于长期进行腹透的患者不像普通患者那样存在明显的炎症指标变化,甚至部分案例中出现与常规指标表现相反的情况,因此利用现有的生物标志物对腹膜透析相关性腹膜炎的诊断尤其是风险评估难以精准实现^[4-6]。人促消退介质(Maresin-1)是由巨噬细胞来源的二十二碳六烯酸衍生的促炎症消退介质。研究发现^[7], Maresin-1不仅能够促进巨噬细胞的趋化,活化并增强其吞噬功能,还能抑制中性粒细胞的浸润并促进其凋亡,从多个环节减轻炎症反应强度,从而促进炎症的消退。研究显示^[8-11], Maresin-1对类风湿关节炎、结肠炎、急性肺损伤和肾缺血/再灌注损伤等动物模型的炎症反应具有一定的抑制作用。本研究拟基于Maresin-1、外周血炎症指标和患者营养状况评估指标构建的PDAP发生风险与预后评估模型,并评价其效能。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集2022年10月至2023年9月上海健康医学院附属嘉定区中心医院腹膜透析患者164例,其中男96例、女68例,年龄中位数为67(48~82)岁。本研究经上海健康医学院附属嘉定区中心医院伦理委员会审核,所有患者均知情同意。纳入本次研究的患者自2022年10月至2024年8月的随访期间,未出现失访情况。

在上述病例完成置管后的24小时内采集静脉血检测其Maresin-1、白蛋白(ALB)和血红蛋白浓度(Hb)作为基线观察指标。腹透置管后按照2个月/次的频率,连续随访1年,按每次随访的情况统计PDAP的发生情况,分为未发生组

(124例)、2个月发生组(8例)、4个月发生组(9例)、6个月发生组(8例)、8个月发生组(5例)、10个月发生组(4例)和12个月发生组(6例)。40例PDAP经临床治愈后继续腹透治疗的患者共有36例,对上述病例在临床判断治愈后的24小时内采集静脉血检测其Maresin-1、白蛋白(ALB)、血红蛋白浓度(Hb)、白介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和NLR,根据临床治愈1个月的预后情况将分为复发组(12例)和未复发组(24例)。

PDAP的临床诊断参照2022年国际腹膜透析协会(ISPD)腹膜炎治疗指南,诊断至少应符合以下三项中的两项:腹痛或腹透液浑浊,伴或不伴发热;透出液白细胞计数 $>0.1\times 10^9/L$,多核细胞百分比 $>50\%$ (留腹时间 ≥ 2 h);透出液微生物培养阳性。

1.2 仪器及试剂

使用ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)定量检测血清Maresin-1水平, Infinite F50酶标仪是由Tecan提供的8通道光吸收酶标仪。IL-6、CRP、PCT和ALB检测分别是由北京热景公司生产的C3000全自动化学发光分析仪、深圳普门科技有限公司生产的PA990全自动特定蛋白分析仪、南京诺尔曼公司生产的E411全自动化学发光分析仪、美国雅培公司生产的Architect C16000全自动生化分析仪及其配套试剂完成。

1.3 临床一般资料收集和样本采集、保存

收集所有研究对象的一般资料(性别、年龄)和病程记录。所有研究对象在完成腹透置管的24小时内清晨空腹采集静脉血EDTA_{K₂}抗凝管2 mL、肝素抗凝管2 mL、非抗凝管2 mL, 500×g离心15 min,分离血浆和血清,即刻完成以上除Maresin-1外所有实验室检查项目的检测, -80℃保存部分血清并于1个月内完成Maresin-1的检测。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。呈正态分布的计量

资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。呈非正态分布的计量资料以中位数(M)[四分位数(P25,P75)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关分析评估Maresin-1、白蛋白(ALB)和血红蛋白浓度(Hb)基线水平与腹透患者PDAP发病情况的相关性,多因素Logistic回归分析评估腹透患者PDAP治疗预后不良的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标单项检测和联合检测判断腹透患者PDAP治疗预后不良的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

随访期间各组之间年龄、性别、BMI、肌酐、尿素氮差异

以及合并感染的发生均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 Maresin-1、ALB和Hb基线水平与PDAP发生情况的相关性分析

以PDAP的发生为应变量,以Maresin-1、白蛋白(ALB)和血红蛋白浓度(Hb)基线水平为自变量进行Spearman相关分析。结果显示,Maresin-1($r=-0.513, P<0.001$)、ALB($r=-0.303, P=0.007$)、Hb($r=0.378, P=0.001$)的基线水平与PDAP发生与否和发生的时间呈负相关。

2.3 PDAP复发组与未复发组Maresin-1、患者营养状况评估指标、和外周血炎症指标比较

复发组Maresin-1水平低于未复发组($P<0.05$),复发组CRP、NLR水平高于未复发组($P<0.05$),两组ALB、Hb、IL-6、NLR水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 随访12个月未发生组和随访发生组一般资料比较 [$M(P25, P75), (\bar{x}\pm s)$]

组别	n	年龄/岁	性别		BMI/(kg/m ²)	CREA/(μ mol/L)	BUN/(mmol/L)	合并感染发生例数
			男	女				
①	124	62(48~79)	74	50	24.6 \pm 2.2	356.8 \pm 23.6	18.04 \pm 2.31	6
②	5	64(50~82)	3	2	23.6 \pm 3.1	389.1 \pm 33.4	16.88 \pm 3.11	0
③	4	69(55~76)	2	2	25.6 \pm 2.5	375.2 \pm 36.2	17.32 \pm 1.99	0
④	6	65(60~79)	2	4	23.5 \pm 2.2	349.9 \pm 30.2	18.99 \pm 3.02	1
⑤	8	69(62~78)	5	3	24.2 \pm 2.6	356.7 \pm 20.8	17.56 \pm 3.32	1
⑥	9	68(59~76)	5	4	25.1 \pm 2.8	392.2 \pm 33.6	18.56 \pm 2.66	2
⑦	8	70(62~77)	5	3	24.5 \pm 3.2	368.9 \pm 33.5	19.53 \pm 1.67	1
统计值		-4.753	0.980		-3.242	0.593	0.842	-5.66
P值		0.232	0.754		0.138	0.256	0.184	0.321

注:空白表示无此项。

表2 PDAP复发组与未复发组Maresin-1、ALB、Hb、IL-6、CRP、PCT、NLR比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Maresin-1 (pg/mL)	ALB (g/L)	Hb (g/L)	IL-6 (IU/L)	CRP (mg/L)	PCT (ng/L)	NLR
复发组	12	122.55 \pm 47.70	31.22 \pm 2.45	110.60 \pm 9.94	23.19 \pm 3.52	14.19 \pm 6.02	0.37 \pm 0.30	3.30 \pm 0.21
未复发组	24	206.17 \pm 37.38	31.38 \pm 3.35	111.15 \pm 7.80	21.03 \pm 7.97	9.70 \pm 5.35	0.33 \pm 0.20	2.25 \pm 0.19
统计值		33.277	0.028	0.032	0.633	5.201	6.543	4.882
P值		<0.001	0.896	0.859	0.432	0.029	0.065	0.017

2.4 PDAP患者预后不良的危险因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,Maresin-1水平降低和CRP、NLR水平升高均是PDAP患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.5 各项指标单项和联合检测判断PDAP患者预后不良的效能

采用Logistic回归分析建立Maresin-1、CRP、NLR判断

PDAP患者预后不良的联合检测方程:Logit(P)=0.685-0.139 \times Maresin-1+0.754 \times CRP+0.205 \times NLR。ROC曲线分析结果显示,增加了Maresin-1后联合检测的效能显著高于各指标单项检测(Z值分别为2.356、3.011、2.857、3.485, $P<0.05$)。见表4、图1。

表3 PDAP患者预后不良的危险因素分析

指标	β 值	SE β 值	Wald值	OR(95% CI)值	P值
Maresin-1	-0.139	0.023	9.14	0.933(0.891~0.976)	0.003
CRP	0.754	0.135	9.137	1.504(1.154~1.960)	0.003
NLR	0.205	0.286	3.302	1.008(1.002~1.035)	0.07

表4 各指标单独和联合检测判断PDAP患者预后不良的效能

指标	AUC(95% CI)	SE β 值	最佳临界值	敏感性	特异性
Maresin-1	0.885(0.777~0.993)	0.055	167.43	0.917	0.667
CRP	0.875(0.744~1.000)	0.067	9.7	0.833	0.792
NLR	0.792(0.624~0.959)	0.086	2.945	0.667	0.833
联合检测	0.932(0.853~1.000)	0.040	6.54	0.937	0.848

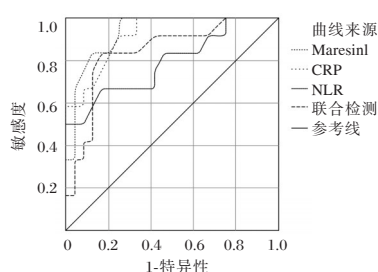


图1 ROC 曲线图

3 讨论

腹膜透析相关性腹膜炎目前腹透患者的常见并发症也是导致腹透患者拔管终止腹透治疗的主要原因之一,为了治愈和减少PDAP的发生以及拔管率,早期的诊断和抗感染是关键。由于传统的病原学检查耗时较长,因此感染相关的生物标志物成为了实现其早期诊断的重要依据之一^[12]。目前已有的相关指标在单一使用过程中均在一定程度存在着特异性不强、敏感度不足的缺点^[13],所以寻找新的相关生物标志物和制定其具备较高诊断效能的联合运用方案,成为了目前PDAP临床诊疗实践中急需改进的重要关注点之一。

Maresin-1是近期发现的新型炎症性指标,它是一类由巨噬细胞在二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic Acid, DHA)存在下合成的有效抗炎成分,Maresin-1是通过12-lipoxygenase氧化内源性DHA产生的。Maresin-1可以抑制中性粒细胞的浸润,增强巨噬细胞对凋亡的中性粒细胞和坏死细胞的吞噬,降低促炎症介质的生成,抑制核因子- κ B(NF- κ B)的激活,从而提高调节性T细胞的从头合成及提高细胞内环磷酸腺苷水平使炎症消退,且在减轻炎性疼痛及促进组织的再生方面有一定的作用^[14]。基于上述相关研究的成果,本次研究也尝试引入该指标参与到PDAP的发生风险评估和治疗愈合判断的评估。

从本次研究收集病例历时12个月的随访观察中,笔者发现,Maresin-1和两项重要的营养评估指标白蛋白、血红蛋白浓度的高基线水平对于接收腹透置管透析的患者PDAP发生有一定降低发生率和推迟发生的效用,提醒我们对于上述指标处于低水平的患者在日常的患者宣教、腹透环境的监控以及可能得预防性用药方面可能具备一定的风险预警价值。

同时,从本次收集到的PDAP患者预后情况的随访观察中,部分外周血的验证指标在判断预后发展方面存在临床诊断效能不足的情况,其中类似IL-6的不足可能是因为在感染性疾病的病程发展中存在快速升高和快速下降的代谢特征因而难以用于感染性疾病的预后判断,而PCT临床诊断效能不佳可能是因为在肾功能不全患者存在滞留性升高的情况中使得其下降迟于感染症状的好转,因此上述两个

指标均在相关病例的统计学分析中未呈现出显著性价值。而Maresin-1和CRP可能其机制上都参与了巨噬细胞免疫功能的调节,并连同外周血中的粒/淋比在本次研究中均呈现出了统计学意义上的显著差异,并且多指标的联合运用也提升了预后不良判断的特异性和敏感性。

综上所述,本次研究中增加了Maresin-1后构建的发生风险和预后评估模型比其他指标单一检测的临床诊断性能有了一定程度的提升。

参考文献

- [1] 杨国凯,洪富源,杨娴,等.腹膜透析相关腹膜炎的临床特点及危险因素分析[J].福建医药杂志,2021,43(6):29-32.
- [2] Salzer William L. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis,2018,11:173-186.
- [3] Ueda R, Nakao M, Maruyama Y, et al. Effect of diabetes on incidence of peritoneal dialysis-associated peritonitis [J]. PloS one, 2019,14(12):e0225316.
- [4] 曹映雪.腹膜透析并发感染性腹膜炎患者血清降钙素原检测的临床意义[J].当代医学,2020,26(8):106-108.
- [5] 黄玉英,彭耀尧,梁晓东,等.透析液降钙素原和内毒素对腹膜透析相关性腹膜炎早期诊断和预后警示的研究[J].中外医学研究,2021,19(16):82-85.
- [6] 杨凡,包宇实.白细胞介素-6在腹膜透析相关并发症中的作用研究进展[J].临床肾脏病杂志,2021,21(6):512-515.
- [7] Tang S, Wan M, Huang W, et al. Maresins: Specialized pro-resolving lipid mediators and their potential role in inflammatory related diseases [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:2380319.
- [8] Qiu Y, Wu Y, Zhao H, et al. Maresin 1 mitigates renal ischemia/reperfusion injury in mice via inhibition of the TLR4/MAPK/NF-kappaB pathways and activation of the Nrf2 pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 739-745.
- [9] Jin SW, Chen HJ, Li YS, et al. Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR-21 [J]. Ann Rheum Dis. 2018, 77(11):1644-1652.
- [10] Wang H, Shi P, Huang C, et al. Maresin 1 ameliorates iron-deficient anemia in IL-10(-/-) mice with spontaneous colitis by the inhibition of hepcidin expression through the IL-6/STAT3 pathway[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(6):2758-2766.
- [11] Gong J, Wu ZY, Qi H, et al. Maresin 1 mitigates LPS-induced acute lung injury in mice [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(14):3539-3550.
- [12] 成水芹,俞雨生.《2022国际腹膜透析协会关于腹膜透析相关性腹膜炎防治指南建议》的解读[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(6):550-555.
- [13] 刘盼盼,张东成,赵霞,等.血清和透出液sICAM-1、PCT、CA125与腹膜透析相关细菌性腹膜炎的关系及预测价值[J].中国现代医学杂志,2022,32(3):48-54.
- [14] 柳秀平,彭敏峰,吕凌云.白细胞计数、降钙素原和C-反应蛋白检测在日间非卧床腹膜透析相关性腹膜炎诊疗中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2020,30(6):732-734.

艾司氯胺酮联合舒芬太尼+昂丹司琼全身麻醉对结直肠癌根治术患者镇痛效果、应激指标及术后恢复的影响

孙琳 李岳洁 张静 安晓娜 贾锐*

[摘要] **目的** 探讨艾司氯胺酮联合舒芬太尼+昂丹司琼全身麻醉对结直肠癌根治术患者镇痛效果、应激指标及术后恢复的影响。**方法** 按随机数字表法将2022年3月至2024年4月于淄博市中心医院行结直肠癌根治术的120例患者分入对照组($n=60$)和联合组($n=60$)。对照组给予静脉推注舒芬太尼麻醉诱导,联合组给予静脉推注艾司氯胺酮联合舒芬太尼,并于术后静脉推注昂丹司琼。比较两组镇痛效果[视觉模拟评分法(VAS)、疼痛数字评分(NRS)]、应激指标[去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇]、术后平均住院时间等恢复情况及不良反应。**结果** 联合组术后0.5 h、6 h、12 h的VAS评分及NRS评分显著低于对照组($P<0.05$)。与 T_0 时间点比较, $T_1\sim T_3$ 时间点两组患者去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇水平均逐渐上升,且 $T_1\sim T_3$ 时间点对照组应激指标水平明显高于联合组($P<0.05$)。对照组术后苏醒时间、术后舒芬太尼用量、术后至首次下床活动时间和术后平均住院时间均高于联合组($P<0.05$)。对照组恶心、呕吐发生率及总不良反应发生率高于联合组($P<0.05$)。**结论** 艾司氯胺酮联合舒芬太尼+昂丹司琼全身麻醉对结直肠癌根治术患者具有较好的术后镇痛效果,且可以改善患者应激指标水平、减少胃肠道不良反应,加快术后恢复。

[关键词] 艾司氯胺酮;舒芬太尼;昂丹司琼;全身麻醉;结直肠癌根治术;镇痛效果

Effects of esketamine combined with sufentanil + ondansetron general anesthesia on analgesia, stress indexes and postoperative recovery in patients with colorectal cancer undergoing radical surgery

SUN Lin, LI Yuejie, ZHANG Jing, AN Xiaona, JIA Rui*

(Department of Anesthesia Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo, Shandong, China, 255000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of esketamine combined with sufentanil and ondansetron general anesthesia on analgesia, stress indexes and postoperative recovery in patients with colorectal cancer undergoing radical surgery. **Methods** A total of 120 cases who underwent radical resection for colorectal cancer from March 2022 to April 2024 were selected and divided into two groups: a control group ($n=60$) and a combination group ($n=60$) using a random number table method. The control group received intravenous infusion of sufentanil for anesthesia induction, while the combination group received intravenous infusion of esketamine combined with sufentanil and ondansetron after surgery. The analgesic effect (visual analogue scale (VAS), numerical pain scale (NRS), stress index [norepinephrine, epinephrine, cortisol], postoperative recovery, [postoperative recovery time, postoperative sufentanil dosage, postoperative activity time to the first time out of bed, length of hospital stay] and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The VAS scores and NRS scores of the combined group at 0.5 h, 6 h, and 12 h were lower compared to the control group ($P<0.05$). Compared to the T_0 time point, the levels of norepinephrine, adrenaline, and cortisol gradually increased in both groups of patients from T_1 to T_3 time points. The stress index levels in the control group were significantly higher than those in the combination group from T_1 to T_3 time points ($P<0.05$). The recovery time, sufentanil dosage, movement time to the first time after operation and the average length of hospital stay after surgery in the control group were higher compared to the combination group ($P<$

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202104110087)

作者单位:淄博市中心医院麻醉手术科,山东,淄博 255000

*通信作者:贾锐, E-mail:jiarui1990@163.com

0.05)。The incidence of nausea, vomiting, and total adverse reactions in the control group was higher than that in the combination group ($P<0.05$)。 **Conclusion** Esketamine combined with sufentanil and ondansetron for general anesthesia has shown a positive postoperative analgesic effect in patients underwent radical resection of colorectal cancer. This combination can also improve stress levels, reduce gastrointestinal adverse reactions, and accelerate postoperative recovery.

[KEY WORDS] Esketamine; Sufentanil; Ondansetron; General anesthesia; Radical resection of colorectal cancer; Analgesic effect

结直肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤,每年新增病例超过百万,死亡率居癌症第四位^[1]。根治性切除术是其首选治疗方法,但术后疼痛及应激反应易影响患者恢复及预后^[2]。因此,优化麻醉方案对结直肠癌根治术患者预后极为重要。全身麻醉是结直肠癌根治术中常用方式,能够有效控制疼痛和应激反应,但不同的麻醉药物组合对术后恢复影响各异^[3]。舒芬太尼是强效阿片类镇痛药,其镇痛作用强、作用时间长,被广泛用于手术镇痛管理^[4]。然而,单一使用阿片类药物可能引发不良反应,影响手术效果。艾司氯胺酮是一种具有镇痛和麻醉双重作用的新型麻醉药物,近年来受到临床广泛关注^[5]。昂丹司琼是一种5-HT₃受体拮抗剂,可以有效预防术后恶心呕吐^[6]。本研究拟探讨艾司氯胺酮联合舒芬太尼+昂丹司琼对结直肠癌根治术患者镇痛效果、应激指标及术后恢复的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月至2024年4月于淄博市中心医院行腹腔镜下结直肠癌根治术的120例患者。纳入标准:①病理确诊为结直肠癌,且符合《国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)》^[7]中结直肠癌诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③美国麻醉医师协会分级(american society of anesthesiologists, ASA)^[8] I~III级;④患者行腹腔镜下结直肠癌根治术,临床资料完整;⑤患者或家属签署知情同意书。排除标准:①对艾司氯胺酮、舒芬太尼或昂丹司琼有已知过敏史患者;②患者有严重的心、肺、脑、肝、肾等脏器功能不全;③临床资料不全者;④术后转入重症监护室;⑤患者有听力障碍、语言障碍、有神经、精神系统疾病等因素无法与其正常沟通;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦近6个月内有其他重大手术史或正在接受放疗、化疗者;⑧术后72小时内死亡的患者。本研究经医院伦理委员会批准。

按照随机数字表法将研究对象分为对照组($n=60$)和联合组($n=60$)。对照组中男34例,女26例;平均年龄(54.06 ± 6.47)岁;平均体重指数(22.17 ± 2.82) kg/m^2 ;平均手术时间(140.28 ± 15.31) kg/m^2 ;ASA分级:I、II、III级分别为9、38、13例。联合组中男31例,女29例;平均年龄(53.93 ± 7.69)岁;平均体重指数(22.39 ± 2.95) kg/m^2 ;平均手术时间(141.26 ± 15.49) kg/m^2 ;ASA分级:I、II、III级分别为7、41、12例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

所有研究对象均采用气管插管全身麻醉。在术前禁食、禁饮6 h,进入手术室后平卧位,建立静脉通道补液,连接迈瑞(mindray)BeneVision N17监护仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,国械注准20173210926),进行血压、心电监护、指尖氧饱和度、呼气末二氧化碳、脑电双频指数等生命体征监测。

麻醉诱导时,对照组给予静脉推注舒芬太尼(宜昌人福药业,国药准字H20054171)0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H32022999)0.3 mg/kg ,罗库溴铵(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20183265)0.6 mg/kg ,静推时间大于60 s。联合组在对照组基础上再给予艾司氯胺酮静脉推注的联合方案:盐酸艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准H20193336)的使用剂量为0.15 mg/kg 。

术中,两组均给予静脉泵注瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20030197)进行麻醉维持,剂量范围为0.1~0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。两组麻醉诱导后均使用可视喉镜插入气管导管,设置麻醉机潮气量为6~8 mL/kg 。麻醉维持阶段均采用七氟醚+瑞芬太尼静吸复合麻醉,调控麻醉七氟醚和瑞芬太尼用量使BIS维持在40~50。联合组术毕前30 min静脉推注昂丹司琼(齐鲁制药有限公司,国药准字H10970064),使用剂量通常为0.1 mg/kg ,最大不超过4 mg 。手术结束后,患者清醒且达到拔管指征后气管导管拔出并将患者转至麻醉后监护室,达到转出PACU的转出标准后转入病房。两组术后均接受2天的患者自控静脉镇痛泵治疗(江苏爱朋医疗科技股份有限公司,全自动注药泵驱动装置ZZB-I型),镇痛泵的配方中含有2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼+2.5 mg 氟哌利多+生理盐水稀释至100 mL 。两组的PCIA泵参数设置相同,以确保镇痛效果的一致性。

1.3 观察指标

1.3.1 镇痛效果

于术后0.5 h、6 h、12 h、24 h、48 h采用视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)^[9]及疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)^[10]对两组进行疼痛评估,VAS评分是通过一条10厘米长的直线,起点为0(表示无痛),终点为10(表示无法忍受的剧痛),让患者根据自身感受勾画出对应疼痛强度的位置;NRS评分是采用0到10的数字评分方式,0表示无痛,10表示最严重的痛,由具有执业资格的医师和复苏室护士根据患者自身的疼痛的实际情况随访,进行评估和记录。

1.3.2 应激反应

采集两组麻醉诱导前(T_0)、插管时(T_1)、手术开始(T_2)、手术结束时(T_3)的外周静脉血4 mL,以3 000 r/min进行离心处理,离心时间10 min,离心半径为8 cm,保留上层血清待测。使用采购于上海科艾博生物有限公司的试剂盒,行酶联免疫吸附试验检测去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇水平。

1.3.3 术后恢复情况

分别记录两组术后苏醒时间、术后舒芬太尼用量、术后至首次下床活动时间、术后住院时间。

1.3.4 不良反应

记录两组术后48 h内可能由麻醉或镇痛引起的不良反应事件,包括恶心、呕吐、头晕、呼吸抑制、嗜睡及谵妄等,采用患者自述及医护人员观察相结合的方式记录其发生情况和发生率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据,计量资料符合正态分布,采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组镇痛效果比较

联合组术后0.5 h、6 h、12 h的VAS评分及NRS评分显著低于对照组($P<0.05$);两组术后24 h、48 h VAS及NRS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组各时间点应激指标比较

与 T_0 时间点比较, $T_1\sim T_3$ 时间点两组患者去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇水平均逐渐上升,且 $T_1\sim T_3$ 时间点对照组应激指标水平明显高于联合组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组术后恢复情况比较

对照组术后苏醒时间、术后舒芬太尼用量、术后至首次下床活动时间和术后平均住院时间均高于联合组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应比较

对照组恶心、呕吐发生率及总不良反应发生率高于联合组($P<0.05$),其他不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表1 两组镇痛效果比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	n	术后0.5 h	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
VAS评分(分)	对照组	60	2.13±0.37	2.92±0.41 ^a	3.28±0.46 ^{ab}	2.15±0.50 ^{abc}	1.62±0.51 ^{abcd}
	联合组	60	1.05±0.29	1.61±0.35 ^a	2.07±0.42 ^{ab}	1.98±0.47 ^{ab}	1.50±0.48 ^{acd}
	t 值		17.795	18.823	15.047	1.919	1.327
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.057	0.187
NRS评分(分)	对照组	60	2.63±0.41	3.22±0.37 ^a	2.78±0.52 ^{ab}	2.03±0.55 ^{abc}	1.05±0.36 ^{abcd}
	联合组	60	1.45±0.26	2.51±0.35 ^a	2.27±0.44 ^a	1.96±0.47 ^{abc}	0.98±0.32 ^{abcd}
	t 值		18.827	10.798	5.799	0.749	1.126
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.455	0.263

注:与本组术后0.5 h比较,^a $P<0.05$;与本组术后6 h比较,^b $P<0.05$;与本组术后12 h比较,^c $P<0.05$;与本组术后24 h比较,^d $P<0.05$ 。

表2 两组各时间点应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	n	T_0	T_1	T_2	T_3
去甲肾上腺素(nmol/L)	对照组	60	1179.42±60.81	1470.14±72.24 ^a	1684.42±87.51 ^{ab}	1782.92±89.42 ^{abc}
	联合组	60	1172.91±72.54	1403.12±65.32 ^a	1576.64±76.49 ^{ab}	1677.34±85.76 ^{abc}
	t 值		0.533	5.330	7.183	6.601
	P 值		0.595	<0.001	<0.001	<0.001
肾上腺素(nmol/L)	对照组	60	167.25±17.47	239.32±21.27 ^a	297.63±27.82 ^{ab}	305.46±28.97 ^{abc}
	联合组	60	166.87±15.59	223.50±17.35 ^a	269.18±21.04 ^{ab}	285.51±19.42 ^{abc}
	t 值		0.126	4.464	6.316	4.431
	P 值		0.900	<0.001	<0.001	<0.001
皮质醇(nmol/L)	对照组	n	107.62±8.27 ^a	145.67±9.82 ^a	161.46±12.97 ^{ab}	183.62±13.27 ^{abc}
	联合组	60	108.31±9.35 ^a	136.18±10.04 ^a	156.53±10.42 ^{ab}	168.31±11.35 ^{abc}
	t 值	60	0.428	5.234	2.295	6.791
	P 值		0.669	<0.001	0.023	<0.001

注:与同组 T_0 比较,^a $P<0.05$;与本组 T_1 比较,^b $P<0.05$;与本组 T_2 比较,^c $P<0.05$ 。

表3 两组术后恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后苏醒时间(min)	术后舒芬太尼用量(mL)	术后至首次下床活动时间(h)	术后住院时间(d)
对照组	60	16.15±2.56	65.36±10.63	31.73±6.84	12.95±4.51
联合组	60	14.37±2.69	57.24±9.58	27.81±4.28	10.31±4.62
t 值		3.713	4.395	3.763	3.167
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002

表4 两组不良反应比较 [n(%)]

对照组	n	恶心	呕吐	头晕	呼吸抑制	嗜睡	谵妄	总发生
对照组	60	8	6	5	1	4	3	27(45.00)
联合组	60	1	0	1	0	2	2	6(10.00)
χ^2 值								18.433
P值								<0.001

3 讨论

结直肠癌根治术可通过彻底切除癌变组织来防止肿瘤复发,延长患者生存期。结直肠癌根治术常用的麻醉方式是全身麻醉,其能确保手术顺利进行,并有效缓解疼痛和术后不适。本研究探讨了艾司氯胺酮联合舒芬太尼及昂丹司琼的联合麻醉方案在结直肠癌根治术中的应用效果,以期为临床麻醉应用提供新的思路 and 选择。

舒芬太尼是一种高选择性的 μ -阿片受体激动剂,常用于全身麻醉中的麻醉诱导和维持。艾司氯胺酮具有良好的镇痛效果,且不良反应少,在手术应用中展现出独特的临床优势。研究发现^[11],艾司氯胺酮联合舒芬太尼可增强麻醉效果,提高患者的舒适度和安全性。此外,手术后使用昂丹司琼可以预防和治疗由麻醉引起的恶心呕吐现象。本研究中,联合组术后0.5 h、6 h、12 h的VAS及NRS评分低于对照组,提示联合麻醉方案可提高镇痛效果。分析其原因为,艾司氯胺酮是氯胺酮的S-对映异构体,可通过阻断NMDA受体减少中枢神经系统对疼痛信号的传导,产生镇痛效果;同时,舒芬太尼可直接作用于中枢受体,与艾司氯胺酮联合能够进一步强化麻醉深度和镇痛效果^[12-13]。

手术创伤会引发机体应激反应,进而导致交感神经系统紊乱,影响患者术后恢复。去甲肾上腺素和肾上腺素是交感神经系统的主要递质,可直接参与心血管系统的调节;皮质醇作为主要的应激激素,可参与代谢、免疫抑制及抗炎反应的调节^[14]。本研究中,对照组T₁~T₃时间点去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇高于联合组,表明与联合麻醉方案可更好地改善应激指标水平。分析其原因为,舒芬太尼可通过稳定HPA轴激活,直接降低应激激素分泌;同时,艾司氯胺酮通过NMDA受体拮抗作用于抑制中枢神经系统,可减少交感神经激活;而昂丹司琼通过减少术后恶心呕吐发生,间接缓解患者应激反应^[15]。本研究结果中,对照组术后苏醒时间、术后舒芬太尼用量、术后至首次下床活动时间和术后平均住院时间高于联合组,结果进一步表明联合麻醉能促进术后恢复。本研究结果还发现,对照组恶心、呕吐发生率及总不良反应发生率高于联合组,表明联合麻醉在预防术后恶心和呕吐方面具有良好的临床效果。

综上所述,艾司氯胺酮联合舒芬太尼及昂丹司琼全身麻醉对结直肠癌根治术患者具有较好的术后镇痛效果,可以改善患者应激指标水平、降低不良反应发生率,并加快术后恢复。

参考文献

- [1] 刘然,熊中原,王晓红.结直肠癌组织中CCNA1、CDC20表达水平及临床预后意义[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):921-925.
- [2] 徐赞.全麻联合经皮穴位电刺激对腹腔镜结直肠癌根治术患者应激反应及术后恢复的影响[J].感染、炎症、修复,2021,22(2):106-109.
- [3] Liu T, Zhao H, Zhao X, et al. Comparison of Remimazolam and Propofol on Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Radical Resection of Colon Cancer: A Single-Center Prospective Randomized Controlled Study[J]. Med Sci Monit, 2024, 30(1):e943784.
- [4] 苏晓颜,万兆星,郭正轩.右美托咪定复合舒芬太尼靶控镇痛对腹腔镜术后应激反应及睡眠质量的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(12):2134-2137+2146.
- [5] Qiu D, Wang XM, Yang JJ, et al. Effect of Intraoperative Esketamine Infusion on Postoperative Sleep Disturbance After Gynecological Laparoscopy: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(12):e2244514.
- [6] Hou XM, Chen YJ, Lai L, et al. Ondansetron Reduces the Incidence of Hypotension after Spinal Anaesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(12):1588.
- [7] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会.国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J].中国实用外科杂志,2023,43(6):602-630.
- [8] Ferrari L, Leahy I, Staffa SJ, et al. The pediatric - specific American Society of Anesthesiologists physical status score: a multicenter study[J]. Anesth Analg, 2021, 132(3):807-817.
- [9] 陶小娟,梅柏龙,方志勇.艾司氯胺酮自控镇痛在剖宫产术后产妇中的应用[J].保健医学研究与实践,2024,21(2):71-75.
- [10] He S, Renne A, Argandykov D, et al. Comparison of an Emoji - Based Visual Analog Scale With a Numeric Rating Scale for Pain Assessment[J]. JAMA, 2022, 328(2):208-209.
- [11] Lin Z, Li S, Zhou Y, et al. A comparative study of esketamine-dexmedetomidine and sufentanil-dexmedetomidine for sedation and analgesia in lung tumor percutaneous radiofrequency ablation (PRFA): a randomized double-blind clinical trial[J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1):304.
- [12] Deng B, Wang D, Xie Z, et al. Comparison of the analgesic effect of dezocine and esketamine in combination with sufentanil respectively after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1):51.
- [13] Jiang H, Quan S, Su Y, et al. Analysis of clinical application effects of Esketamine combining Sufentanil in labor analgesia and their impacts on postpartum depression [J]. Pak J Med Sci, 2024, 40(9):1914-1918.
- [14] 王潇亮,熊剑.乙醛脱氢酶2在高糖诱导神经元损伤中的作用[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(2):7-12.
- [15] Yan S, Xu M, Zou X, et al. Acupuncture combined with ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial [J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11(6):564-575.

血清IP-10、CXCR3水平与糖尿病视网膜病变患者激光治疗转归的关系

陈乾* 付燕 王丽英 张月玲 李洁

[摘要] 目的 探讨血清干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、趋化因子受体3(CXCR3)水平与糖尿病视网膜病变(DR)患者激光治疗转归的关系。方法 选取2021年4月至2024年4月保定市第一中心医院收治的216例DR患者作为研究对象。根据激光治疗转归情况将患者分为转归良好组、转归不良组。检测两组血清IP-10、CXCR3水平;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清IP-10、CXCR3对DR患者激光治疗转归的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨DR患者激光治疗转归的影响因素。结果 216例DR患者行激光治疗后,其中有179例(82.87%)患者激光治疗有效,有37例(17.13%)患者激光治疗无效,根据激光治疗转归情况将患者分为转归良好组(179例)和转归不良组(37例)。转归良好组血清IP-10、CXCR3水平低于转归不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清IP-10、CXCR3单一及两指标联合预测DR患者激光治疗转归的AUC分别为0.831、0.769、0.904。转归不良组合并高血压病占比、合并高脂血症占比、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)高于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:合并高血压病、Hs-CRP ≥ 11.17 mg/L、IL-6 ≥ 137.75 ng/mL、IP-10 ≥ 3.89 pg/mL、CXCR3 ≥ 7.54 ng/mL是DR患者激光治疗转归的危险因素($P<0.05$)。结论 血清IP-10、CXCR3可作为DR患者激光治疗转归的预测指标,且联合检测预测效能更佳。

[关键词] 干扰素诱导蛋白-10;趋化因子受体3;糖尿病视网膜病变;激光治疗;转归

Relationship between serum levels of IP-10 and CXCR3 and outcomes of laser therapy in diabetic retinopathy

CHEN Qian*, FU Yan, WANG Liying, ZHANG Yueling, LI Jie

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

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum levels of interferon-induced protein-10 (IP-10) and chemokine receptor 3 (CXCR3) and the outcomes of diabetic retinopathy (DR) patients treated with laser therapy. **Methods** 216 DR patients admitted to Baoding First Central Hospital from April 2021 to April 2024 were selected as the research subjects. Based on the results of laser treatment, patients were divided into a good outcome group and a poor outcome group. Serum levels of IP-10 and CXCR3 were measured using ELISA. The predictive value of serum IP-10 and CXCR3 levels on the outcome of laser therapy in DR patients was examined by ROC analysis. Factors affecting the outcome of laser therapy in patients with DR were explored using multivariate logistic regression analysis. **Results** Out of 216 patients with DR treated with laser therapy, 179 (82.87%) were effective and 37 (17.13%) were ineffective. According to the outcome of laser treatment, the patients were divided into a good outcome group (179 cases) and a poor outcome group (37 cases). The levels of serum IP-10 and CXCR3 in the good outcome group were significantly lower than those in the poor outcome group ($P<0.05$). The AUC values for predicting the outcome of laser treatment in DR patients using serum IP-10, CXCR3 alone, and their combinations were 0.831, 0.769, and 0.904, respectively. The proportion of patients with hypertension, hyperlipidemia, elevated glycated hemoglobin (HbA1c), hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP), and interleukin-6 (IL-6) was higher in the poor outcome group compared to the in good outcome group (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that patients with hypertension, Hs-CRP levels ≥ 11.17 mg/L ($OR=2.519$, 95% $CI: 1.452-4.370$), IL-6 ≥ 137.75 ng/mL, IP-10 ≥ 3.89 pg/mL, CXCR3 levels ≥ 7.54 ng/mL were identified as risk factors for the outcome of laser therapy in patients with DR ($P<0.05$). **Conclusion** Serum IP-10 and CXCR3 can be used as predictors of the outcomes of DR laser treatment. The

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(H2021104002)

作者单位:保定市第一中心医院眼科,河北,保定 071000

*通信作者:陈乾, E-mail: 15176379379@163.com

combined detection of both markers is more effective in predicting the outcomes of DR patients.

[KEY WORDS] Interferon-induced protein-10; Chemokine receptor 3; Diabetic retinopathy; Laser therapy; Prognosis

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者中最常见的微血管并发症之一,其发生发展与糖尿病的病程、血糖控制情况密切相关,严重影响患者生活质量^[1]。激光光凝是临床应用于DR治疗的标准手段,其可有效减少黄斑水肿,发挥保护视力和预防失明的作用^[2]。但目前仍有部分患者治疗后的疗效不理想。因此,寻找与DR患者激光治疗转归相关的生物学标志物极为重要。干扰素诱导蛋白-10(interferon induced protein-10, IP-10)又称C-X-C基序配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10),在免疫应答、炎症反应等过程中发挥重要作用^[3]。趋化因子受体3(C-X-C motif chemokine receptor 3, CXCR3)是IP-10的重要受体,其与IP-10结合后可参与调节细胞因子的释放以及细胞的趋化运动^[4]。研究表明^[5],血清IP-10、CXCR3与急性阑尾炎伴穿孔等炎症疾病的发生发展有关。本研究拟探讨血清IP-10、CXCR3水平与DR患者激光治疗转归的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2024年4月保定市第一中心医院收治的216例DR患者作为研究对象,均行激光治疗。其中男127例,女89例;年龄58~75岁,平均(66.15±4.27)岁;体质指数18.71~25.86 kg/m²,平均(22.72±2.36)kg/m²;糖尿病病程5~10年,平均(8.29±1.05)年;DR分期:V期124例,VI期92例;合并疾病:高血压病97例、高脂血症58例。纳入标准:①符合2型糖尿病诊断标准^[6];②符合《眼科学》^[7]中的DR临床诊断标准,并经过眼科专家确诊;③均为单侧发病;④临床资料无缺失;⑤未接受过激光治疗,且行保守治疗效果不佳、无效;⑥有存在牵拉性视网膜脱离、视网膜前机化膜形成等症状;⑦患者或家属知情同意。排除标准:①伴有青光眼、视神经病变等其他眼科疾病患者;②合并有严重感染、恶性肿瘤患者;③合并大血管病变的患者;④空腹血糖>8.0 mmol/L患者;⑤具有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病肾病严重阶段等严重并发症患者;⑥合并心脏、肝肾功能严重障碍患者;⑦合并眼部手术史的患者。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集DR患者的一般资料,包括性别、年龄、体质量指数、糖尿病病程、DR病程、DR分期、合并疾病(高血压病、高脂血症)、吸烟史、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等。

1.2.2 血清IP-10、CXCR3水平检测

采集DR患者激光治疗前的空腹静脉血样5 mL,室温下静置15 min后对血液离心处理,以转速3 000 r/min离心15 min,

离心半径为8 cm,留取上层清液待测。采用酶联免疫吸附法检测血清IP-10、CXCR3水平,试剂盒采购于上海杏宜生物有限公司,操作方法以及检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 激光治疗转归评估

DR患者均采用德国蔡司VISULAS 532s型眼底激光机,针对局部渗漏、微血管瘤及黄斑水肿进行光凝治疗。激光参数设置如下:功率为200~360 mW,其中黄斑区200~250 mW(避免Bruch膜热损伤),周边部300~360 mW(确保渗漏血管封闭);光斑直径150~220 μm,黄斑精细治疗采用150~200 μm小光斑,周边渗漏区使用200~220 μm大光斑;波长532 nm,可优先作用于异常血管内皮细胞;照射时间0.1~0.2 s,可限制热扩散,降低脉络膜损伤风险;光斑强度设定为Ⅱ~Ⅲ级,可产生灰白色适度凝固斑,平衡血管闭塞与瘢痕形成。每周一次,连续4周。疗效评估依据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)》^[8]中的相关标准。采用眼底血管荧光造影检查,观察指标:眼底血管出血或渗漏相较治疗前明显减少,黄斑水肿情况较治疗前得到好转,视力较治疗前维持或有所提高。满足上述观察指标评估标准中的一项或多项纳入转归良好组;未达到上述评估标准或视网膜病变症状加重者纳入转归不良组。

1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清IP-10、CXCR3水平对DR患者激光治疗转归的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨DR患者激光治疗转归的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DR患者激光治疗效果

216例DR患者行激光治疗后,其中有179例(82.87%)患者激光治疗有效,有37例(17.13%)患者激光治疗无效。根据激光治疗转归情况将患者分为转归良好组(179例)和转归不良组(37例)。

2.2 不同治疗转归患者血清IP-10、CXCR3水平比较

转归良好组血清IP-10、CXCR3水平低于转归不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 血清IP-10、CXCR3水平对DR患者激光治疗转归的预测价值

血清IP-10、CXCR3水平及两指标联合预测DR患者激光治疗转归的AUC分别为0.831、0.769、0.904。见表2、图1。

2.4 DR患者激光治疗转归的单因素分析

两组性别、年龄、体质量指数、糖尿病病程、DR病程、

表1 不同治疗转归患者血清IP-10、CXCR3水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IP-10(pg/mL)	CXCR3(ng/mL)
转归良好组	179	3.02±0.87	6.15±1.34
转归不良组	37	4.75±1.21	8.92±1.57
t值		10.236	11.104
P值		<0.001	<0.001

表2 血清IP-10、CXCR3水平对DR患者激光治疗转归的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
IP-10	0.831	0.781~0.876	3.89 pg/mL	0.892	0.670
CXCR3	0.769	0.724~0.819	7.54 ng/mL	0.892	0.643
IP-10+CXCR3	0.904	0.859~0.954		0.946	0.838

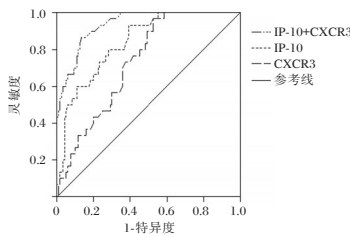


图1 ROC曲线图

DR分期、吸烟史、TC比较差异无统计学意义($P>0.05$)。转归不良组合并高血压病占比、合并高脂血症占比、HbA1c、Hs-CRP、IL-6高于转归良好组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3。

表3 DR患者激光治疗转归的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	转归良好组 (n=179)	转归不良组 (n=37)	t/ χ^2 值	P值
性别				
男	107(59.78)	20(54.05)	0.414	0.520
女	72(40.22)	17(45.95)		
年龄(岁)	66.06±4.57	66.24±4.13	0.222	0.825
体质量指数(kg/m ²)	22.47±2.41	22.97±2.26	1.161	0.247
糖尿病病程(年)	8.02±1.07	8.56±1.14	2.763	0.006
DR病程(年)	2.17±0.51	2.32±0.59	0.316	0.719
DR分期				
V期	103(57.54)	21(56.76)	0.008	0.930
VI期	76(42.46)	16(43.24)		
合并疾病				
高血压病	74(41.34)	23(62.16)	5.373	0.020
高脂血症	42(23.46)	16(43.24)	6.107	0.013
吸烟史	55(30.73)	14(37.84)	0.713	0.398
HbA1c(%)	7.26±1.14	8.07±1.31	3.832	<0.001
TC(mmol/L)	4.39±0.84	4.61±0.76	1.473	0.142
Hs-CRP(mg/L)	9.26±3.18	13.08±3.27	6.620	<0.001
IL-6(ng/mL)	126.38±19.43	149.11±21.14	6.380	<0.001

2.5 DR患者激光治疗转归的多因素分析

将DR患者激光治疗转归情况作为因变量(转归良好=0、转归不良=1),将单因素分析有意义的指标及血清IP-10、CXCR3作为自变量进行Logistic逐步回归分析,结果显示:合并高血压病、Hs-CRP ≥ 11.17 mg/L、IL-6 ≥ 137.75 ng/mL、IP-10 ≥ 3.89 pg/mL、CXCR3 ≥ 7.54 ng/mL是DR患者激光治疗转归的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 DR患者激光治疗转归的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
合并高血压病	无=0;有=1	0.741	0.258	8.249	2.098(1.265~3.479)	0.004
Hs-CRP	<11.17 mg/L=0; ≥ 11.17 mg/L=1	0.924	0.281	10.813	2.519(1.452~4.370)	0.001
IL-6	<137.75 ng/mL=0; ≥ 137.75 ng/mL=1	0.852	0.279	9.325	2.344(1.357~4.050)	0.002
IP-10	<3.89 pg/mL=0; ≥ 3.89 pg/mL=1	1.217	0.292	17.371	3.377(1.905~5.985)	<0.001
CXCR3	<7.54 ng/mL=0; ≥ 7.54 ng/mL=1	1.135	0.284	15.972	3.111(1.783~5.428)	<0.001

3 讨论

DR是糖尿病主要的微血管并发症,其病理进程与慢性高糖诱导的炎症微环境密切相关^[9]。激光光凝治疗是目前用于管理和控制DR的一种重要手段,其利用多波长激光达到治疗目的,但仍有部分患者治疗反应不佳。本研究对216例DR患者行激光治疗,其中有179例(82.87%)患者激光治疗有效,与相关文献报道^[10]的79.31%相符,但仍有37例(17.13%)患者治疗无效,提示激光治疗在不同患者间的差异性。因此,深入分析影响DR患者激光治疗转归的相关因素尤为必要。

IP-10属于C-X-C趋化因子家族,在炎症状态下由巨噬细胞、内皮细胞等分泌,通过结合CXCR3受体调控免疫细胞迁移^[11]。CXCR3表达于效应白细胞上,并通过与配体相互作用调节细胞的趋化迁移。研究表明,CXCR3及其配体参与调控免疫细胞对病灶的定位,在中枢神经系统炎症疾病中发挥重要作用^[12]。许颖等^[13]研究发现,IP-10和CXCR3在儿童特应性皮炎患儿体内呈升高趋势,二指标对儿

童特应性皮炎具有诊断价值。本研究中,转归良好组血清IP-10、CXCR3低于转归不良组,表明高水平IP-10、CXCR3与DR患者激光治疗效果不佳有关,监测IP-10、CXCR3变化可预测激光治疗反应的效果。分析其原因为,在DR中,慢性高糖状态导致的持续性炎症反应是视网膜微血管病变的一个核心特征。IP-10与CXCR3结合激活PI3K/Akt通路,促进单核细胞表面VLA-4表达,增强其与视网膜血管内皮的黏附,形成炎症细胞浸润的正反馈循环,加剧了病理进程;同时,IP-10和CXCR3在激光治疗恢复过程中可通过增强局部免疫反应及介导内皮细胞的活化和迁移,进而导致新生血管形成和视网膜水肿出现,影响激光治疗效果^[14]。

进一步ROC曲线显示,血清IP-10、CXCR3及两指标联合预测DR患者激光治疗转归的AUC分别为0.831、0.769、0.904,表明两指标联合时预测准确性显著提高。多因素分析显示,合并高血压病、Hs-CRP ≥ 11.17 mg/L、IL-6 ≥ 137.75 ng/mL、IP-10 ≥ 3.89 pg/mL、CXCR3 ≥ 7.54 ng/mL是DR患者激光治疗转归的危险因素。其原因可能为,高血压病

(下转第1087页)

多举措联合醒脾养儿颗粒治疗小儿腹泻的临床研究

李雯 张华* 陈曼

[摘要] 目的 探究多举措与醒脾养儿颗粒联用疗法对小儿消化不良性腹泻的治疗效果及对血清胃肠激素和炎症因子水平的影响。方法 纳入2023年1月至2024年6月衡水市妇幼保健院收治的126例消化不良性腹泻患儿,依据随机数字表法分成对照组、观察组,每组63例。对照组接受常规+酪酸梭菌活菌散治疗;观察组接受常规+多举措联合醒脾养儿颗粒治疗。对比两组的治疗效果。结果 治疗3d后,观察组的腹痛、腹泻、腹胀消失时间,大便性状恢复、退烧及住院时间均较对照组短,排便次数较对照组少,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3d后,观察组的汉密尔顿焦虑量表(HAMA)得分较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3d后,观察组的生长抑素(SS)水平高于对照组,而胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 多举措与醒脾养儿颗粒联用疗法可调节消化不良性腹泻患儿的胃肠激素与炎症因子,有效缓解患儿临床症状,有效缩短住院时间。

[关键词] 推拿;中药穴位贴敷;醒脾养儿颗粒;小儿;消化不良性腹泻;胃肠激素;炎症因子

Clinical study on multiple measures combined with Xingpi Yanger granules in the treatment of diarrhea in children

LI Luan, ZHANG Hua*, CHEN Man

(Hebei Hengshui Maternal and Child Health Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To ascertain the therapeutic benefits of a multi-faceted approach, in conjunction with Wake Up Spleen Nourish Children Granules, in the remediation of pediatric dyspeptic diarrhea, whilst concomitantly analyzing the impact on serum gastrointestinal hormone and inflammatory factor concentrations. **Methods** A total of 126 cases of children suffering from dyspeptic diarrhea were recruited from the Department of Pediatrics at Hengshui Maternal and Child Health Hospital from January 2023 to June 2024. The participants were divided into a reference group and a monitoring group using a sample selection process, with 63 cases in each group. The reference group received conventional + clostridium casei bacterial treatment, while the monitoring group received conventional + multi-initiative combined with waking up the spleen and nourishing children's granules. The clinical outcomes of these treatments were then compared. **Results** After three days of therapy, symptoms such as abdominal pain, diarrhea and bloating subsided, along with the improvement of stool properties, body temperature, and the duration of hospitalization, in the monitoring group were markedly diminished compared to the reference group. Furthermore, the number of stools also decreased significantly in the monitoring group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). Additionally, the Hamilton Anxiety Scale (HAMA) values in the monitoring group were lower than in the reference group, indicating a significant disparity ($P<0.05$). The growth inhibitory hormone (SS) levels were higher in the monitoring group compared to the reference group, while the gastric motility hormone (MOT), gastrin (GAS), the interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were lower in the monitoring group compared to the reference group, exhibiting a significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Concurrent use of multi-initiative and Awakening Spleen Nourishing Children Granules treatment can help moderate the levels of gastrointestinal hormones and inflammatory markers in children with dyspeptic diarrhea. This can effectively alleviate their clinical symptoms and expedite their hospitalization.

[KEY WORDS] Tuina; Chinese medicine acupoint application; Wake up spleen and nourish children's granules; Paediatric; Dyspeptic diarrhea; Gastrointestinal hormones; Inflammatory factors

基金项目:河北省中医药管理局项目(2023463)

作者单位:河北省衡水市妇幼保健院儿科,河北,衡水053000

*通信作者:张华, E-mail: 16825401@qq.com

腹泻是儿科领域中较为普遍的临床症状,其中,消化不良所致腹泻在小儿腹泻中占据主要地位,其典型临床特征包括排便呈稀水样、食欲减退等^[1]。若未能尽早干预,患儿可能继发电解质失衡,甚者营养不良,对其生长发育造成不利影响^[2]。当前,临床上针对小儿消化不良性腹泻多采用酪酸梭菌活菌散等微生态治疗策略,但单一微生态药物对患儿疗效不明显^[3]。研究表明^[4],推拿能促进胃肠蠕动,增强脾胃功能、发挥止泻作用;而中药穴位贴敷可作为辅助治疗手段,用于改善小儿腹泻症状。本研究通过对消化不良性腹泻患儿应用多举措联合醒脾养儿颗粒疗法,了解其治疗效果,并评估其对胃肠激素和炎症因子的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2024年6月衡水市妇幼保健院儿科收治的消化不良性腹泻患儿126例。纳入标准:①满足《儿科学》(第8版)^[5]中儿童消化不良性腹泻与《中医儿科学》(第10版)^[6]中脾气虚证的诊断准则;②未检出病毒或细菌感染,粪便检查结果正常^[7];③患儿大便性状为水样或较稀,且大便次数显著上升;④监护人已了解研究内容,并签订知情同意书。排除标准:①合并中至重度脱水与严重全身中毒者;②伴有心、肝、肾等重要脏器病变;③对研究用药有禁忌症的患儿。依据随机数字表法分成对照组(63例)、观察组(63例)。对照组中男患儿33例、女患儿30例;年龄平均为(49.26±7.81)个月。观察组中男患儿32例、女患儿31例;年龄平均为(51.17±6.90)个月。对比所有患儿的一般资料,差异无统计学意义($P>0.05$),具备对比性。本研究经衡水市妇幼保健院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方法

所有患儿均接受稳定水电解质与酸碱平衡,纠正脱水,膳食结构调整等常规治疗。

对照组患儿接受酪酸梭菌活菌散(购自日本米雅利桑制药株式会社,国药准字: SJ20140075)治疗。低于1岁小儿每次0.25袋,每天2次;1~3岁小儿每次0.5袋,每天2次;3~6岁小儿每次0.5袋,每天3次。

观察组患儿接受多举措联合醒脾养儿颗粒治疗。服用(购自贵州健兴药业有限公司,国药准字: Z20025415)醒脾养儿颗粒治疗,低于2岁小儿每次2袋,每天2次;3~6岁小儿每次2袋,每天3次;大于7岁小儿每次3~4袋,每天2次。多举措包括推拿与中药穴位贴敷。推拿:推腹法:双手平摊,以拇指指腹着力,从患儿剑突穴起始,沿腹部正中线缓缓向下推行。揉腹法:掌心轻贴患儿腹部,进行环形揉动;推背法,将拇指指腹紧密贴合于患儿脊柱两侧,自上而下单方向推动,持续操作至患儿脊柱两侧皮肤呈现微红且有温热感为宜,三种方法均操作50~100次,每3天1次。中药穴位贴敷:取吴茱萸10g,丁香、五倍子、炒白术与生姜均5g,一同研磨成细粉,随后加入香油充分搅拌,压成直径3cm的圆饼备用。小儿仰卧,露出脐部,经碘伏消毒,把药饼敷贴在神阙穴,待6~8h后

取下。每日换药1次。两组均进行3d的治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 病症改善时间与排便次数

记录两组的腹痛、腹泻、腹胀消失时间,大便性状恢复、退烧与住院时间,以及治疗前后两组的排便次数。

1.3.2 心理状态

通过汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[8]来评定患者治疗前、治疗3d后的焦虑程度,其由14个条目组成,共56分。

1.3.3 实验室指标检测

1.3.3.1 胃肠激素测定 在治疗前、治疗3d后,抽取空腹时受试者的5mL外周血,并放置30分钟,使用常州市万丰仪器制造有限公司的TD4C台式低速自动平衡离心机,以离心半径为10cm、转速为3000r/min的条件下处理15分钟,取上清液用于后续检测。用放射免疫法对生长抑素(Somatostatin, SS)、胃动素(Motilin, MOT)、胃泌素(Gastrin, GAS)进行检测,所用试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.3.3.2 炎症因子测定 取1.3.3.1中血清,通过酶标仪(由美国Thermo Fisher Scientific公司提供)采取酶联免疫吸附法对肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素17(Interleukin-17, IL-17)水平进行测试,所用试剂盒均由Sigma-Aldrich公司提供。

1.3.4 不良反应情况

记录所有小儿在3d内发生的疲倦、大便干结、呕吐、便秘等消化系统不良反应。

1.4 统计学方法

选取SPSS 26.0软件进行统计。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,同组治疗前后对比、组间对比均运用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 呈现,以 χ^2 比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病症改善时间与排便次数比较

治疗3d后,观察组的腹痛、腹泻、腹胀消失时间,大便性状恢复、退烧及住院时间均短于对照组,排便次数较对照组少,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组HAMA得分对比

治疗3d后,两组HAMA得分较治疗前下降,且观察组的HAMA得分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组胃肠激素对比

治疗3d后,观察组的SS水平高于对照组,而MOT和GAS水平均较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组炎症因子比较

治疗3d后,两组IL-6、IL-17、TNF- α 水平较治疗前下降,且观察组的IL-6、IL-17、TNF- α 水平均较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 两组病症改善时间与排便次数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察组 (63例)	对照组 (63例)	t/χ^2 值	P值
腹痛消失时间(d)	3.08±0.71	3.62±0.85	3.894	<0.001
腹泻消失时间(d)	3.51±0.84	4.47±0.92	6.088	<0.001
腹胀消失时间(d)	3.20±0.86	3.81±1.03	3.667	<0.001
大便秘结恢复时间(d)	3.63±0.90	5.59±1.17	10.599	<0.001
退烧时间(d)	2.25±0.38	3.11±0.42	12.057	<0.001
住院时间(d)	4.37±0.91	5.23±1.26	4.445	<0.001
排便次数(次/d)	治疗前 5.96±0.79 治疗后 1.64±0.38 ^a	5.82±0.83 3.05±0.57 ^a	0.902 16.194	0.369 <0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。表2 两组HAMA得分对比 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	HAMA得分	
		治疗前	治疗后
观察组	63	15.73±2.29	6.87±1.65 ^a
对照组	63	15.52±2.46	12.41±2.32 ^a
t值		0.491	15.480
P值		0.624	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应情况比较

治疗3d后,观察组患儿的不良反应发生率较对照组低,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

依据中医理论,小儿脏腑柔弱,气血阴阳尚未充足,机体抵御能力较弱,故治疗应以驱除外邪并兼顾扶助正气为基本原则^[9]。推拿与中药穴位贴敷均属于中医外治法,现有研究证实两者结合可有效缓解腹泻患儿临床表现,促进肠黏膜屏障

修复^[10]。本研究结果显示,治疗3d后,观察组的腹痛、腹泻等症状消失时间,退烧及住院时间均较对照组短,且HAMA得分较对照组低,提示多举措联合醒脾养儿颗粒可有效改善患儿胃肠道的临床症状,疏散其负面情绪,加速康复进程。醒脾养儿颗粒的组方中,毛大丁草对风寒泄泻等方面具有明显疗效;一点红具备清热解毒作用;蜘蛛香可消食化积、疏肝理气;山栀茶则具有养血补虚、固肠止泻、健脾开胃、滋阴养血的作用^[11],同时结合推拿与中药穴位贴敷措施能促进醒脾养儿颗粒在患儿体内的吸收率,促进患儿康复,缩短住院时间。

GAS、MOT能刺激胃蛋白酶的释放,加快胃肠道蠕动,有助于机体消化,而SS则具有阻碍胃酸分泌的作用^[12]。本研究结果显示,治疗3d后,观察组的SS水平高于对照组,而MOT和GAS水平均低于对照组,说明多举措联合醒脾养儿颗粒疗法在调节胃肠激素水平方面可能更具优势。在中药贴敷剂中,吴茱萸可健胃、祛寒镇痛、止呕;丁香可温中散寒、祛寒止痛;五倍子具有涩肠止泻的作用;炒白术能健脾养胃、祛湿利水;生姜可温胃止呕^[13]。神阙穴位于脐中央,通过贴敷神阙穴给药,药物可经肚脐吸收,直达病灶,起到健脾祛湿、化湿止泻的作用,结合推拿疗法,可增强协同作用,减轻患儿胃肠刺激,改善胃肠运化功能,缓解临床症状^[14]。

IL-6是一种由T细胞合成释放的细胞因子,可增强机体炎症反应强度^[15]。TNF- α 、IL-17均为重要的内源性致热性炎症介质^[16]。本研究结果显示,治疗3d后,观察组的IL-6、IL-17、TNF- α 水平均较对照组低。分析原因为,小儿推拿能快速增强机体正气,扶正祛邪,其中推腹法可助脾气升发,促进脾胃运化;推背法可温煦经脉、健脾和胃;同时结合中药穴位贴敷与醒脾养儿颗粒可有效提升患儿的机体免疫能力,减

表3 两组胃肠激素对比 [$(\bar{x} \pm s)$,ng/L]

组别	n	SS		MOT		GAS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	28.93±4.21	49.17±8.76 ^a	609.17±47.82	417.80±23.79 ^a	141.76±25.80	76.38±13.35 ^a
对照组	63	29.25±4.86	43.08±7.55 ^a	597.66±48.39	451.14±27.50 ^a	142.38±26.29	94.51±14.26 ^a
t值		0.412	4.190	1.345	7.280	0.133	7.370
P值		0.681	<0.001	0.181	<0.001	0.894	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。表4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6 (ng/L)		IL-17 (ng/L)		TNF- α (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	48.75±5.42	17.19±2.14 ^a	61.86±7.65	28.25±3.16 ^a	61.15±7.43	29.20±3.78 ^a
对照组	63	49.08±5.26	24.20±3.57 ^a	62.27±7.49	36.34±4.35 ^a	59.07±6.84	43.19±5.27 ^a
t值		0.351	13.378	0.306	11.948	1.635	17.129
P值		0.726	<0.001	0.760	<0.001	0.105	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。表5 两组不良反应情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	疲倦	大便干结	呕吐	便秘	总发生率
观察组	63	2 (3.17)	2 (3.17)	1 (1.59)	2 (3.17)	7 (11.11)
对照组	63	3 (4.76)	2 (3.17)	2 (3.17)	2 (3.17)	9 (14.29)
χ^2 值						0.286
P值						0.593

少肠道有害菌的侵袭,抑制炎症介质 IL-6 的表达,阻断 TNF- α 、IL-17 的大量分泌,从而减轻腹泻引发的炎症反应^[17]。此外,本研究发现治疗 3 d 后,观察组的不良反应发生率较对照组低,说明多举措联合醒脾养儿颗粒疗法并无增加不良反应。

综上所述,多举措与醒脾养儿颗粒联用疗法用于小儿消化不良性腹泻,可有效调节其胃肠激素水平,抑制体内炎症反应,缓解胃肠道症状,缩短住院时间。

参考文献

- [1] Sweetser S. Gastrointestinal manifestations of systemic diseases[J]. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 2022, 15(1): 2231-2273.
- [2] 王宗燕,韩军民,邢晗,等. 心肌酶、电解质在小儿轮状病毒腹泻治疗及预后评估中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9):1545-1548+1556.
- [3] Peng Y, Ma Y, Luo Z, et al. Lactobacillus reuteri in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13(1): 1254198.
- [4] 刘伟然,孙映雪,王巍. 运水入土推拿法联合穴位贴敷治疗小儿轮状病毒性肠炎的临床观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(4):459-463.
- [5] 王卫平. 儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:251-260.
- [6] 马融. 中医儿科学[M]. 第10版. 北京:中国中医药出版社, 2016:125-126.
- [7] 马国靖,吴银,程刚. 醒脾养儿颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗小儿消化不良性腹泻临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(20): 115-118.
- [8] Wang Y, Wang Y, Ding K, et al. Effectiveness of Psychobi-

otic Bifidobacterium breve BB05 in Managing Psychosomatic Diarrhea in College Students by Regulating Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. Nutrients, 2024, 16(13): 1989.

- [9] 李敏,胡海平. 小儿泄泻停颗粒联合布拉氏酵母菌治疗小儿急性腹泻[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(4):803-806.
- [10] 陈建华,程井军,柳默涵. 小儿推拿联合肚脐穴位贴敷治疗脾虚型泄泻疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(6):80-82.
- [11] 刘桢,杨玥. 醒脾养儿颗粒与蒙脱石散联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗小儿腹泻疗效对比[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(20):2347-2350.
- [12] Zhang YX, Zhang YJ, Miao RY, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine decoction for diabetic gastroparesis: A network meta-analysis[J]. World J Diabet, 2023, 14(3): 313.
- [13] 张华,陈曼,李雯. 穴位贴敷联合醒脾养儿颗粒治疗小儿消化不良性腹泻的效果及对胃肠激素的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(10):1284-1288.
- [14] 叶溪茜,石占利,杨政,等. 健脾消食贴联合红外线照射对 ICU 肠内营养 AECOPD 患者胃肠道并发症的防治效果及对胃肠激素的影响[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(2):261-264.
- [15] 何碧瑜,王佩茹,杨维忠,等. 溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(2):178-181.
- [16] Costache DO, Feroiu O, Ghilencea A, et al. Skin Inflammation Modulation via TNF- α , IL-17, and IL-12 Family Inhibitors Therapy and Cancer Control in Patients with Psoriasis[J]. Internat J Mol Sci, 2022, 23(9): 5198.
- [17] 赵雪晴,董玲,张明,等. 腹背经穴推拿治疗婴儿肠绞痛的治疗评价[J]. 针灸推拿医学(英文版), 2023, 21(2):156-161.

(上接第 1083 页)

加重血管损害,增强微循环障碍;Hs-CRP 和 IL-6 升高加剧视网膜组织损伤和屏障破坏;IP-10 和 CXCR3 的升高可促进炎症细胞聚集,恶化局部炎症,影响激光治疗效果。

综上所述,血清 IP-10、CXCR3 在 DR 激光治疗转归不良患者中均呈高表达,在预测 DR 患者激光治疗转归方面具有一定的临床价值,且两指标联合检测的效能更佳。

参考文献

- [1] 任国强,李炳辉,李恭驰,等. 基质金属蛋白酶-9 与血管内皮生长因子在糖尿病血管生成中作用的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1):59-62.
- [2] Mishra S, Vishwakarma PK, Tripathi M, et al. Diabetic Retinopathy: Clinical Features, Risk Factors, and Treatment Options[J]. Curr Diabetes Rev, 2024, 20(7):e271023222871.
- [3] Li Y, Wang C, Yin X, et al. Profile and clinical significance of interferon gamma-inducible protein-10 (IP-10) and its receptor in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(16):14879-14888.
- [4] 李艳萌,徐德龙,夏向峰,等. TNF- α 通过 CXCL10/CXCR3 信号通路促进结肠癌细胞上皮间质化的相关分子机制[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(2):326-330.
- [5] 王贵波,武娜,魏红,等. 血清 CXC 趋化因子受体 3、干扰素诱导蛋白-10 水平对儿童急性阑尾炎伴穿孔的诊断价值[J].

实用医院临床杂志, 2023, 20(1):27-31.

- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [7] 杨培增,范先群. 眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [8] 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.
- [9] 王潇亮,熊剑. 乙醛脱氢酶 2 在高糖诱导神经元损伤中的作用[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(2): 7-12.
- [10] 康建芳,孙昊,冯军. 康柏西普玻璃体内注射联合 532nm 激光全视网膜光凝治疗糖尿病视网膜病变[J]. 中国临床研究, 2019, 32(9):1189-1192.
- [11] Moreno B, Hueso L, Ortega R, et al. Association of chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 with insulin resistance and enhance leukocyte endothelial arrest in obesity[J]. Microvasc Res, 2022, 139(1):104254.
- [12] Wang F, Guo B, Jia Z, et al. The Role of CXCR3 in Nervous System-Related Diseases[J]. Mediators Inflamm, 2024, 2024(1):8347647.
- [13] 许颖,尉景娟,孙伟. 儿童特应性皮炎患儿血清 IP-10 和 CXCR3 水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(18):2254-2257.
- [14] Ji F, Zhang H, Ge Q. Effect of IP-10/CXCR3 signaling pathway on rats with diabetic retinopathy[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(11):233-238.

肺炎支原体肺炎患者血清PLR、NLR变化与血清MP-IgM抗体滴度的相关性及其临床意义

周红¹ 巫瑞¹ 王丽¹ 高亚洲² 李宏^{1*}

[摘要] 目的 探究肺炎支原体肺炎(MPP)患者血清血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)变化与肺炎支原体-免疫球蛋白M(MP-IgM)抗体滴度的相关性及其临床意义。方法 选取2020年6月至2024年6月西安交通大学第一附属医院呼吸与危重症医学科收治的98例MPP患者,依据患者病情严重程度分为轻症组和重症组,依据MP-IgM抗体滴度分为低滴度组、中滴度组和高滴度组,收集患者一般资料,比较轻症组和重症组、低滴度组、中滴度组和高滴度组血清PLR、NLR及MP-IgM抗体滴度,分析PLR、NLR与MP-IgM抗体滴度的相关性,分析PLR、NLR对MPP病情严重程度的评估价值。结果 重症组PLR、NLR值显著高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$),且两组MP-IgM抗体滴度分布比较差异有统计学意义($P<0.05$);PLR、NLR值:高滴度组>中滴度组>低滴度组,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman相关性分析显示,PLR、NLR与抗体滴度呈正相关($r=0.630, 0.749, P<0.05$);ROC分析显示,PLR、NLR单独评估病情严重程度AUC值为0.878、0.783;联合评估的AUC值为0.940,显著高于PLR、NLR单独评估($Z=2.294, 3.509, P<0.05$)。结论 MPP患者PLR、NLR与MP-IgM抗体滴度水平呈正相关,临床可通过PLR、NLR指标联合评估MPP病情,采取相应针对措施、调整治疗方案,改善患者患者。

[关键词] 肺炎;血小板/淋巴细胞比值;中性粒细胞/淋巴细胞比值;肺炎支原体-免疫球蛋白M

Correlation between changes in serum PLR and NLR and serum MP-IgM antibody titer in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and their clinical significance

ZHOU Hong¹, WU Rui¹, WANG Li¹, GAO Yazhou², LI Hong^{1*}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710061)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between changes in serum platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin M (MP-IgM) antibody titer in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) and their clinical significance. **Methods** Ninety-eight patients with MPP who were admitted to the Department of Respiratory Medicine at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from June 2021 to June 2024 were selected. They were divided into the mild group and the severe group based on severity. Additionally, they were categorized into the low titer group, the medium titer group, and the high titer group based on MP-IgM antibody levels. Patients' general data, serum PLR, NLR, and MP-IgM antibody titers were collected and analyzed comparatively. The correlation between PLR, NLR, and MP-IgM antibody titers was also examined. The value of PLR and NLR in assessing the severity of MPP was evaluated. **Results** PLR and NLR in the severe group were significantly higher than those in the mild group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was also a statistically significant difference in MP-IgM antibody titer between the two groups ($P<0.05$). PLR and NLR decreased in order from the high titer group to the medium titer group to the low titer group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed a positive correlation between PLR and NLR with antibody titer ($r=0.630, 0.749, P<0.05$). ROC analysis showed that the AUCs of PLR and NLR for evaluating severity were 0.878 and 0.783, respectively. The AUC of the combination of the two was 0.940, sig-

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2018JQ8040)

作者单位:1. 西安交通大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,陕西,西安 710061

2. 西安交通大学第一附属医院急诊科,陕西,西安 710061

*通信作者:李宏, E-mail:zh13571885275@163.com

nificantly greater than that of PLR alone and NLR alone ($Z=2.294, 3.509, P<0.05$). **Conclusion** PLR and NLR are positively correlated with MP-IgM antibody titer in patients with MPP. Clinically, the condition of MPP can be evaluated using PLR and NLR in combination. Based on this information, appropriate measures can be taken, and treatment plans can be adjusted to improve the prognosis.

[KEY WORDS] Pneumonia; Platelet/lymphocyte ratio; Neutrophil/lymphocyte ratio; Mycoplasma pneumoniae immunoglobulin M

肺炎支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)是常见的呼吸道感染疾病之一,其发病率在近年来有所上升^[1]。MPP的发病机制复杂,涉及免疫应答、炎症反应等多个方面,易引发多种并发症,严重影响患者的健康和生活质量^[2]。研究显示^[3],部分MPP患者发病后可快速进展为重症,如肺实变、胸腔积液等,不利于患者预后改善,因此需要早期对患者病情进行识别。临床研究显示^[4],血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)在多种感染性疾病中均存在异常变化,且与疾病的严重程度相关。肺炎支原体-免疫球蛋白M(mycoplasma pneumoniae immunoglobulin M, MP-IgM)抗体是发生MPP后出现的早期抗体,其滴度水平与MPP的病情严重程度及预后密切相关,可用于评估MPP的病情^[5]。本研究将分析MPP患者中PLR、NLR与MP-IgM抗体滴度的变化,以期对MPP的病情评估及指导治疗提供新的思路和方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年6月至2024年6月西安交通大学第一附属医院呼吸与危重症医学科收治的98例MPP患者作为研究对象,收集患者性别、年龄、病程、体重指数等一般资料。纳入标准:①符合MPP诊断标准^[6];②年龄>18岁;③入组前未接受相关治疗;④发病至入院时间不超过7d;⑤无其他系统并发症;⑥患者和(或)家属知情同意。排除标准:①反复呼吸道感染者;②免疫力低下者;③合并支气管哮喘者;④合并重要脏器功能障碍者;⑤存在其他病原菌感染者。患者病情程度评定标准^[7]:肺部体征轻,且未出现肺外并发症,胸部X片提示间质性肺炎或支气管肺炎为轻症;肺部体征重,至少存在2个系统肺外并发症,X片显示大片实变影或胸腔积液为重症。依据评定标准98例患者中51例患者为轻症,纳入为轻症组;47例患者为重症,纳入为重症组。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

表1 不同病情严重程度患者一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(d)	体重指数(kg/m ²)
		男	女			
重症组	47	28(59.57)	19(40.43)	46.27±4.26	13.42±3.56	22.38±2.06
轻症组	51	25(49.02)	26(50.98)	45.68±5.03	12.75±2.88	22.97±3.05
χ^2/t 值		1.097		1.258	1.028	1.113
P值		0.295		0.211	0.307	0.269

1.2 方法

1.2.1 中性粒细胞、淋巴细胞、血小板检测及PLR、NLR计算

采集患者清晨空腹静脉血2 mL,抗凝剂处理后4 h内采用血细胞分析仪检测患者中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数值,并由分析软件计算PLR、NLR,PLR=血小板/淋巴细胞比值、NLR=中性粒细胞/淋巴细胞比值。

1.2.2 MP-IgM抗体滴度检测

采集患者清晨空腹静脉血2 mL,置于3 000 r/min离心机,离心半径10 cm,离心10 min,取血清,采用肺炎支原体IgM抗体检测试剂盒检测MP-IgM抗体滴度,按照试剂盒说明书严格执行,试剂盒均由珠海丽珠试剂股份有限公司提供。依据滴度结果分组:滴度=1:80为低滴度,滴度=1:160或1:320为中滴度,滴度 \geq 1:640为高滴度。

1.3 统计学方法

选用统计学软件SPSS 25.0处理数据,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用SNK- q 检验;采用Spearman相关性分析PLR、NLR值与抗体滴度的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析指标的诊断价值,评估效能以曲线下面积(AUC)表示,诊断效能比较采用DeLong检验,联合诊断建立Logistic预测模型; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者血清PLR、NLR、MP-IgM抗体滴度分布比较

重症组PLR、NLR值显著高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$),且两组MP-IgM抗体滴度分布比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同病情严重程度患者血清PLR、NLR、MP-IgM抗体滴度分布比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	n	PLR	NLR	MP-IgM抗体滴度分布		
				低滴度	中滴度	高滴度
重症组	47	182.87±28.45	4.32±1.15	14(29.79)	15(31.91)	18(38.30)
轻症组	51	145.59±26.69	3.04±0.91	25(49.02)	20(39.22)	6(11.76)
Z/t值		6.790	6.949		2.272	
P值		<0.001	<0.001		0.006	

2.2 不同MP-IgM抗体滴度患者PLR、NLR值比较

经检测,滴度=1:80的低滴度患者39例,滴度=1:160或1:320的中滴度患者35例,滴度 \geq 1:640的高滴度患者24例。PLR、NLR值:高滴度组>中滴度组>低滴度组,差异有统计

学意义($P<0.05$)。见表3。经 Spearman 相关性分析显示, PLR、NLR 与抗体滴度呈正相关($r=0.630, 0.749, P<0.05$)。

表3 不同 MP-IgM 抗体滴度患者 PLR、NLR 值比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PLR	NLR
低滴度(滴度=1:80)	39	141.43±23.56	2.99±0.43
中滴度(滴度=1:160或1:320)	35	170.92±25.88 ^a	3.71±1.04 ^a
高滴度(滴度≥1:640)	24	188.42±26.71 ^{ab}	4.66±1.22 ^{ab}
F 值		28.234	25.318
P 值		<0.001	<0.001

注:与低滴度相比,^a $P<0.05$;与中滴度相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 PLR、NLR 值对 MPP 病情严重程度的评估价值

以 MPP 严重程度为参照(轻症=0,重症=1), PLR、NLR 联合评估构建 Logistic 回归模型,方程 $\log(P)=-16.468+0.073*PLR+1.244*NLR$ 。ROC 分析显示, PLR、NLR 单独评估病情严重程度 AUC 值为 0.878(0.796~0.935)、0.783(0.688~0.860);联合评估的 AUC 值为 0.940(0.873~0.978),显著高于 PLR、NLR 单独评估($Z=2.294, 3.509, P<0.05$)。见表4、图1。

表4 PLR、NLR 值对 MPP 病情严重程度的评估价值

检测指标	AUC	约登指数	cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
PLR	0.878(0.796~0.935)	0.630	164.80	78.72	84.31	<0.001
NLR	0.783(0.688~0.860)	0.554	4.47	57.45	98.04	<0.001
联合	0.940(0.873~0.978)	0.796		89.36	90.20	<0.001

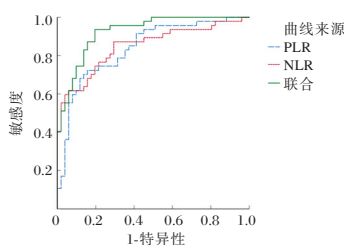


图1 ROC 曲线图

3 讨论

MPP 是一种常见的社区获得性肺炎,该疾病不仅给患者带来刺激性干咳、发热及喘息等临床症状,还可能引发系列并发症。因此,对于肺炎支原体肺炎行及时诊断、评估及治疗显得尤为重要^[8]。血清指标监测作为一种非侵入性、易操作且相对准确的检测方法,可通过监测患者血清相关生物学标志物,实现对患者病情、预后等的评估诊断,为制定个性化的治疗方案提供有力依据,在 MPP 的诊疗过程中发挥着不可替代的作用^[9]。

炎症类疾病患者通常存在炎症反应和免疫紊乱,患者血小板和淋巴细胞数量和比例会发生变化^[10]。MPP 患者机会释放促炎因子,上述因子能够刺激骨髓中的巨核细胞增生并分化为血小板,导致血小板数量增多,而血小板的增多进一步加剧了血液的凝固性,更易导致机体在感染部位形成血栓,限制病原体的扩散,因此在 MPP 患者中存在 PLR 值升高表现^[11]。此外, MPP 患者释放的大量促炎因子还可刺激

骨髓释放中性粒细胞进入血液循环,以对抗病原体和清除感染部位的坏死组织,且炎症反应和免疫应答可消耗部分淋巴细胞,因此 MPP 患者 NLR 值呈现升高状态^[12]。当肺炎支原体入侵机体后,机体免疫系统会分泌抗体来对抗病原体。其中 IgM 抗体是急性感染期的主要抗体之一,因此 MP-IgM 抗体滴度的升高是机体对病原体感染产生免疫应答的直接结果^[13]。本研究结果显示,重症组 PLR、NLR 值高于轻症组,且两组 MP-IgM 抗体滴度分布存在明显差异。分析原因可能在于,重症 MPP 患者机体炎症反应更为剧烈,免疫紊乱情况更严重,血小板、中性粒细胞和淋巴细胞的数量和比例变化更显著,因此重症患者中上述指标水平更高,导致 PLR、NLR 值同样相对升高^[14]。此外本研究还发现,不同 MP-IgM 抗体滴度患者 PLR、NLR 值存在差异,且 PLR、NLR 与抗体滴度呈正相关。分析原因, PLR、NLR 值和机体炎症免疫水平相关联,而 MPP 患者感染病原菌后,机体产生特异性抗体,随着病情的加重,炎症反应加重,因病原菌产生的 MP-IgM 抗体也增多,因而 PLR、NLR 值与 MP-IgM 抗体滴度水平呈现正相关。何楷印等^[15]研究显示, PLR、NLR 指标均可准确对重症 MPP 患儿进行诊断评估,两指标单独诊断的 AUC 分别高达 0.808 和 0.793。本研究结果显示, PLR、NLR 单独评估病情严重程度 AUC 值为 0.878、0.783,与上述研究结果相近,具有显著评估价值;进一步将上述两指标进行联合分析发现,联合评估的 AUC 值为 0.940,联合评估效能显著高于 PLR、NLR 单独评估。结果表明,两者联合用于 MPP 患者病情评估可进一步提高其效能,可为临床提供指导。

综上所述,不同严重程度的 MPP 患者血清 PLR、NLR 及 MP-IgM 抗体滴度存在显著差异,重症者上述指标存在显著升高情况;不同 MP-IgM 抗体滴度患者 PLR、NLR 值也存在差异,且 MP-IgM 抗体滴度分布与 PLR、NLR 值呈正相关关系。临床工作者可通过联合检测 MPP 患者的 PLR、NLR,实现对患者病情严重程度的评估,进一步为患者治疗方案改进提供参考。

参考文献

- [1] 王赞,罗智花,刘洪.肺炎支原体抗体效价对 MPP 的诊断价值及与气道炎症反应的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1379-1383.
- [2] 马慧,林海庆,李胡珺.血清 D-D、PCT 联合 CRP 检测在肺炎支原体肺炎患儿病情及预后评估中的作用[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):15-18.
- [3] Ding G, Zhang X, Vinturache A, et al. Challenges in the treatment of pediatric Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(7):3001-3011.
- [4] 张华军,段晓春,庄国权,等.外周血白细胞水平对脑挫裂伤血肿进展的预测作用[J].中华神经外科杂志,2024,40(5):455-460.
- [5] 刘亚峰,闫春良,任冠军,等.肺炎支原体肺炎患者 Th17/Treg 免疫平衡与 MP-IgM 抗体滴度的关系及对预后的预测价值[J].中国医刊,2025,60(2):149-155.

(下转第 1094 页)

痛风性膝关节炎的MRI影像学特征及其与SUA、IL-1 β 、IL-6、ESR水平的关系

姜福民¹ 张秀英^{2*} 付庆鹏¹ 邓晓强¹ 杨又玮¹ 金明山¹

[摘要] **目的** 探讨痛风性膝关节炎的磁共振成像(MRI)影像学特征及其与血尿酸(SUA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、红细胞沉降率(ESR)水平的关系。**方法** 选取2021年7月至2024年8月兴安盟人民医院收治的痛风性膝关节炎患者163例,根据患者有无症状积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏、骨髓水肿进行分组,检测各组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平,采用Spearman相关性分析血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR与痛风性膝关节炎患者MRI影像学特征的相关性。**结果** 163例痛风性膝关节炎患者中有关节积液131例,纳入有关节积液组,无关节积液32例,纳入无关节积液组;有滑膜增厚114例,纳入有滑膜增厚组,无滑膜增厚49例,纳入无滑膜增厚组;有痛风石106例,纳入有痛风石组,无痛风石57例,纳入无痛风石组;有骨质破坏89例,纳入有骨质破坏组,无骨质破坏74例,纳入无骨质破坏组;有骨髓水肿71例,纳入有骨髓水肿组,无骨髓水肿92例,纳入无骨髓水肿组。有关节积液组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平高于无关节积液组($P<0.05$)。有滑膜增厚组血清SUA、IL-1 β 、IL-6水平高于无滑膜增厚组($P<0.05$)。有痛风石组血清SUA水平高于无痛风石组($P<0.05$)。有骨质破坏组血清SUA水平高于无骨质破坏组($P<0.05$)。有骨髓水肿组血清IL-1 β 、IL-6水平高于无骨髓水肿组($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,血清SUA与痛风性膝关节炎患者关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏均呈正相关($P<0.05$);血清IL-1 β 、IL-6与痛风性膝关节炎患者关节积液、滑膜增厚、骨髓水肿均呈正相关($P<0.05$);全血ESR与痛风性膝关节炎患者关节积液呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平与痛风性膝关节炎患者MRI影像学特征存在一定的关系。

[关键词] 痛风性膝关节炎; 磁共振成像; 血尿酸; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-6; 红细胞沉降率

A study of MRI imaging features of gouty knee osteoarthritis and their relationship with levels of SUA, IL-1 β , IL-6 and ESR

JIANG Fumin¹, ZHANG Xiuying^{2*}, FU Qingpeng¹, DENG Xiaoqiang¹, YANG Youwei¹, JIN Mingshan¹

(1. Department of Bone and Joint Sports Medicine, 2. Operating Room, Xing'an League People's Hospital, Xing'an League Ulanhot, Inner Mongolia Autonomous Region, China, 137400)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the magnetic resonance imaging (MRI) imaging features of gouty knee osteoarthritis and its relationship with levels of blood uric acid (SUA), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). **Methods** 163 patients with gouty knee osteoarthritis were admitted to Xing'an League People's Hospital from July 2021 to August 2024. The patients were grouped based on the presence or absence of joint effusion, synovial thickening, gouty stone, bone destruction, and bone marrow edema, and the levels of serum SUA, IL-1 β , IL-6, and whole-blood ESR of each group were detected, the correlation of serum SUA, IL-1 β , IL-6, and whole-blood ESR with MRI imaging features of the patients with gouty knee osteoarthritis was analyzed using Spearman correlation. **Results** Among the 163 patients with gouty knee osteoarthritis, 131 cases with joint effusion were included in the group with joint effusion, while 32 cases without joint effusion were included in the group without joint effusion. Additionally, 114 cases with synovial thickening were included in the group with synovial thickening, and 49 cases without synovial thickening were included in the group without synovial thickening. There were 106 cases with gouty stones included in the group with gouty stones and 57 cases without gouty stones included in the group without gouty stones. Furthermore, 89 cases with bone destruction, were included in the group with bone destruction, while 74 cases without bone destruction, included in the group without bone destruction. Lastly, 71 cases with bone

基金项目:内蒙古自治区公立医院科研联合基金项目(2024GLLH0889);兴安盟人民医院院级科研项目(YJXM2024YB3)

作者单位:1.兴安盟人民医院骨关节运动医学科,内蒙古自治区,兴安盟乌兰浩特 137400

2.兴安盟人民医院手术室,内蒙古自治区,兴安盟乌兰浩特 137400

*通信作者:张秀英, E-mail: zxy13847981832@126.com

marrow edema were included in the group with bone marrow edema, and 92 cases without bone marrow edema were included in the group without bone marrow edema. Levels of serum SUA, IL-1 β , IL-6, and whole blood ESR were higher in the group with synovial effusion than in the group without synovial effusion ($P<0.05$). Similarly, levels of serum SUA, IL-1 β , and IL-6 were higher in the group with synovial thickening than in the group without synovial thickening ($P<0.05$). Levels of serum SUA were also higher in the group with gout stones than in the group without gout stones ($P<0.05$). Levels of serum SUA were higher in the group with bone destruction than in the group without bone destruction ($P<0.05$). Levels of serum IL-1 β and IL-6 were higher in the group with bone marrow edema than in the group without bone marrow edema ($P<0.05$). Spearman's correlation analysis showed that serum SUA was positively correlated with joint effusion, synovial thickening, gouty stones, and bone destruction in patients with gouty knee arthritis ($P<0.05$). Serum IL-1 β and IL-6 were positively correlated with joint effusion, synovial thickening, gouty stones, and bone destruction in patients with gouty knee arthritis ($P<0.05$). Whole blood ESR was positively correlated with joint effusion in patients with gouty knee arthritis ($P<0.05$). **Conclusion** There was a relationship between levels of serum SUA, IL-1 β , IL-6, and whole-blood ESR and MRI imaging features in patients with gouty knee osteoarthritis.

[KEY WORDS] Gouty knee arthritis; Magnetic resonance imaging; Serum uric acid; Interleukin-1 β ; Interleukin-6; Erythrocyte sedimentation rate

痛风性膝关节炎易引起关节结构受损及骨组织侵蚀,严重者甚至导致肢体残疾^[1]。X射线检查因对痛风性膝关节炎早期病变的检出率较低,应用较受限^[2]。磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)因能有效反映骨组织及软组织病变情况,近年已被广泛用于检查各种关节病变^[3]。血清学检测因简单、经济等特点近年也被广泛用于疾病的检查中。研究^[4]发现,炎症反应在痛风性膝关节炎发生发展过程中起着重要作用。尿酸(Serum uric acid, SUA)是评估痛风患者病情的有效标志物^[5]。白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)是反映机体炎症状况的有效标志物^[6-8]。本研究旨在探索SUA、IL-1 β 、IL-6、ESR与痛风性膝关节炎患者MRI特征的关系,以期为该病的早期诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月至2024年8月兴安盟人民医院收治的痛风性膝关节炎患者163例,其中男150例,女13例;病程0.5~10年,平均(5.76 \pm 1.22)年;年龄18~75岁,平均(47.84 \pm 8.20)岁。本研究已获得兴安盟人民医院伦理委员会批准。

纳入标准:①痛风性膝关节炎诊断参照《内科学》^[9];②首次确诊为痛风性膝关节炎者;③年龄18~75岁者;④患者签署相关同意书等。排除标准:①伴有感染性关节炎者;②既往存在关节外伤及痛风病史者;③既往接受过膝关节手术史者;④入组前已接受过相关抗炎药物治疗者;⑤伴有溃疡性结肠炎及慢性肾盂肾炎者等。

1.2 方法

1.2.1 MRI检查

患者入院后均接受MRI检查,检查仪器选用西门子3.0 T磁共振仪,检查用膝关节检测专用线圈。对患者矢状位、冠状位、横断面进行扫描检查,其中矢状位扫描参数:间距、层厚分别为1.0 mm、4.0 mm,视野为16 cm \times 16 cm, T1

快速自旋回波时间为32 s;冠状位间距、层厚参数同矢状位,视野为17 cm \times 17 cm, T1快速自旋回波时间为12.2 s;横断面扫描视野大小同冠状位, T1快速自旋回波时间为12.0 s。部分患者行增强扫描。获取的图片由1名风湿免疫科和2名影像科医生在双盲条件下进行阅片,观察患者是否存在关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏、骨髓水肿等情况,当医生意见出现分歧时则共同协商得出一致结果。

1.2.2 血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平检测

患者入院后采集静脉血4 mL,取2 mL以离心半径8 cm离心(3 000 r/min, 10 min)后取血清,以酶联免疫吸附试验测定血清SUA、IL-1 β 、IL-6水平,试剂盒均购自美国贝克曼公司;另外取剩余2 mL全血放于抗凝管中采用全自动动态血沉仪(ESR-30型,上海迅达医疗仪器有限公司)测定全血ESR水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据,计量资料均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,予以独立样本 t 检验。采用Spearman相关性分析血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平与痛风性膝关节炎患者MRI影像学特征的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痛风性膝关节炎患者MRI影像学特征

163例痛风性膝关节炎患者中有关节积液131例,纳入有关节积液组,无关节积液32例,纳入无关节积液组;有滑膜增厚114例,纳入有滑膜增厚组,无滑膜增厚49例,纳入无滑膜增厚组;有痛风石106例,纳入有痛风石组,无痛风石57例,纳入无痛风石组;有骨质破坏89例,纳入有骨质破坏组,无骨质破坏74例,纳入无骨质破坏组;有骨髓水肿71例,纳入有骨髓水肿组,无骨髓水肿92例,纳入无骨髓水肿组。

2.2 有关节积液组和无关节积液组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较

有关节积液组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平

高于无关节积液组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 有关节积液组和无关节积液组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	ESR (mm/h)
有关节积液组	131	587.35 \pm 51.22	38.95 \pm 7.78	57.34 \pm 8.83	36.94 \pm 6.62
无关节积液组	32	541.12 \pm 30.09	30.13 \pm 4.47	45.21 \pm 4.73	32.16 \pm 2.87
t 值		4.896	6.160	7.500	3.987
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 有滑膜增厚组和无滑膜增厚组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较

有滑膜厚度组血清SUA、IL-1 β 、IL-6水平高于无滑膜厚度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 有滑膜增厚组和无滑膜增厚组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	n	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	ESR (mm/h)
有滑膜增厚组	114	594.24 \pm 44.16	40.88 \pm 7.22	56.67 \pm 6.27	36.05 \pm 6.31
无滑膜增厚组	49	541.12 \pm 32.47	28.71 \pm 5.33	50.97 \pm 3.36	35.89 \pm 6.27
t 值		7.580	10.614	5.997	0.149
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.882

2.4 有痛风石组和无痛风石组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较

有痛风石组血清SUA水平高于无痛风石组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 有痛风石组和无痛风石组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	n	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	ESR (mm/h)
有痛风石组	106	596.74 \pm 47.23	37.54 \pm 6.89	55.21 \pm 5.77	36.03 \pm 6.27
无痛风石组	57	543.92 \pm 35.71	36.63 \pm 6.78	54.49 \pm 5.64	35.94 \pm 6.18
t 值		7.381	0.809	0.766	0.088
P 值		<0.001	0.420	0.445	0.930

2.5 有骨质破坏组和无骨质破坏组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较

有骨质破坏组血清SUA水平高于无骨质破坏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.6 有骨髓水肿组和无骨髓水肿组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较

有骨髓水肿组血清IL-1 β 、IL-6水平高于无骨髓水肿组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表4 有骨质破坏组和无骨质破坏组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	n	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	ESR (mm/h)
有骨质破坏组	89	606.54 \pm 46.23	37.37 \pm 7.24	55.06 \pm 5.57	36.07 \pm 4.43
无骨质破坏组	74	544.27 \pm 33.69	37.04 \pm 7.13	54.84 \pm 5.34	35.92 \pm 4.36
t 值		9.649	0.292	0.256	0.217
P 值		<0.001	0.771	0.798	0.829

表5 有骨髓水肿组和无骨髓水肿组血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	n	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	ESR (mm/h)
有骨髓水肿组	71	578.38 \pm 37.88	42.76 \pm 5.56	63.01 \pm 9.75	36.11 \pm 3.29
无骨髓水肿组	92	578.19 \pm 36.55	32.95 \pm 3.67	48.75 \pm 5.44	35.92 \pm 3.16
t 值		0.032	13.534	11.847	0.374
P 值		0.974	<0.001	<0.001	0.709

2.7 血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR与痛风性关节炎患者MRI影像学特征的相关性

Spearman 相关性分析显示,血清SUA与痛风性关节炎患者关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏均呈正相关($P<0.05$);血清IL-1 β 、IL-6与痛风性关节炎患者关节积液、滑膜增厚、骨髓水肿均呈正相关($P<0.05$);全血ESR与痛风性关节炎患者关节积液呈正相关($P<0.05$)。见表6。

3 讨论

痛风患者因机体嘌呤代谢障碍,SUA正常排出受阻,导致SUA长期处于较高水平,继而沉积在关节及其周围软组织,引发痛风性关节炎。据调查^[10],我国痛风性关节炎的发病率为0.03%~10.47%。MRI检查能弥补X射线检查的不足,其可有效反映滑膜、软骨等软组织病变,且在识别相关性炎症特征及痛风结节方面能显示出较高的敏感性,在痛风性关节炎的诊断中具有显著优势^[11]。本研究MRI检查结果显示,关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏及骨髓水肿患者占比分别为80.37%、69.94%、65.03%、54.60%、43.56%,提示痛风性关节炎患者MRI特征表现主要包括关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏及骨髓水肿。痛风性关节炎患者因关节处SUA沉积,易引发炎症,且随病情反复发作,尿酸盐晶体在关节滑液中长期存在,进而易导致关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏及骨髓水肿等的出现,而MRI能有效识别膝关节滑膜、软骨软组织病变及相关炎症特征和痛风结节,故易提高上述情况的检出情况。

表6 血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR与痛风性关节炎患者MRI影像学特征的相关性

指标	关节积液		滑膜增厚		痛风石		骨质破坏		骨髓水肿	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
SUA	0.507	<0.001	0.513	<0.001	0.498	<0.001	0.524	<0.001	0.411	0.672
IL-1 β	0.514	<0.001	0.489	<0.001	0.435	0.541	0.409	0.623	0.499	<0.001
IL-6	0.513	<0.001	0.508	<0.001	0.398	0.479	0.423	0.664	0.517	<0.001
ESR	0.501	<0.001	0.425	0.510	0.378	0.514	0.437	0.623	0.388	0.543

炎症反应在痛风湿性膝关节炎中起关键作用^[12]。IL-1 β 能诱导关节内部细胞产生其它炎性介质,致使炎症反应亢进。研究^[13]发现,关节炎滑膜细胞上清液中可检测到IL-1 β 异常升高。IL-6能参与机体免疫炎症反应的调节,其高表达多提示机体呈炎症状态,可对软骨结构造成破坏^[14]。此外,在风湿性关节炎活动期及急性炎症期等均可监测到机体ESR呈病理性升高^[15]。本研究结果显示,较无关节积液组,有关节积液组SUA、IL-1 β 、IL-6、ESR更高;较无滑膜增厚组,有滑膜增厚组SUA、IL-1 β 、IL-6更高;较无痛风石组和无骨质破坏组,有痛风石组及有骨质破坏组SUA更高;较无骨髓水肿组,有骨髓水肿组IL-1 β 、IL-6更高;且SUA与关节积液、滑膜增厚、痛风石、骨质破坏呈正相关,IL-1 β 、IL-6与关节积液、滑膜增厚、骨髓水肿呈正相关,ESR与关节积液呈正相关。推测原因可能为,痛风湿性膝关节炎患者发病初期,尿酸盐晶体刺激滑膜内软组织出现无菌性炎症,滑膜充血水肿,导致反应性增生,进而引发关节积液、滑膜增厚、痛风石及骨质破坏等,而上述情况的发生可增加患者关节表面渗透压,影响软骨细胞生物微环境,导致骨细胞代谢异常,又促进IL-1 β 、IL-6等的渗出,导致软骨下骨组织局部缺血缺氧,引发骨髓水肿,形成恶性循环。

综上,血清SUA、IL-1 β 、IL-6及全血ESR水平与痛风湿性膝关节炎患者MRI影像学特征存在一定的关系。

参考文献

- [1] Li HN, Liu J, Shao Z, et al. Gouty arthritis patients' diagnostic, biochemical, and hematological characteristics study: a single-center retrospective study [J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2024, 25(1): 1054-1054.
- [2] 杨君, 李笑石, 黄家欣, 等. CT平扫、X线检查及MR扫描技术在痛风关节炎中的诊断效能分析与对比[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(9): 167-169.
- [3] Yang Y, Guo Y, Yu S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in gouty arthritis involving large joints of the upper extremities [J]. *BMC Med Imaging*, 2022, 22(1): 167-167.
- [4] Zhu KJ, Deng GS, Zhang LY, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with renal impairment among patients with acute gouty arthritis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(11): 2995-3000.
- [5] 潘德璋, 付俊, 陈芬, 等. 高尿酸血症并发痛风湿性关节炎危险因素分析[J]. *微循环学杂志*, 2024, 34(4): 52-55.
- [6] 石娇, 吴东明, 李静, 等. 痛风湿性关节炎中IL-1 β /Caspase-1介导的细胞焦亡的作用研究[J]. *成都医学院学报*, 2020, 15(1): 19-22.
- [7] 梁晖, 张意侗, 解纪惠, 等. 急性痛风湿性关节炎患者血清IL-1 β 、IL-6、IL-8与疼痛的相关性[J]. *河北医学*, 2019, 25(1): 22-25.
- [8] Wu H, Zhou H, Chen P. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio (nlr), platelet-lymphocyte ratio (plr), and mean platelet volume (mpv) with gout activity: a monocentric and retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(35): 30242-30242.
- [9] 韩清华, 孙建勋. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 861-862.
- [10] 李魁. 膝关节痛风湿性关节炎的超声影像学研究[D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [11] 王庆帅. 不同程度下膝关节痛风湿性关节炎的MRI特点及临床意义研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [12] 陆少范, 林波森, 黄裕存, 等. 膝关节痛风湿性关节炎MRI征象及其与尿酸水平的相关性[J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(6): 968-971.
- [13] Schlesinger N, Pillinger MH, Simon LS, et al. Interleukin-1beta inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 128-128.
- [14] 黄楚泉, 蔡奕, 林揆斌, 等. 慢性痛风湿急性发作患者TNF- α 、IL-2、IL-6变化水平及与肾功能相关性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(2): 169-172.
- [15] Jiang Y, Tu X, Liao X, et al. New inflammatory marker associated with disease activity in gouty arthritis: the systemic inflammatory response index [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16(1): 5565-5573.

(上接第1090页)

- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(2): 117-126.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
- [8] 杨硕, 叶会娟, 刘和飞, 等. 胸部CT联合肺炎支原体抗体诊断成人支原体肺炎的临床分析[J]. *医学影像学杂志*, 2024, 34(10): 156-157.
- [9] Zhuo LY, Hao JW, Song ZJ, et al. Predicting the severity of mycoplasma pneumoniae pneumonia in pediatric and adult patients: a multicenter study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22978.
- [10] 梁会, 王惠梅, 杨玮蔚, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板计数与淋巴细胞比值及脂蛋白在急性胰腺炎患者中的检测价值[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(3): 226-229.
- [11] Noguchi S, Katsurada M, Yatera K, et al. Utility of pneumonia severity assessment tools for mortality prediction in healthcare-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12964.
- [12] 王娟, 申翠平. 外周血NLR、PLR、MPVLR联合CRP在儿童难治性肺炎支原体肺炎中的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(11): 1631-1635.
- [13] Mao J, Niu Z, Liu M, et al. Comparison of the epidemiological characteristics of mycoplasma pneumoniae infections among children during two epidemics in Wuhan from 2018 to 2024 [J]. *BMC Pediatr*, 2025, 25(1): 71.
- [14] 何金泽, 冯小玲, 唐燕玉, 等. Th1/Th2免疫应答平衡与肺炎支原体肺炎患者支原体抗体滴度及预后的关系探讨[J]. *传染病信息*, 2024, 37(3): 249-254.
- [15] 何楷印, 刘乐, 周婷, 等. 肺炎支原体感染患儿SAA、CRP、NLR、PLR水平与病情进展及体液免疫的关系[J]. *河北医药*, 2024, 46(11): 1656-1660.

超声 RI、纵横比联合血清 TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab 对 C-TIRADS4 类甲状腺结节的诊断价值

胡媛君* 周晓玉 阮雅婷 张雨

[摘要] **目的** 探讨超声阻力指数(RI)、纵横比联合血清甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、促甲状腺激素受体抗体(TR-Ab)、甲状腺过氧化酶抗体(TPO-Ab)对中国版甲状腺影像报告与数据系统(C-TIRADS)4类甲状腺结节患者的诊断价值。**方法** 选取2021年2月至2023年10月黄山市人民医院收治的C-TIRADS4类甲状腺结节患者125例为研究对象,根据病理诊断分为良性组36例和恶性组89例。比较两组的一般资料、超声参数(RI、纵横比),比较两组血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab水平。分析恶性甲状腺结节的危险因素,采用接受者操作特性曲线(ROC)分析超声RI、纵横比联合血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab对C-TIRADS4类甲状腺结节的诊断价值。**结果** 恶性组结节位于包膜下、有声晕、纵横比 ≥ 1 、血流信号 >1 级所占比例及RI、TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab均高于良性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic多因素分析显示,RI、纵横比 ≥ 1 占比、TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab均是C-TIRADS4类恶性甲状腺结节的危险因素($P < 0.05$);ROC曲线分析显示,RI、纵横比及TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab单一及联合检测诊断恶性甲状腺结节的曲线下面积(AUC)分别为0.778、0.623、0.850、0.888、0.841、0.978,联合诊断优于单一诊断($P < 0.05$)。**结论** C-TIRADS4类甲状腺结节患者超声RI、纵横比、血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab水平与恶性结节呈正相关,以上因素联合检测对恶性甲状腺结节具有较高的诊断价值。

[关键词] 阻力指数;纵横比;抗甲状腺球蛋白抗体;促甲状腺激素受体抗体;抗甲状腺过氧化酶抗体;甲状腺结节

Diagnostic value of ultrasound RI, aspect ratio combined with serum TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab in C-TIRADS class 4 thyroid nodules

HU Yuanjun*, ZHOU Xiaoyu, RUAN Yating, ZHANG Yu

(Department of Ultrasound, Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of ultrasound resistance index (RI) and aspect ratio combined with serum thyroglobulin antibody (TG-Ab), thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TR-Ab), and thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) diagnostic value for patients with thyroid nodules in category 4 of the Chinese version of the Thyroid Imaging Reporting and Data System (C-TIRADS). **Methods** One hundred and twenty-five patients with thyroid nodules in the C-TIRADS4 category were admitted to Huangshan City People's Hospital from February 2021 to October 2023. They were divided into 36 cases in the benign group and 89 cases in the malignant group based on the pathological diagnosis. General data and ultrasound parameters (RI, aspect ratio) were compared between the two groups, and serum levels of TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab were compared between the two groups. Risk factors for malignant thyroid nodules were analyzed, and the diagnostic value of ultrasound RI, aspect ratio combined with serum TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab for C-TIRADS category 4 thyroid nodules was assessed using receiver operating characteristic curves (ROC). **Results** The proportion of nodules located in the subperitoneum with an acoustic halo, aspect ratio ≥ 1 , and blood flow signal $>$ grade 1, as well as the RI, TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab in the malignant group, were higher than those in the benign group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic multifactorial analysis showed that RI, aspect ratio ≥ 1 percentage, TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab were all C-TIRADS4 risk factors for malignant thyroid nodules ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the area

基金项目:安徽省卫生健康科研项目立项项目(AHWJ2022b108)

作者单位:黄山市人民医院超声科,安徽,黄山245000

通信作者:胡媛君, E-mail:hyj0926ah@163.com

under the curve (AUC) of RI, aspect ratio, TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab for single and combined tests to diagnose malignant thyroid nodules were 0.778, 0.623, 0.850, 0.888, 0.841, and 0.978, respectively. The combined diagnosis was superior to the single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound RI, aspect ratio, serum TG-Ab, TR-Ab, and TPO-Ab levels were found to be positively correlated with malignant nodules in patients with C-TIRADS category 4 thyroid nodules. The combined detection of these factors had a high diagnostic value for identifying malignant thyroid nodules.

[KEY WORDS] Resistance index; Aspect ratio; Thyroglobulin antibody; Thyrotropin receptor antibody; Thyroid peroxidase antibody; Thyroid nodule

早期诊断甲状腺结节的良恶性对患者治疗及预后具有重要价值,可为制定临床治疗方案奠定基础^[1]。细针穿刺细胞学检查(Fine needle aspiration biopsy, FNAB)是甲状腺结节病理诊断的有效方法,但穿刺结果与结节大小、位置、结节内部构成及医师经验等因素有关,且该检查方式存在创伤大、费用高、操作复杂等缺点,不易被患者接受^[2]。彩色多普勒超声可清晰、直观地将甲状腺组织的大小、边界、形态、结构及内部回声等显示出来,具有价格实惠、操作方便等优点^[3]。甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TG-Ab)、促甲状腺激素受体抗体(Thyrotropin receptor antibody, TR-Ab)、甲状腺过氧化酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)是衡量甲状腺功能的重要指标, TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab的高表达状态与甲状腺组织损伤关系密切,水平越高表明甲状腺组织癌变风险更高^[4]。本研究分析超声阻力指数(Resistance index, RI)、纵横比联合血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab对C-TIRADS4类甲状腺结节的诊断价值,为早期判断恶性甲状腺结节提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年2月至2023年10月黄山市人民医院收治的C-TIRADS4类甲状腺结节患者125例为研究对象,根据病理诊断^[5]分为良性组36例和恶性组89例。纳入标准:①超声检查证实为C-TIRADS4类甲状腺结节;②结节最小直径 >5 mm;③临床资料保存完整;④经手术或超声引导下细针穿刺活检取得明确病理结果;⑤签订知情同意书。排除标准:①合并甲状腺疾病手术史;②合并自身免疫系统疾病;③合并严重肝、肾功能障碍;④合并凝血功能障碍;⑤合并精神障碍;⑥结节完全钙化患者。本研究经黄山市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

查阅患者病历资料收集年龄、性别、体质量指数(Body mass index, BMI)。

1.2.2 超声检查

采用PHILIPS-EPIQ 5、日立ARIETTA70彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,探头频率3~12 MHz。嘱咐患者仰卧,充分暴露颈前部分。先进行二维超声模式检查,将超声探头置于患者颈前区,作纵切、横切等常规扫查,仔细探查并记录

结节的数目、形态、位置、内部回声、有无声晕以及钙化情况等特征。在常规扫查结束后采用多普勒血流成像技术,调整采样框完全覆盖结节,适当调节边框边缘和彩色增益,使其能清晰结节内部及邻近组织血流情况,并对结节所在位置的侧叶上动脉进行扫描,记录RI、纵横比。当RI升高(≥ 0.8)且纵横比 ≥ 1 时,恶性风险显著增加。

1.2.3 TI-RADS分类^[6]

①无分值:无结节(C-TIRADS1类);②-1分:良性病变(C-TIRADS2类);③0分:良性可能,恶性率 $<2\%$ (C-TIRADS3类);④1~4分:恶性可能, $2\% \leq$ 恶性率 $<90\%$ (C-TIRADS4类);⑤5分:高度可疑恶性,恶性率 $>90\%$ (C-TIRADS5类)。

1.2.4 血流信号分级^[7]

①0级:病灶无血流信号,边界清晰;②1级:存在少量血流信号,血流形态呈点状或细棒状,结节内部可见1~2处;③2级:血流信号适中,结节内部可见2~3处点状血流,至少存在1条长度超过肿块半径的血管;④3级:血流信号丰富,点状血流超过4条,至少有2条清晰血管。

1.2.5 血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab检测

选取入组患者清晨空腹静脉血10 mL,采用德国Eppendorf 5430R高速离心机离心(3 500 r/min离心10 min,离心半径12 cm)后取上清液,采用贝克曼DXI800全自动化学发光分析仪及配套试剂检测血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0对数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;非正态分布数据用中位数以及四分位间距($M[P_{25}, P_{75}]$)表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。多因素分析采用Logistic回归分析,并采用接受者操作特性(ROC)曲线分析超声RI、纵横比、血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab水平对C-TIRADS4类甲状腺结节患者的诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 C-TIRADS4类恶性甲状腺结节单因素分析

两组年龄、性别、BMI、结节数目、结节形态、内部回声、钙化情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),恶性组结节位于包膜下、有声晕、纵横比 ≥ 1 、血流信号 >1 级所占比例及RI、TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab均高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 C-TIRADS4类恶性甲状腺结节单因素分析
[($\bar{x}\pm s$), n(%), M(P25, P75)]

项目	恶性组 (n=89)	良性组 (n=36)	t/ χ^2 / Z值	P值
年龄(岁)	40.16±5.32	39.04±5.89	1.033	0.304
性别			0.452	0.502
男	29(33.33)	14(38.20)		
女	60(66.67)	22(61.80)		
BMI (kg/m ²)	23.86±1.74	23.72±1.59	0.417	0.677
结节数目			1.484	0.223
单发	54(61.11)	26(74.16)		
多发	35(38.89)	10(25.84)		
结节形态			0.197	0.658
规则	19(22.22)	9(23.60)		
不规则	70(77.78)	27(76.40)		
结节位置			5.675	0.017
腺体内	29(33.33)	20(56.18)		
包膜下	60(66.67)	16(43.82)		
内部回声			1.156	0.282
低回声	49(55.56)	16(44.94)		
非低回声	40(44.44)	20(55.06)		
钙化情况			1.839	0.175
微钙化	49(55.56)	15(42.70)		
无微钙化	40(44.44)	21(57.30)		
纵横比			6.164	0.013
≥1	49(55.56)	11(31.46)		
<1	40(44.44)	25(68.54)		
RI	0.83±0.15	0.69±0.11	5.071	<0.001
声晕			6.611	0.010
≥1	57(63.89)	14(39.33)		
<1	32(36.11)	22(60.67)		
血流信号			10.081	0.002
>1级	64(72.22)	15(41.57)		
≤1级	25(27.78)	21(58.43)		
TG-Ab (U/ml)	51.82(43.16, 60.29)	37.51(29.83, 45.64)	5.250	<0.001
TR-Ab (IU/ml)	0.80(0.74, 0.80)	0.61(0.36, 0.78)	5.549	<0.001
TPO-Ab (U/L)	49.90(41.30, 68.65)	33.80(28.93, 41.88)	5.359	<0.001

2.2 C-TIRADS4类恶性甲状腺结节多因素分析

以单因素分析有统计学差异项目为自变量,以C-TIRADS4类恶性甲状腺结节为因变量,Logistic多因素回归分析显示,RI、纵横比≥1占比、TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab均是C-TIRADS4类恶性甲状腺结节的危险因素(P<0.05)。见表2。

2.3 C-TIRADS4类恶性甲状腺结节的诊断价值

ROC曲线分析结果显示,RI、纵横比及TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab单一及联合检测诊断恶性甲状腺结节的曲线下面积(Area Under Curve, AUC)分别为0.778、0.623、0.850、0.888、0.841、0.978,联合诊断优于单一诊断(P<0.05)。见表3、图1。基于独立风险因素及其回归系数,构建预测模型 $P=-2.531+1.030\times RI+3.575\times \text{纵横比}+0.080\times TG-Ab+20.839\times TR-Ab+0.107\times TPO-Ab$,对该模型进行Hosmer-Lemeshow检验,P=0.881,模型拟合度优良。经Bootstrap引导自抽样方法对验证集进行内部验证。见图2。

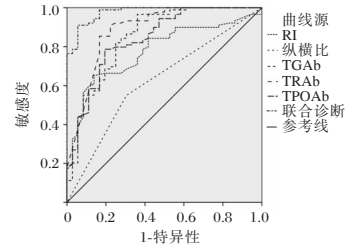


图1 ROC曲线图

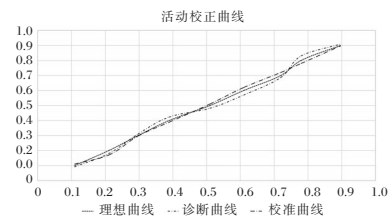


图2 活动校正曲线

表2 C-TIRADS4类恶性甲状腺结节多因素分析

项目	赋值	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
结节位置	包膜下=1;腺体内=0	1.364	0.989	1.903	3.912	0.563~27.170	0.168
声晕	有=1;无=0	0.031	0.522	0.004	0.969	0.349~2.696	0.952
RI	连续变量	1.030	0.484	4.541	0.357	0.138~0.921	0.033
纵横比	≥1=1;<1=0	3.575	1.547	5.343	35.699	1.722~740.003	0.021
血流信号	>1级=1;≤1级=0	1.354	0.955	2.012	3.874	0.596~25.171	0.156
TG-Ab	连续变量	0.080	0.038	4.453	0.923	0.858~0.994	0.035
TR-Ab	连续变量	20.839	6.738	9.566	0.000	0.000~0.017	0.002
TPO-Ab	连续变量	0.107	0.045	5.588	0.898	0.822~0.982	0.018

表3 C-TIRADS4类恶性甲状腺结节的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P值
RI	0.79	0.778	0.694~0.862	0.513	0.861	0.652	<0.001
纵横比		0.623	0.515~0.730	0.245	0.694	0.551	0.032
TG-Ab	39.63 U/mL	0.850	0.769~0.932	0.605	0.636	0.966	<0.001
TR-Ab	0.65 IU/mL	0.888	0.817~0.958	0.688	0.778	0.910	<0.001
TPO-Ab	40.95 U/L	0.841	0.762~0.919	0.593	0.806	0.787	<0.001
联合诊断		0.978	0.956~0.999	0.854	0.944	0.910	<0.001

3 讨论

目前临床对于甲状腺良恶性结节主要采用细针穿刺活检技术,但该检查手段属于有创检查,且医疗支出较大^[8]。因此,寻求一种早期诊断良恶性结节且安全有效的治疗方法对保障患者预后具有重要意义。

彩色多普勒超声可通过特殊的超声物理特性反映组织内部结构,不仅能清晰地观察结节的数量、大小、位置,还能分析结节有无包膜、有无回声等鉴别良恶性结节,具有无创、便捷、重复性高等优点^[9]。本研究结果显示,恶性纵横比 ≥ 1 所占比例、RI均高于良性组,且均为恶性甲状腺结节的危险因素。提示彩色多普勒超声对甲状腺结节具有一定的诊断价值。恶性甲状腺癌组织内癌细胞在不同方向分裂状态不同,其前后方向生长的癌细胞比其他方向的癌细胞更活跃,更易向前、向后侵袭中央区淋巴结,因此纵横比多 ≥ 1 ,而良性结节纵横比多 < 1 ^[10]。研究显示^[11],恶性结节内癌细胞生长迅速,生长过程无序,使血管受压,且血管壁平滑肌较匮乏,肿瘤增殖加快,导致血管内形成癌栓,血管平均血流速度降低,血管阻力增高,故恶性结节超声RI相对较高。TG-Ab由甲状腺上皮细胞分泌,可与甲状腺球蛋白结合并刺激自然杀伤细胞,对甲状腺进行攻击并入血, TG-Ab水平越高,免疫功能越紊乱^[12]。TR-Ab水平升高会抑制激素释放,导致甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸对甲状腺滤泡上皮细胞内复合肌肉动作电位的调节功能减弱,从而导致甲状腺功能异常^[13]。TPO-Ab是一种位于甲状腺滤泡细胞顶膜的甲状腺过氧化物酶产生的抗体,参与甲状腺激素的生物合成,可以通过激活补体依赖性细胞毒性(Complement dependent cytotoxicity, CDC)导致甲状腺细胞损伤^[14]。本研究结果显示,恶性组TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab均高于良性组,且均为结节发生恶性转化的危险因素。TG-Ab具有很高的免疫特异性,可以与Tg和转运蛋白细胞结合,通过Fc受体之间的相互作用激活自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK),并与抗体结合攻击靶细胞,使甲状腺处于持续损伤的状态,从而导致甲状腺细胞周期紊乱,增加细胞过度增殖风险^[12]。TR-Ab可与促甲状腺激素结合并激活腺苷酸环化酶(Adenylate cyclase, AC)-cAMP依赖性蛋白激酶(Protein kinase A, PKA)通路诱导肿瘤程序性死亡配体1(Programmed death ligand 1, PD-L1)表达,降低CD8⁺效应T细胞活化从而促进甲状腺癌的肿瘤逃逸,加速甲状腺恶性病变的发生^[15]。当甲状腺组织遭受损害时,TPO-Ab会刺激甲状腺滤泡腔中的甲状腺过氧化物酶分泌入血,由此刺激并损害甲状腺免疫,引起甲状腺组织发生病变,增加癌变风险^[16]。本研究结果显示,超声RI、纵横比联合血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab水平对C-TIRADS4类恶性甲状腺结节诊断特异度为0.944、灵敏度为0.910,具有较高的诊断价值。

综上所述,C-TIRADS4类甲状腺结节患者超声RI、纵横比、血清TG-Ab、TR-Ab、TPO-Ab水平与恶性甲状腺结节呈

正相关,且联合检测对恶性甲状腺结节具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] 李小平,管丽红,毕思雅.南昌地区健康体检人群甲状腺结节检出率及相关因素分析[J].华南预防医学,2024,50(12):1159-1162.
- [2] 尹莉,董桂云.彩色多普勒超声对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断价值研究[J].临床医学工程,2024,31(12):1453-1454.
- [3] Watanabe T, Yamaguchi T, Okuno T, et al. Utility of B-mode, color Doppler and elastography in the diagnosis of breast cancer: Results of the cd-confirm multicenter study of 1351 breast solid masses [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(11):3111-3121.
- [4] 祖拉亚提·库尔班,刘立水,秦永德,等.血清TPOAb、TMAb及TRAb水平对甲状腺功能亢进患者¹³¹I治疗后甲状腺功能减退风险的预测价值[J].疑难病杂志,2023,22(5):494-504.
- [5] Cibas ES, Ali S Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. *Thyroid*, 2017, 27(11):1341-1346.
- [6] 中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组,中国甲状腺与乳腺超声人工智能联盟,詹维伟,等.2020甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南:C-TIRADS [J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 7(3):185-200.
- [7] 李朝喜,温德惠,刘伟亮,等. SMART 3D-SMI在甲状腺TI-RADS 4类结节良恶性鉴别诊断中的应用[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(3):510-514.
- [8] Liu M, Pan N. Quantitative ultrasound imaging parameters in patients with cancerous thyroid nodules: development of a diagnostic model [J]. *Am J transl Res*, 2024, 16(6):2645-2653.
- [9] 洪成,李东,赵莹莹,等.彩色多普勒超声检测甲状腺结节内钙化对鉴别甲状腺癌和甲状腺良性病变的临床价值[J]. *中国医疗器械信息*, 2022, 28(4):91-93.
- [10] 张茜,贾吉青,张启华.超声局灶性强回声与纵横比在TI-RADS 4类及以上甲状腺结节良恶性鉴别诊断中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2024, 8(18):51-54.
- [11] 齐艳涛,刘会明,李宏宇,等.高频超声弹性成像联合Anti-TG、Anti-TPO诊断甲状腺结节良恶性的研究[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(5):1308-1312.
- [12] Peng X, Zhu X, Cheng F, et al. Correlation between thyroid autoantibodies and the risk of thyroid papillary carcinoma [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(4):950-955.
- [13] Kishore B, Suchanda S, Kanhaiyalal A, et al. Study of Correlation between Serum Osteoprotegerin, TNF- α , and Biomarkers of Bone Metabolism in Patients with Treatment-Naive Graves' Disease-A Cross-Sectional Study [J]. *Indian J Endocrin Metab*, 2023, 27(1):62-65.
- [14] 吕永燕,杨增娣,杨茹,等.TI-RADS分类联合血清TSH、TPOAb、TgAb检测对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11):2073-2077.
- [15] Wu Z, Xi Z, Xiao Y, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion [J]. *Immunother Cancer*, 2022, 10(1):4-49.
- [16] 冯玉俊,王林娜,赵正历,等.血清sIL-2R、ps-Tg联合甲状腺自身抗体对分化型甲状腺癌恶性程度的评估价值[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(10):2344-2347.

不同起始剂量利奈唑胺对复治耐多药肺结核患者影像学疗效及对血清CRP、IL-23水平的影响

张鸣凤¹ 侯莉莉^{2*} 党萍² 马清艳² 康冠楠² 张勤凤²

[摘要] 目的 分析不同起始剂量利奈唑胺对复治耐多药肺结核(MDR-PTB)患者影像学疗效及对血清CRP、IL-23水平的影响。方法 选取沧州市第三医院2021年3月至2024年2月期间收治的102例MDR-PTB患者为研究对象,均采用德拉马尼、贝达喹啉及利奈唑胺进行治疗,按照利奈唑胺每日起始剂量不同将患者分为低剂量组($n=48$)及高剂量组($n=54$),分别给予600 mg/d及1 200 mg/d治疗,对比两组影像学疗效、临床症状改善时间,以及治疗前后血清CRP、IL-23水平变化,并统计不良事件发生情况。结果 两组治疗后病灶吸收有效率及空洞变化有效率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组痰菌转阴及抗酸染色涂片转阴时间对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前血清CRP、IL-23水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后以上CRP水平相较于治疗前均显著降低,IL-23水平相较于治疗前均显著升高,高剂量组以上指标均优于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中主要不良事件为骨髓抑制、外周神经炎及视神经炎;高剂量组不良事件总发生率显著高于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 高剂量利奈唑胺能更有效地改善复治MDR-PTB患者血清CRP、IL-23水平,但不良事件发生率更高。

[关键词] 耐多药肺结核; 复治; 利奈唑胺剂量; 疗效

Imaging efficacy of different starting doses of linezolid in retreated patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis and the impact on serum CRP and IL-23 levels

ZHANG Mingfeng¹, HOU Lili^{2*}, DANG Ping², MA Qingyan², KANG Guannan², ZHANG Qinfeng²

(1. Department 3 of Tuberculosis, Cangzhou Third Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 2. Tuberculosis Department 4 of Hebei Chest Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 050041)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the imaging efficacy of different starting doses of linezolid in retreated patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-PTB) and the impact on serum C-reactive protein (CRP) and interleukin-23 (IL-23) levels. **Methods** A total of 102 patients with MDR-PTB who were treated with delamanid, bedaquiline and linezolid at the hospital from March 2021 to February 2024 were selected as research subjects. They were divided into a low-dose group ($n=48$, 600 mg/day) and a high-dose group ($n=54$, 1 200 mg/day) based on the daily starting dose of linezolid. The imaging efficacy, time to clinical symptom improvement, and changes in serum CRP and IL-23 levels after treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse events was also statistically analyzed. **Results** After treatment, there was no statistically significant difference in the effective rates of lesion absorption, cavity changes, negative conversion time of sputum, or negative conversion time of acid-fast staining smear between the two groups ($P>0.05$). Serum CRP and IL-23 levels showed no statistically significant difference between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, there was a significant decrease in CRP levels and a significant increase in IL-23 levels in both groups. The two indicators in the high-dose group were better than those in the low-dose group ($P<0.05$). Adverse events that occurred during treatment mainly included bone marrow suppression, peripheral neuropathy, and optic neuritis. The total incidence of adverse events in the high-dose group was significantly higher than that in the low-dose group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** High-dose linezolid can more effectively improve serum CRP and IL-23 levels in patients with MDR-PTB, but

基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20200817)

作者单位:1.沧州市第三医院结核三科,河北,沧州061000

2.河北省胸科医院结核四科,河北,石家庄050041

*通信作者:侯莉莉, E-mail:37658660qq.com

it also comes with a higher incidence of adverse reactions.

[KEY WORDS] Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis; Retreatment; Dose of linezolid; Efficacy

肺结核(pulmonary tuberculosis, TB)由于结核分枝杆菌感染而引起,具有较高的发病率。TB主要通过空气传播进行传染,是严重危害患者生命健康的一类传染性疾病^[1]。其中耐多药肺结核(Multi drug resistant pulmonary tuberculosis, MDR-PTB)是全球结核病防控的难点之一,其治疗周期长、费用高、不良反应多,导致总体治愈率较低^[2]。患者由于治疗依从性耐药性及经济等原因造成治疗失败或者复发;且研究证实复治患者耐多药的发生风险更高^[3]。而复治MDR-PTB患者治疗难度更大,其家庭面临的疾病负担更重,故此患者治疗方案的探索已成为临床关注的焦点。利奈唑胺作为耐药结核病治疗的关键药物,已在多个国家取得良好疗效^[4]。然而部分应用利奈唑胺治疗的患者因不良反应而停用,而不良事件与用药剂量、时间存在明显相关。本研究旨在通过对比不同起始剂量利奈唑胺治疗下的复治MDR-PTB患者影像学疗效及血清炎症因子水平,为优化治疗方案提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取沧州市第三医院2021年3月至2024年2月期间收治的102例MDR-PTB患者为研究对象。纳入标准:①均满足《耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)》^[5]中的相关诊断标准,并结合影像学资料确诊者;②在本次治疗方案启动之前,既往抗结核治疗已超过1个月,被判定为复治患者;③患者各项临床信息及资料均完整。排除标准:①存在其他肺部病变;②对本次研究中药物贝达喹啉、普托马尼、利奈唑胺过敏者;③合并重要脏器如肾脏、肝脏等功能不全者;④存在免疫系统疾病、恶性肿瘤者;⑤合并其他病原菌感染,如细菌、真菌等;⑥中断治疗者;⑦既往患有周围神经病变者。按照利奈唑胺剂量不同将患者分为低剂量组($n=54$)及高剂量组($n=48$)。本研究已获得医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

所有患者均实施MDR-PTB治疗,其中德拉马尼,100 mg/次,口服,2次/d,持续26周;贝达喹啉(北京福元医药股份有限公司,规格100 mg,国药准字H20213922),400 mg/次,口服,1次/d,持续2周;然后200 mg/次,每周3次,持续24周。低剂量组:口服利奈唑胺片(上海迪赛诺医药集团股份有限公司,规格600 mg,国药准字H20203589),起始剂量为600 mg/次,1次/d,持续26周。高剂量组:口服利奈唑胺片,起始剂量为600 mg/次,2次/d,治疗4周后改为600 mg/次,1次/d,连续治疗26周。所有患者在治疗期间出现不良反应,利奈唑胺则减少至300 mg/次。

1.3 观察指标

1.3.1 统计两组治疗后影像学疗效

对患者进行胸部CT检查,参照《临床诊疗指南·结核病分册》^[6]判断患者病灶吸收及空洞变化。①病灶吸收面积达

到或超过原病灶面积的50%为显效;病灶有吸收,但吸收面积小于原病灶面积的50%为显效;病灶无明显变化为无效;病灶面积较治疗前扩大为恶化;病灶吸收有效率=(显效+有效)例数/总例数。②空洞消失为闭合;空洞直径缩小至原直径的50%或更多为缩小;空洞直径变化小于原直径的50%或无明显变化为不变;空洞直径增大至原直径的50%或更多为增大;空洞变化有效率=(闭合+缩小)例数/总例数。

1.3.2 样本采集及处理

采集患者的晨痰样本,利用改良罗氏方法进行痰培养处理。随后从培养物中取0.05 mL的样本,放置在载玻片上,并进行均匀涂抹以确保样本分布均匀。待涂片自然干燥后,使用火焰对其进行固定,以确保涂片的稳定性和染色效果,并对涂片进行抗酸染色处理。统计治疗后两组痰菌转阴及抗酸染色涂片转阴时间。取两组治疗前及治疗后空腹静脉血5 mL,随后将其置于离心机内,设定转速3 000 r/min,时间10 min。完成离心后,提取上清液部分,使用酶联免疫吸附法检测血清C反应蛋白(CRP)及白介素-23(IL-23)水平。

1.3.3 统计并分析可能与利奈唑胺相关不良事件发生情况

包括贫血、血小板减少、骨髓抑制、外周神经炎及视神经炎等。

1.4 统计学方法

本研究中的数据处理及分析均采用SPSS 26.0统计学软件完成,其中计数资料以 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 呈现,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料对比

两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组影像学疗效对比

两组治疗后病灶吸收有效率及空洞变化有效率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组临床症状改善时间对比

两组痰菌转阴及抗酸染色涂片转阴时间对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组血清炎症因子对比

两组治疗前血清CRP、IL-23水平对比差异无统计学意义($P>0.05$),两组治疗后以上CRP水平相较于治疗前均显著降低,IL-23水平相较于治疗前均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),高剂量组以上指标均优于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不良事件发生情况

治疗过程中主要不良事件为骨髓抑制、外周神经炎及视神经炎;高剂量组不良事件总发生率显著高于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表1 两组基线资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(个月)	耐药种类		吸烟史	体质量指数(kg/m ²)	支气管结核
		男性	女性			2种	≥3种			
低剂量组	54	30	24	43.52±5.36	15.69±2.03	35	19	25	22.35±1.69	17
高剂量组	48	25	23	43.07±5.49	16.01±1.76	33	15	21	22.27±1.87	13
χ^2/t 值		0.123		0.418	0.846	0.177		0.067	0.227	0.237
P值		0.725		0.677	0.400	0.674		0.796	0.821	0.627

表2 两组影像学疗效比较 [n(%)]

组别	n	病灶吸收有效率	空洞变化有效率
低剂量组	54	45(83.33)	41(75.93)
高剂量组	48	41(85.42)	37(77.08)
χ^2 值		0.083	0.019
P值		0.773	0.891

表3 两组临床症状改善时间对比 [$\bar{x} \pm s$], d

组别	n	痰菌转阴	抗酸染色涂片转阴
低剂量组	54	61.25±7.02	73.20±7.69
高剂量组	48	62.07±6.59	72.99±8.12
t值		0.606	0.134
P值		0.646	0.894

表5 两组不良事件发生率对比 [n(%)]

组别	n	贫血	血小板减少	骨髓抑制	外周神经炎	视神经炎	总发生率
低剂量组	54	0(0.00)	1(1.85)	2(3.70)	3(5.56)	2(1.85)	8(14.81)
高剂量组	48	1(2.08)	1(2.08)	5(10.42)	5(10.42)	4(8.33)	16(33.33)
χ^2 值							4.843
P值							0.028

托马尼、利奈唑胺等。利奈唑胺作为关键药物,也是临床治疗TB的首选药物,经研究证实可以改善临床症状方面优势明显,但对于该药物使用剂量尚无一致意见^[7]。

由于利奈唑胺独特的作用部位和方式,故不易与其他抑制蛋白质合成的抗菌药发生交叉耐药,在体外也不易诱导细菌耐药性的产生^[8]。在本次研究中,高剂量组(1 200 mg/d)与低剂量组(600 mg/d)病灶吸收有效率、空洞变化有效率以及痰菌转阴及抗酸染色涂片转阴时间对比,未见明显差异,说明不同剂量的利奈唑胺对复治MDR-PTB患者的影像学疗效及临床症状改善时间无显著差异。其原因推测如下:两组均使用贝达喹啉、德拉马尼治疗,联合用药可能增强整体的治疗效果,使得单一药物的剂量变化对整体疗效的影响不显著^[9]。此外高剂量组中利奈唑胺治疗4周后改为600 mg/d,并非是全程高剂量治疗,故不同剂量利奈唑胺治疗MDR-PTB,疗效未见明显差异。MDR-PTB发病机制复杂,结核分枝杆菌感染肺部后诱导大量炎症因子生成^[10]。研究表明^[11],CRP可作为监测TB治疗反应的潜在生物标志物。IL-23可以促进CD4+T细胞的增殖,尤其是CD45RO+T细胞,这些细胞在抗结核免疫中起着关键作用。此外,IL-23还能诱导T细胞分泌IFN- γ 等细胞因子,这些细胞因子具有抗结核杆菌的活性。在本次研究中,两组治疗后以上CRP水平相较于治疗前均显著降低,IL-23水平相较于治疗前均显著升高,高剂量组以上指标均优于

表4 两组血清炎症因子对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		IL-23(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低剂量组	54	42.22±5.36	25.75±3.64 ^a	280.14±32.26	362.58±40.39 ^a
高剂量组	48	41.98±5.69	20.89±2.89 ^a	282.58±30.07	397.19±43.59 ^a
t值		0.219	7.444	0.394	4.162
P值		0.827	<0.001	0.695	<0.001

注:与治疗前对比^aP<0.05。

3 讨论

常用的抗结核药物对MDR-PTB的临床效果不佳,需要使用二线甚至更高级别的药物进行治疗,包括贝达喹啉、普

低剂量组,说明高剂量利奈唑胺能更有效地改善血清CRP、IL-23水平。利奈唑胺在体内的浓度与其杀菌效果密切相关^[12]。高剂量的利奈唑胺能够在体内达到更高的血药浓度,从而更有效地抑制或杀灭结核分枝杆菌,减少细菌对机体的刺激,进而降低血清炎症因子的水平^[13]。利奈唑胺还可能对机体的免疫系统产生一定的调节作用。高剂量的利奈唑胺可能通过影响免疫细胞的活性和功能,进一步改善IL-23水平。然而,高剂量的利奈唑胺也可能带来更大的副作用风险,如骨髓抑制、神经毒性等^[14];研究证实^[15],利奈唑胺>600 mg剂量治疗是不良事件发生的独立危险因素。分析不良事件发生情况发现,治疗过程中主要不良事件为骨髓抑制、外周神经炎及视神经炎,与刘迅^[16]研究结果一致。推测可能与抑制线粒体蛋白质合成有关。高剂量组不良事件总发生率高于低剂量组,说明高剂量利奈唑胺不良事件发生率更高。因此在使用利奈唑胺过程中,早期需密切监测患者有无神经损害,及时调整药物使用剂量。

综上所述,不同剂量的利奈唑胺对复治MDR-PTB患者的影像学疗效无显著差异,高剂量利奈唑胺能更有效地改善血清CRP、IL-23水平,但不良事件发生率更高。临床需谨慎权衡,未来研究可进一步探索利奈唑胺的最佳用药剂量,以优化治疗方案,提高MDR-PTB的治疗效果。

(下转第1105页)

8例胃底腺型腺癌的临床病理分析并文献复习

王浩骅¹ 刘士岳² 雷梓² 王美琳³ 苏国苗^{2*}

[摘要] **目的** 探讨胃底腺型腺癌(GA-FG)的临床表现、病理组织学特征及免疫表型,以提高对该病的认识及诊疗水平。**方法** 收集8例GA-FG的临床资料,回顾性分析了其临床特点、内镜特征、病理组织学形态及免疫表型,随访并复习相关文献。**结果** 8例GA-FG患者中,男性2例,女性6例,平均年龄58.6岁;临床主要症状为上腹部不适、腹泻或无症状;内镜检查发现隆起性肿物或平坦型病灶,直径0.2~1.2 cm。病理检查显示肿瘤主要由主细胞构成,腺体形态不规则,可相互吻合,浸润性生长。免疫组化上,肿瘤性腺上皮表达MUC6、Pepsinogen1,不表达MUC5AC、CgA等,Ki-67增殖指数1%~10%。**结论** 胃底腺型腺癌是胃腺癌的一种少见类型,发病率极低。临床医师及病理科医师对其认识不足,容易误诊及漏诊,掌握临床特征、内镜特点、组织学形态、免疫组化特征可有助于该肿瘤的诊断及鉴别诊断。

[关键词] 腺癌;临床特征;病理特征;主细胞

Clinicopathological analysis of 8 cases of gastric fundic gland-type adenocarcinoma and literature review

WANG Haohua¹, LIU Shiyue², LEI Zi², WANG Meilin³, SU Guomiao^{2*}

(1. Department of vascular surgery, 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China, 650032; 3. Department of Pathology, Midu County People's Hospital, Dali, Yunnan, China, 675600)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical manifestations, histopathological features and immunophenotype of gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (GA-FG) to improve the recognition, diagnosis and treatment of this disease. **Methods** The clinical data of 8 cases of GA-FG were collected. The clinical features, endoscopic features, histopathological morphology and immunophenotype of GA-FG were analyzed retrospectively. **Results** Among the 8 patients with fundus adenocarcinoma, there were 2 males and 6 females with an average age of 58.6 years. The main clinical symptoms included upper abdominal discomfort and diarrhea, although some patients were asymptomatic. Endoscopy revealed elevated masses or flat lesions ranging from 0.2-1.2 cm in diameter. The results of pathological examinations showed that the tumor was mainly composed of main cells, with irregularly shaped glands that could anastomose with each other. Immunohistochemical labeling results showed that expression of MUC6 and Pepsinogen1, while MUC5AC and CGA were not expressed. The KI-67 index ranged from 1% to 10%. **Conclusion** Fundus adenocarcinoma is a rare type of gastric adenocarcinoma with a very low incidence. It typically affects middle-aged and elderly individuals, and its pathogenesis is primarily located in the fundus of the stomach. This area is characterized by an adenoid structure composed of main cells and parietal cells. Most cases consist mainly of main cells, with minimal cell atypia. Infiltration can occur even in small specimens, but typically does not elicit interstitial reactions. Currently, there is a tendency for misdiagnosis and underdiagnosis due to a lack of understanding among clinicians and pathologists. Therefore, it is essential for both clinicians and pathologists to familiarize themselves with the clinical features, endoscopic features, histological morphology, and immunohistochemical features of fundus adenocarcinoma in order to enhance their diagnostic and differential diagnosis capabilities.

[KEY WORDS] Adenocarcinoma; Clinical features; Pathological features; Chief cell

基金项目:云南省科技厅科技计划项目应用基础研究专项(202401AT070166);云南省病理临床重点专科(300061)

作者单位:1.昆明医科大学第一附属医院血管外科,云南,昆明650032

2.昆明医科大学第一附属医院病理科,云南,昆明650032

3.弥渡县人民医院病理科,云南,大理675600

*通信作者:苏国苗, E-mail:suguomiao@163.com

胃底腺型腺癌(gastric adenocarcinoma of fundic gland type, GA-FG)主要由具有弱嗜碱性胞质和轻度核异型性的主细胞组成,是分化好的腺癌的一种变异型,病变周围黏膜不伴有肠化^[1]。GA-FG于2007年Tsukamoto等^[2]首次报道,2010年Ueyama等^[3]报道了10例主细胞分化的胃腺癌,并提出了胃底腺型腺癌(GA-FG)的概念。此病国内外报道较少,并且在病理学界仍缺乏对此疾病的认识,易漏诊或误诊^[4]。本文报道8例胃底腺型腺癌,并结合文献复习,以加深对该病的认识,提高临床诊断水平。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2020年1月至2022年12月昆明医科大学第一附属医院经术后病理证实的8例GA-FG。纳入标准:①经过手术或病理活检确诊为胃底腺型腺癌(局限于黏膜者为泌酸腺腺瘤,而浸润黏膜肌层或黏膜下者则归类为GA-FG。);②临床资料完整无丢失。排除标准:①临床资料不完整;②组织标本过小无法进行免疫组化检测。共收集12例,剔除两例临床资料不完善和两例免疫组化结果未显示的,最终纳入8例GA-FG。收集患者的临床资料,包括患者性别、年龄、病变部位、病灶大小、显微镜下特点、临床治疗以及复发情况等,并进行电话随访,电话随访从确诊为GA-FG至今。本研究经院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化染色

免疫组化采用EnVision二步法,将组织切成4 μm的切片、烤片、脱腊、柠檬酸抗原修复、自然冷却,开盖水浴降温至锅内温度低于37℃,蒸馏水洗、过氧化氢3%~3.5%、PBS冲洗3次、滴加一抗孵育1h(温度23℃以上)、二抗孵育40min、PBS冲洗3遍、DAB显色、苏木素复染,PBS返蓝、透明、封片显微镜下观察。一抗S100、MUC6、CD56、CgA、MUC5AC和Ki-67均购自福州迈新公司,均为即用型抗体。

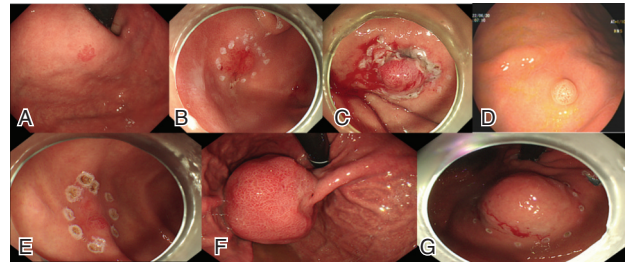
1.2.2 特殊染色

将组织切成4 μm的切片、烤片、脱腊;0.2 mol/L醋酸缓冲液洗2次;将切片置入1%硝酸银液内1h左右;直接把切片取出,立即浸入显影液内2~3min;将切片浸入56℃蒸馏水中洗1~2min;蒸馏水洗1次;无水乙醇脱水,二甲苯透明和中性树脂封固。幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, HP)银染法试剂盒购自珠海贝索生物技术有限公司。

2 结果

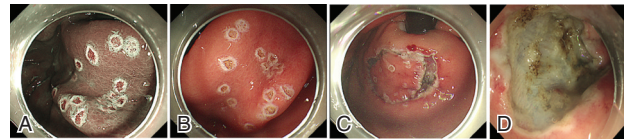
2.1 临床和胃镜特征

8例患者,男性2例,女性6例;患者年龄44~67岁,平均年龄58.7岁;临床症状:4例患者为中上腹痛,1例患者为后背部疼痛,3例患者为体检发现。胃镜检查显示3例病变位于胃体部,5例位于胃底部;7例呈隆起型,1例呈平坦型,病灶直径0.2~1.2 cm。见表1、图1。内镜下病变黏膜呈褪色调、血管扩张,局部血管增粗,但未见异型血管、周围胃黏膜无萎缩及肠化。6例行内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除术,图1A和图1B两例肿瘤直径较小,病变较浅,故通过内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)切除病变。图1C~1G显示5例经ESD切除的病例。图2演示病例8经ESD手术过程。



注:A.病例一隆起型肿物;B.病例二隆起型肿物;C.病例三隆起型肿物;D.病例四隆起型肿物;E.病例五平坦型肿物;F.病例六隆起型肿物;G.病例七隆起型肿物。

图1 病例1至病例7的胃镜下形态



注:A.染色标记肿瘤位置;B.内镜下可见稍隆起型肿物,血管丰富;C.ESD切除术;D.术后创面。

图2 病例八胃镜下表现及ESD手术过程

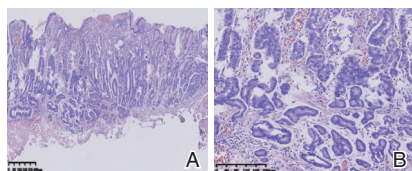
2.2 病理学特征

大体上,8例肿块最大径0.2~1.2 cm,平均直径0.54 cm。镜下,肿瘤细胞形态接近正常胃底腺,主要位于胃黏膜的较深部,并被胃小凹上皮覆盖。肿瘤由大量非典型致密或囊性扩张的腺体组成,腺体扭曲并相互吻合,几乎未见筛状结构,无坏死。病变周围黏膜未见明显萎缩及肠上皮化生,个别例间质可见水肿、黏液样变或纤维增生。肿瘤侵犯黏膜下

表1 8例胃底腺型腺癌患者的临床资料

编号	性别	年龄	部位	病理诊断	最大径(cm)	胃镜形态	浸润深度	有无HP感染	PPI治疗
1	女	66	胃底后壁	胃底腺型腺癌	0.7	隆起型	黏膜肌	无	有
2	男	66	胃体下段大弯侧	胃底腺型腺癌	1.2	隆起型	黏膜肌	无	无
3	女	58	胃底前壁近贲门	胃底腺型腺癌	0.6	隆起型	黏膜肌	无	有
4	男	59	胃体下段大弯侧	胃底腺型腺癌	0.6	隆起型	黏膜肌	无	无
5	女	67	胃底后壁近贲门	胃底腺型腺癌	0.4	平坦型	黏膜肌	无	无
6	女	44	胃底大弯侧	泌酸腺腺瘤小灶胃底腺型腺癌	0.2	隆起型	黏膜肌	无	不规律
7	女	51	胃底后壁近贲门	胃底腺型腺癌	0.2	隆起型	黏膜肌	无	有
8	女	57	胃窦	胃底腺型腺癌	0.5	隆起型	黏膜肌	无	不规律

层,癌性间质也不常见。肿瘤细胞由高度分化的柱状细胞组成,具有轻度核异型性和淡嗜碱性细胞质,细胞稍增大,核仁不明显,核分裂像罕见。所有病例均未发现淋巴管或血管侵犯。见图3。

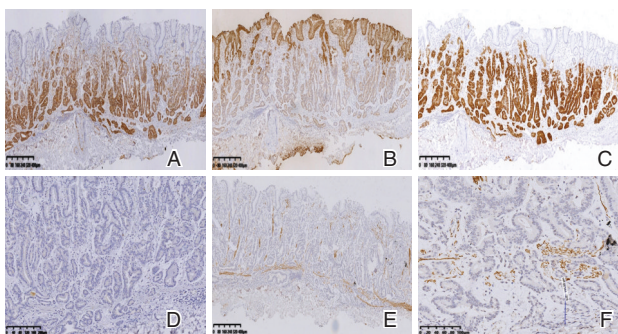


注:A.肿瘤组织主要位于固有层,腺体结构异型,被覆正常的小凹上皮,非典型腺体扭曲成角,部分相互沟通(4倍)。B.肿瘤细胞异型性小,多呈柱状,胞质弱嗜碱性,核圆,核仁清晰,类似主细胞(10倍)。

图3 胃底腺型胃腺癌的镜下特点 HE

2.3 免疫组化

肿瘤细胞表达 MUC6、Pepsinogen1,表面胃小凹上皮表达 MUC5AC, Ki-67 阳性指数为 1~10%。见图 4。S-100、CgA 等均为阴性表达。见表 2。



注:A. MUC6 阳性表达; B. MUC5AC 胃小凹上皮阳性表达; C. Pepsinogen-1 阳性表达; D. KI-67 阳性表达指数 2%; E. DES 显示肿瘤侵及粘膜肌,局部浸润至粘膜下层; F. 浸润处未见明显的促结缔组织反应。

图4 胃底腺型胃腺癌的免疫组化结果(EnVision,中倍放大)

表2 8例胃底腺型腺癌患者的免疫组化结果

患者编号	Pepsinogen1	CDX-2	MUC6	MUC5AC	SYN	CgA	Ki-67%
1	+	-	+	-	+	-	5
2	+	-	+	-	+	-	2
3	+	-	+	-	+	-	10
4	+	-	+	-	+	-	1
5	+	-	+	-	+	-	1
6	+	-	+	-	+	-	10
7	+	-	+	-	+	-	5
8	+	-	+	-	+	-	10

2.4 治疗及转归

6例患者行内镜下黏膜剥离术切除,2例患者行内镜下黏膜切除术切除后均没有淋巴管及血管侵犯,随访至今无复发转移。

3 讨论

GA-FG 是一种由柱状细胞组成,可向主细胞或壁细胞

分化、罕见的低度恶性上皮性肿瘤(分化好的胃腺癌)^[5]。目前部分学者认为泌酸性腺瘤是胃底腺型腺癌的前驱病变。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系统肿瘤分类,肿瘤局限于黏膜者为泌酸腺腺瘤,而浸润黏膜肌层或黏膜下者则归类为 GA-FG^[6]。

文献报道 GA-FG 的男女比约为 2:1,平均年龄 66 岁,而本文中患者平均年龄 59 岁,男女比为 1:3,与既往文献不一致^[7],可能与样本量较小有关。临床表现均为腹部不适或无症状与既往文献一致。有文献报道 GA-FG 中 HP 的感染率低于 40%。本研究中 8 例均未检测出 HP 感染,明显低于既往文献报道^[4-6],可能与患者服用质子泵抑制剂有关。内镜下病变呈黏膜下隆起或者平坦,褪色调,血管扩张,局部血管增粗,但未见异型血管;周围胃黏膜无萎缩肠化背景,与既往文献报道一致^[5-7]。

组织学上,肿瘤组织被覆正常的胃小凹上皮,病变主要位于固有层,由胃底腺主细胞和/或壁细胞构成。腺体结构异型,非典型腺体扭曲成角,部分可以相互沟通、吻合。肿瘤细胞异型性小,多呈柱状,胞质弱嗜碱性,核圆,可见核仁清晰。本组 8 例均出现浸润性生长,即使标本较小直径仅有 0.2 cm,亦发生了浸润,癌组织浸润至黏膜下层,但肿瘤周围无促结缔组织反应。Ueyama 等^[3]报道 10 例中大多数有轻度促纤维组织增生。然而, Singhi 等^[8]报道的 10 例均无坏死或促结缔组织增生,与本结果相似。

GA-FG 根据细胞组成为三种:一、主细胞为主型;二、壁细胞为主型;三、混合型。主细胞为主型占绝大多数(99%),免疫组化表达 Pepsinogen-1、MUC6。本组 8 例有 7 例为主细胞为主型,1 例为混合型,与既往文献基本一致^[7-9]。普通胃腺癌中 CDX-2 阳性率高达 99%,而本研究中 8 例 GA-FG 中无表达,这与 Chen 等^[10]研究结果一致,提示 GA-FG 的危险因素和发病机制不同于传统胃腺癌。目前其发病原因及机制尚不明确,部分学者认为 GA-FG 的发生与长期服用质子泵抑制剂(PPI)和胃底腺息肉(FGP)有关^[10-13]。多年来,PPI 治疗的使用已大大增加。它引起组织学改变,特别是胃底腺息肉和壁细胞增生,并且似乎与实践中对胃底腺腺癌的日益认识相吻合。本文中有 3 例进行了规律 PPI 治疗,3 例未进行 PPI 治疗,2 例治疗不规律,本研究亦支持胃底腺型腺癌的发生与 PPI 治疗有一定关系。

胃底腺型腺癌的组织结构异型及细胞形态异型均不十分明显,因此与一些良性疾病的鉴别十分重要。①胃底腺息肉:胃底腺息肉是深部泌酸腺体增生扩张形成的良性上皮病变^[14]。②泌酸性腺瘤;免疫组化标记不能将两者区分开,最主要鉴别点在于是否浸润,泌酸性腺瘤局限于粘膜层,胃底腺腺癌向下浸润性生长,可以侵及粘膜下层、粘膜肌层^[15]。③高分化“crawling”腺癌(牵手癌/爬行癌):周围粘膜通常是萎缩性改变,病变在粘膜固有层中水平进展,腺体融合、成角,分支形成手牵手。④内翻性息肉:胃黏膜成分向粘膜下生长,形成类似于烧瓶样的结构,息肉中央为胃小凹上皮和胃底腺,外围可能是薄平滑肌束。

由于GA-FG不常见,泌酸腺瘤和GA-FG的治疗策略尚未建立。通常此病变范围小,累及表浅,大部分患者经EMR、ESD等微创手术可达到痊愈的治疗效果,预后良好^[15],而普通型胃腺癌恶性程度高、预后较差,治疗包括:手术切除、放疗、化疗及靶向治疗。临床医师及病理医师要提高对本病的认识,避免过度治疗。

参考文献

- [1] 孙玮玮,张黎,顾敏敏,等.胃底腺型腺癌六例临床病理学特征[J].中华病理学杂志,2020,4(49):343-347
- [2] Tsukamoto T, Yokoi T, Maruta S, et al. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation [J]. *Pathol Int*, 2007, 57(8):517-522.
- [3] Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5):609-619.
- [4] 韩泽龙,陈振煜,罗晓蓓,等.国内首例胃底腺型胃癌报道[J].现代消化及介入诊疗,2018,23(3):427-429.
- [5] Iwamuro M, Kusumoto C, Nakagawa M, et al. Endoscopic resection is a suitable initial treatment strategy for oxyntic gland adenoma or gastric adenocarcinoma of the fundic gland type [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7375.
- [6] Quezada-Marín JJ, Lam AK, Ochiai A, et al. Gastrointestinal tissue-based molecular biomarkers: a practical categorisation based on the 2019 World Health Organization classification of epithelial digestive tumours [J]. *Histopathology*, 2020, 77(3):340-350.
- [7] Tohda G, Osawa T, Asada Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: endoscopic and clinicopathological features. *World J. Gastrointest Endosc*, 2016, 8:244-251.
- [8] Singhi AD, Lazenby AJ, Montgomery EA, et al. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation: A proposal for reclassification as oxyntic gland polyp/ adenoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(7):1030-1035.
- [9] Miyazawa M, Matsuda M, Yano M, et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell-predominant type): A review of endoscopic and clinicopathological features [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22:10523-10531.
- [10] Chen WC, Rodriguez-Waitkus PM, Barroso A, et al. A rare case of gastric fundic gland adenocarcinoma chief cell predominant type [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2012, 43:262-265.
- [11] Zhang C, Powell SE, Betel D, et al. The gastric microbiome and its influence on gastric carcinogenesis: current knowledge and ongoing research [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31:389-408.
- [12] Kakumoto A, Kuroda H, Jamiyan T, et al. Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type: A Case Report [J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22:e933474.
- [13] Ushiku T, Kunita A, Kuroda R, et al. Oxyntic gland neoplasm of the stomach: expanding the spectrum and proposal of terminology [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(2):206-216.
- [14] Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: update and literature review [J]. *Am J Clin Pathol*, 2018, 149:461-473.
- [15] Uchida A, Ozawa M, Ueda Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland mucosa type localized in the submucosa: a case report [J]. *Med (Baltim)*, 2018, 97:e12341.

(上接第1101页)

参考文献

- [1] 樊浩,武彦,刘幸,等.基于LASSO回归的活动性肺结核线团预测模型的构建及验证[J].中国临床研究,2024,37(3):424-429.
- [2] Wakjira MK, Sandy PT, Mavhandu - Mudzusi AH. Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia [J]. *PLoS One*, 2022, 17(2):e0262318.
- [3] 雷蓉蓉,陈健,石林,等.2018-2022年重庆市复治肺结核患者利福平耐药情况及影响因素[J].中国感染控制杂志,2024,23(7):847-851.
- [4] 中国防痨协会,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心. Pretomanid (PA-824) 治疗耐药结核病的临床应用建议 [J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(1):38-44.
- [5] 肖和平. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版) [J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(10):1025-1073.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南:结核病分册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.
- [7] 唐浩杰,杨子龙,俞朝贤,等. 耐药肺结核患者发生利奈唑胺相关神经系统不良反应风险预测模型的构建与评价 [J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(19):2690-2695.
- [8] 刘晓华,林瑞,杨瑶,吴桂辉. 利奈唑胺联合环丝氨酸治疗对耐药肺结核 T 淋巴细胞亚群、痰菌转阴率及干扰素- γ 的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(5):55-57.
- [9] 邹莉萍,时正雨,梁丽,等. 含贝达喹啉及利奈唑胺方案治疗耐多药结核病 24 周疗效及安全性观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(3):415-421.
- [10] 李蓓,张冬平,张泽波. TGF- β 、IFN- γ 、IL-10 与多药联合治疗肺结核产生耐药性和疗效的相关性探讨 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(1):114-120.
- [11] 徐辉,杨勇琼,刘健,等. s-ChE, PCT, CRP 在肺结核中的表达及继发肺部感染的预测意义 [J]. *中华肺部疾病杂志电子版*, 2024, 17(2):292-295.
- [12] 张贵军,黄宏,沈陈林,等. 不同暴露方式下利奈唑胺联合磷霉素对金黄色葡萄球菌抗菌效应研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(9):1393-1397.
- [13] 王红红,郭少晨,周文强,等. 耐药结核病患者利奈唑胺血药浓度对血液系统毒性发生的影响 [J]. *中国防痨杂志*, 2023, 45(2):165-171.
- [14] 牟厚玲. 利奈唑胺用药方案对耐药结核患者的疗效及不良反应分析 [J]. *河北医药*, 2022, 44(2):260-262.
- [15] 邹莉萍,吴桂辉,梁丽,等. 含利奈唑胺方案治疗耐多药结核病期间利奈唑胺调整的危险因素分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(6):702-707.
- [16] 刘迅. 不同起始剂量利奈唑胺联合贝达喹啉治疗耐多药结核病的疗效及安全性观察 [J]. *中国热带医学*, 2021, 21(11):1056-1061.

输尿管结石术后尿源性脓毒症患者外周血 IL-17A、PAR 和 SII 表达及其预测价值

陈嘉敏 徐江浩 王云炎*

[摘要] **目的** 探讨输尿管结石术后尿源性脓毒症(US)患者外周血白细胞介素 17A(IL-17A)、降钙素原与白蛋白比值(PAR)、系统免疫炎症指数(SII)中的表达情况及预测价值。**方法** 选取 2022 年 6 月至 2024 年 9 月于淮安市第一人民医院泌尿外科行输尿管软镜碎石术治疗的 253 例输尿管结石患者,根据术后是否发生 US 分为 US 组($n=42$)及非 US 组($n=211$)。比较 2 组患者临床资料、IL-17A、PAR 和 SII 的差异;评估 IL-17A、PAR 和 SII 水平对输尿管结石术后 US 的预测价值。**结果** 与非 US 组相比,US 组患者术前尿路感染及输尿管手术史占比、IL-17A、PAR 和 SII 水平较高,手术时间较长,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素结果显示,手术时间长、术前尿路感染、有输尿管手术史、IL-17A、PAR 和 SII 水平高是输尿管结石患者术后发生 US 的独立影响因素,差异有统计学意义($P<0.05$);IL-17A、PAR 和 SII 单独及联合预测输尿管结石患者术后发生 US 的受试者工作曲线下面积分别为 0.829、0.833、0.759、0.918,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 外周血 IL-17A、PAR 和 SII 在输尿管结石术后 US 患者中呈高表达,且联合预测 US 的发生具有较高的价值。

[关键词] 尿源性脓毒症;输尿管结石患者术后;白细胞介素 17A;降钙素原与白蛋白比值;系统免疫炎症指数

Expression of IL-17A, PAR and SII in peripheral blood of patients with urinary sepsis after ureteral calculi surgery and their predictive value

CHEN Jiamin, XU Jianghao, WANG Yunyan*

(Department of Urology, the First People's Hospital of Huai'an City, Jiangsu Province; Huai'an, Jiangsu, China, 223300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and predictive value of interleukin 17A (IL-17A), procalcitonin to albumin ratio (PAR) and systemic immunoinflammatory index (SII) in peripheral blood of ureteral calculus patients with urosepsis (US). **Methods** A total of 253 patients with ureteral calculi who underwent ureteral soft lithotripsy at the Department of Urology, Huai'an First People's Hospital from June 2022 to September 2024 were selected. They were then divided into two groups: the US group ($n=42$) and the non-US group ($n=211$) based on the occurrence of ureteral stricture (US) after surgery. The clinical data, IL-17A, PAR levels, and SII were compared between the two groups to evaluate the predictive value of IL-17A, PAR, and SII levels for the development of US after ureteral calculi surgery. **Results** Compared to the non-US group, the US group had higher levels of preoperative urinary tract infection, ureteral operation history, IL-17A, PAR, and SII, as well as a longer operation time, all with statistical significance ($P<0.05$). Multi-factor analysis revealed that long operation time, preoperative urinary tract infection, history of ureteral operation, and high levels of IL-17A, PAR, and SII were independent influencing factors for postoperative US in patients with ureteral calculi, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). IL-17A, PAR, and SII, either alone or in combination, were predictive of postoperative US incidence in patients with ureteral calculi, with area under the working curve values of 0.829, 0.833, 0.759 and 0.918, respectively, all statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood IL-17A, PAR, and SII are highly expressed in US patients after ureteral calculi surgery. They have high predictive value for the occurrence of US when combined.

[KEY WORDS] Urosepsis; Postoperative ureteral calculi; Interleukin 17A; Procalcitonin to albumin ratio; Systemic immune inflammatory index

基金项目:淮安市科技项目(HAB2024013)

作者单位:江苏省淮安市第一人民医院泌尿外科,江苏,淮安 223300

*通信作者:王云炎, E-mail:hayywangyunyan1322@njmu.edu.cn

在输尿管软镜碎石术过程中,常因尿液引流受阻、碎石摩擦等因素的影响,使得尿路黏膜损伤,增加细菌侵入血液的风险,进而导致部分患者术后会出现尿源性脓毒症(Urosepsis, US)^[1]。据有关数据统计^[2],输尿管软镜碎石术后患者并发 US 的概率约 4.5%~7.2%,病死率高达 20%~40%。近年来,魏明权等^[3]通发现输尿管软镜碎石术后患者感染并发尿源性脓毒症可引起降钙素原、血小板与淋巴细胞比值等相关实验室指标水平变化。然而,单一的相关实验室指标预测输尿管结石患者术后是否发生 US 仍有局限性。故寻找综合评估指标,以提高预测输尿管结石患者术后发生 US 的准确性,具有极其重要的意义。梁旭等^[4]发现系统免疫炎症指数(systemic immune inflammatory index, SII)、降钙素原与白蛋白比值(Procalcitonin to albumin ratio, PAR)对脓毒症患者的临床使用性较高。本研究探讨输尿管结石术后 US 患者的外周血白细胞介素 17A (Interleukin 17A, IL-17A)、PAR、SII 表达情况,分析其预测价值,为预测输尿管结石患者术后 US 的发生提供参考。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2022 年 6 月至 2024 年 9 月于淮安市第一人民医院泌尿外科 253 例行输尿管软镜碎石术治疗的输尿管结石患者。纳入标准:①临床症状、实验室指标及影像学检查结果符合相关指南^[5]的诊断标准,确诊为输尿管结石,且符合输尿管软镜碎石术指征;②接受输尿管软镜碎石术;③临床资料完整;④患者知情并同意。排除标准:①合并心脑血管疾病、肝肾功能异常、凝血功能障碍者;②合并免疫系统功能缺陷疾病;③肾脏解剖畸形。本研究已通过江苏省淮安市第一人民医院伦理委员会审核。

1.2 资料收集

收集所有输尿管结石患者的性别[男、女]、年龄[<60、≥60]、结石最大径、病程、有无输尿管手术史、术前尿路是否有感染、手术时间、合并疾病[糖尿病、高血压]等情况。

1.3 外周血 IL-17A、PAR 和 SII 水平

抽取所有输尿管结石患者清晨空腹静脉血 5 mL 分 2 管,一管予以 10 分钟(3 000 r/min,半径为 50 mm)离心处理后,取上层液,通过酶联免疫吸附试验检测 IL-17A 水平;采用免疫比浊法检测白蛋白水平,采用免疫发光检测降钙素原水平,并计算 PAR=降钙素原/白蛋白;另一管通过全自动血细胞分析仪检测外周血中血小板、中性粒细胞及淋巴细胞计数,计算 SII=血小板计数*中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.4 分组

评估输尿管结石患者输尿管软镜碎石术后恢复情况,术后出现严重尿路感染伴有全身炎症反应综合症确诊为 US^[6]。并根据是否发生 US 分为 US 组($n=42$)及非 US 组($n=211$)。

1.5 统计方法

数据采用 SPSS 22.0 软件处理,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检

验;采用多因素 Logistic 回归分析输尿管结石患者术后发生 US 的独立危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 IL-17A、PAR 和 SII 对输尿管结石患者术后发生 US 预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 输尿管结石患者术后发生 US 的单因素分析

结果显示,与非 US 组相比,US 组患者术前尿路感染及输尿管手术史占比、IL-17A、PAR 和 SII 水平较高,手术时间较长,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 输尿管结石患者术后发生 US 的单因素分析
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	n	US 组 ($n=42$)	非 US 组 ($n=211$)	χ^2/t 值	P 值
性别				0.382	0.537
男	158	28(66.67)	130(61.61)		
女	95	14(33.37)	81(38.39)		
性别				1.517	0.218
<60	147	29(69.05)	119(56.40)		
≥60	119	13(30.95)	92(43.60)		
结石最大径(cm)		1.18±0.52	1.22±0.63	0.386	0.700
病程(月)		6.23±1.62	6.33±1.69	0.353	0.725
手术时间(min)		79.89±19.82	74.13±16.42	2.003	0.046
输尿管手术史					
有	108	12(28.57)	96(45.50)	4.102	0.043
无	145	30(71.43)	115(54.50)		
术前尿路感染				4.256	0.039
是	114	25(59.52)	89(42.18)		
否	139	17(40.48)	122(57.82)		
合并糖尿病	30	4(9.52)	26(12.32)	0.063	0.802
合并高血压	44	3(7.14)	41(19.43)	3.682	0.055
IL-17A(pg/mL)		60.23±12.36	42.36±14.26	7.572	<0.001
PAR		3.22±1.03	2.11±0.59	9.639	<0.001
SII(10^9 个/L)		226.36±37.51	192.36±32.29	6.061	<0.001

2.2 输尿管结石患者术后发生 US 的多因素分析

以输尿管结石患者术后是否发生 US 作为因变量,手术时间、术前尿路感染、输尿管手术史、IL-17A、PAR 及 SII 作为自变量进行多因素 Logistic 分析。结果显示,手术时间长、术前尿路感染、有输尿管手术史、IL-17A、PAR 和 SII 水平高是输尿管结石患者术后发生 US 的独立影响因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 外周血 IL-17A、PAR 和 SII 对输尿管结石患者术后发生 US 的预测价值

结果显示,外周血 IL-17A、PAR 和 SII 单独及联合预测输尿管结石患者术后发生 US 的 ROC 曲线下面积分别为 0.829、0.833、0.759、0.918,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、图 1。

3 讨论

结石可能由脱落的上皮细胞、细菌团块构成,在碎石过程中,结石内外部细菌被释放,进入血液循环,若机体免疫不能及时清除,就可能引发 US^[7]。另外,泌尿系统经尿道和外

表2 输尿管结石患者术后发生US的多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
手术时间	连续变量	0.716	0.233	9.443	2.046	1.296~3.231	0.002
术前尿路感染	是=0, 否=1	0.944	0.256	13.598	2.570	1.556~4.245	<0.001
输尿管手术史	有=0, 无=1	0.523	0.232	5.082	1.687	1.070~2.658	0.024
IL-17A	连续变量	0.743	0.377	3.884	2.102	1.004~4.401	0.049
PAR	连续变量	0.649	0.305	4.528	1.914	1.053~3.480	0.033
SII	连续变量	0.744	0.314	5.614	2.104	1.137~3.894	0.018

表3 外周血IL-17A、PAR和SII对输尿管结石患者术后发生US的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
IL-17A	53.763	0.829	0.763~0.894	0.762	0.767	<0.001
PAR	2.505	0.833	0.749~0.918	0.786	0.767	<0.001
SII	204.082	0.759	0.670~0.848	0.738	0.616	<0.001
联合预测		0.918	0.871~0.966	0.881	0.806	<0.001

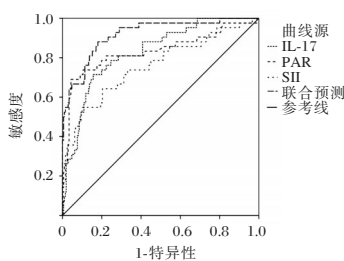


图1 ROC曲线图

界相通,在黏膜和正常尿液的冲刷下,细菌难以停留及生长,但由于手术操作不当、引流不畅等因素可损伤输尿管黏膜等组织,降低感染防御功能,使细菌更容易侵入组织和血液,引发全身性炎症反应,进而发展成为US^[8]。故寻找综合指标预测输尿管结石患者术后US的发生尤为重要。

本研究结果显示,手术时间长、术前尿路感染、有输尿管手术史、IL-17A、PAR和SII水平高是输尿管结石患者术后发生US的独立影响因素。分析其原因,随着操作时间的延长,碎石术中结石内外部细菌与患者输尿管黏膜接触时间也越长,给细菌提供更多繁殖时间,增加输尿管镜污染风险及感染风险,术后更易发生US。且手术时间延长,机体处于应激状态过久,导致免疫抑制进一步加深,机体识别和清除细菌的能力减弱,细菌及其毒素更容易在体内引发全身性炎症反应,进而发展为US^[9]。另外,有输尿管手术史的患者尿路黏膜等组织因手术操作损伤严重,天然屏障的防御功能被削弱,使得细菌和毒素更容易通过破损的血管、淋巴管等进入血液循环,引发全身性的炎症反应,从而导致US。且术前伴有尿路感染的输尿管结石患者机体已经处于炎症状态,免疫系统被激活,而输尿管软镜碎石术作为一种创伤刺激,可进一步激活炎症细胞,释放大炎症介质,可能导致炎症反应失控,引发US^[10]。

IL-17A作为促炎细胞因子的核心成员,其异常升高可通过激活NF- κ B信号通路,放多种炎症介质,引发炎症级联反应;同时抑制Treg细胞功能,破坏机体Th17/Treg免疫平衡,机体免疫功能紊乱,清除细菌能力下降,增加细菌在体内繁殖的风险,进而导致术后发生US^[11]。当机体因感染

时,IL-17A等因子可通过JAK-STAT信号通路抑制肝脏白蛋白合成,并激活甲状腺滤泡旁细胞,促使降钙素原大量合成并释放入血,致使血中浓度上升^[12]。白蛋白反应机体营养状况和免疫功能,当其表达异常低时,可导致的胶体渗透压失衡,加剧血管通透性异常,增加细菌侵入血管的风险^[13]。而PAR异常升高,是降钙素原异常升高或白蛋白异常降低的结果,表明机体处于炎症状态,机体免疫功能存在受损情况,细菌感染风险增高,进而导致输尿管结石患者术后易引发US^[14]。细菌内毒素可通过PI3K-AKT通路直接激活血小板,促使其聚集并释放促炎介质,进一步加剧炎症级联反应^[15]。而SII异常升高正是血小板、中性粒细胞异常升高或淋巴细胞异常降低的结果,表明机体处于炎症反应增强且免疫功能紊乱状态,增加患者术后感染的易感性及全身性炎症反应,进而发展为US。由此可见,IL-17A、PAR和SII通过调控炎症-免疫信号通路,从不同层面推动输尿管结石术后US的发生发展,为预测输尿管结石患者术后US的发生提供依据。进一步研究发现,外周血IL-17A、PAR和SII单独及联合预测输尿管结石患者术后发生US的ROC曲线下面积分别为0.829、0.833、0.759、0.918,故可联合检测IL-17A、PAR和SII水平,为预测输尿管结石患者术后US的发生提供参考,以及对US患者进行救治,改善预后。

综上所述,外周血IL-17A、PAR和SII在输尿管结石术后US患者中呈高表达,且联合预测US的发生具有较高的价值。

参考文献

- [1] 刘舟洲,何平林,张汉超,等.WBC、PGE2、sTERM-1预测mPCNL治疗肾结石后尿源性脓毒症的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(4):657-660.
- [2] 孟娟,蔡宏瑜,张旭辉,等.输尿管结石患者术后尿源性脓毒症的影响因素及外周血NLR、PLR、PCT的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2021,31(20):3082-3085.
- [3] 魏明权,吴金平,王振运,等.输尿管软镜碎石术后感染并发尿源性脓毒症患者NF- κ B、TLR4、PCT、PLR水平及其预测价值[JOL].中华医院感染学杂志,2024,(24):3769-3773 [2025-02-11].
- [4] 梁旭,李国旗,库尔班江·吐尔逊,等.脓毒症患者系统免疫炎症指数、D-二聚体水平与SOFA评分的变化及其对预后的评估价值[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2024,45(6):622-630.
- [5] 郭应禄,那彦群,叶章群,等.中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南2022版[M].北京:科学出版社,2022:11.

(下转第1112页)

成年女性血清IL-6、FGF-23水平对压力性尿失禁的预测价值

张春艳¹ 郝永红^{2*} 刘亚丽³ 李军良⁴ 吴璇⁵

【摘要】目的 探讨成年女性血清白介素-6(IL-6)、成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)水平对压力性尿失禁(SUI)的预测价值。**方法** 选取2022年1月至2023年3月秦皇岛市第一医院收治的136例SUI成年女性患者作为研究对象(研究组),根据1h尿垫试验结果将研究组患者分为轻度组(<2g, n=82)、中度组(2g~10g, n=36)和重度组(>10g, n=18)三个亚组;另选取同期于本院体检的健康成年女性100名作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清IL-6、FGF-23水平。采用多因素Logistic回归分析探讨成年女性SUI发生的影响因素;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清IL-6、FGF-23水平对成年女性SUI的诊断价值。**结果** 研究组分娩次数>1次占比、分娩方式顺产占比及血清IL-6、FGF-23水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P 均<0.05)。随着病情严重程度增加,SUI患者血清IL-6、FGF-23水平依次升高:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义(P 均<0.05)。多因素分析显示:分娩次数>1次($OR=2.440$, 95% CI : 1.396~4.266)、分娩方式顺产($OR=2.115$, 95% CI : 1.116~4.007)、IL-6 ≥ 40.68 $\mu\text{g/L}$ ($OR=2.667$, 95% CI : 1.547~4.599)、FGF-23 ≥ 8.67 ng/L ($OR=2.892$, 95% CI : 1.629~5.136)是成年女性SUI发生的危险因素(P <0.05)。ROC曲线分析显示,血清IL-6、FGF-23水平两指标联合检测诊断成年女性SUI的AUC为0.905(95% CI : 0.860~0.955),均高于血清IL-6、FGF-23单一指标诊断的AUC(P <0.05)。**结论** 成年女性血清IL-6、FGF-23水平升高与SUI发病有关,两指标联合检测有望作为成年女性SUI发生的辅助诊断指标。

【关键词】 白介素-6; 成纤维细胞生长因子-23; 压力性尿失禁; 相关性

The predictive value of serum IL-6 and FGF-23 levels in adult women for stress urinary incontinence

ZHANG Chunyan¹, HAO Yonghong^{2*}, LIU Yali³, LI Junliang⁴, WU Xuan⁵

(1. Department of Education, 2. Department of Rehabilitation, 3. Physical Examination Center, 4. Laboratory Center, 5. Department of Gynecology, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

【ABSTRACT】Objective To explore the predictive value of serum interleukin-6 (IL-6) and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels in adult women for stress urinary incontinence (SUI). **Methods** 136 adult female patients with SUI admitted to Qinhuangdao First Hospital from January 2022 to March 2023 were selected as the research subjects (study group). Based on the results of the 1-hour urine pad test, the cases in the study group were divided into three subgroups: mild group (<2g, n=82), moderate group (2g~10g, n=36) and severe group (>10g, n=18). Additionally, another 100 healthy adult females were selected as the control group. Serum levels of IL-6 and FGF-23 were measured using ELISA. Multivariate logistic regression was used to investigate the influencing factors of SUI in adult women. The diagnostic accuracy of serum IL-6 and FGF-23 levels in adult women with SUI was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results** The proportion of deliveries with more than one occurrence, the proportion of natural delivery, and the levels of serum IL-6 and FGF-23 in the study group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (P <0.05). As the severity of the condition increases, the serum levels of IL-6 and FGF-23 in SUI patients increase in the following order: severe group >moderate group >mild group,

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202101A078)

作者单位:1. 秦皇岛市第一医院教育处,河北,秦皇岛 066000

2. 秦皇岛市第一医院康复科,河北,秦皇岛 066000

3. 秦皇岛市第一医院体检中心,河北,秦皇岛 066000

4. 秦皇岛市第一医院检验中心,河北,秦皇岛 066000

5. 秦皇岛市第一医院妇科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:郝永红, E-mail: xishuichangliuS@126.com

with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the number of deliveries >1 ($OR=2.440$, $95\%CI: 1.396\sim 4.266$), mode of delivery being normal ($OR=2.115$, $95\%CI: 1.116\sim 4.007$), IL-6 ≥ 40.68 $\mu\text{g/L}$ ($OR=2.667$, $95\%CI: 1.547\sim 4.599$), and FGF-23 ≥ 8.67 ng/L ($OR=2.892$, $95\%CI: 1.629\sim 5.136$) were risk factors for SUI in adult women ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of combined detection of serum IL-6 and FGF-23 levels for diagnosing SUI in adult women was 0.905 ($95\%CI: 0.860\sim 0.955$), which was significantly higher than that of single-indicator diagnosis using serum IL-6 or FGF-23 alone ($P<0.05$). **Conclusion** The elevated levels of IL-6 and FGF-23 in adult women are associated with the onset of SUI, and their combined detection is expected to serve as an auxiliary diagnostic indicator for the occurrence of SUI in adult women.

[KEY WORDS] Interleukin-6; Fibroblast growth factor-23; Stress incontinence; Correlation

压力性尿失禁 (Stress urinary incontinence, SUI) 是成年女性人群尿失禁最常见的类型,其特征是在咳嗽、打喷嚏、大笑或进行体力活动等增加腹压的情况下出现不自主的尿液泄漏,给患者带来极大的不便和社交尴尬,长期未治疗还可能导致尿路感染、湿疹样皮炎、感染性皮肤病等并发症^[1-2]。SUI的康复干预措施可恢复或增强患者尿道和盆底肌肉功能,减少尿失禁的发生^[3]。因此,寻找有效的生物学标志物早期诊断并及时开展康复性治疗对于提高治疗效果和改善患者生活质量至关重要。白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 是一种重要的多效性细胞因子,具有调节免疫应答、急性期反应以及造血功能的作用^[4]。成纤维细胞生长因子-23 (Fibroblast growth factor-23, FGF-23) 是一种由骨细胞和成骨细胞分泌的生长因子,主要通过参与磷代谢的调节影响疾病的发生发展^[5]。本研究旨在探讨成年女性血清 IL-6、FGF-23 水平对压力性尿失禁的预测价值,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 3 月秦皇岛市第一医院收治的 136 例 SUI 成年女性患者作为研究对象 (研究组)。纳入标准:①所有患者符合 SUI 诊断标准^[6];②临床资料齐全;③年龄 45~70 岁;④既往无泌尿系统疾病;⑤患者及其家属知情同意本研究,并签署同意书。排除标准:①合并内分泌疾病、血液疾病、自身免疫疾病者;②合并有恶性肿瘤者;③具有先天性盆底功能障碍、泌尿系统手术史、生殖系统感染或泌尿系统感染者;④合并肝、肾等脏器功能严重障碍者;⑤感染性、急迫性或神经源性尿失禁;⑥近期服用可能导致尿频的药物者;⑦合并认知功能障碍、精神障碍者。另选取同期于本院体检的健康成年女性 100 名作为对照组。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

收集所有受试者者的一般资料,包括年龄、体质量指数 (Body mass index, BMI)、受教育时间、心率、月经情况、合并疾病高血压病、糖尿病、吸烟史、饮酒史、分娩次数、分娩方式等。

1.2.2 血清 IL-6、FGF-23 水平检测

采集受试者清晨空腹状态下外周静脉血样 2 mL,将血

液在室温下静置 15 min 后以转速 3 000 r/min 进行离心处理,离心时间 10 min,离心半径为 8 cm,留取上层清液 -80°C 冻存待测。采用酶联免疫吸附法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 IL-6 (试剂盒采购于深圳欣博盛生物科技有限公司,货号: EHC007.96,规格: 96T)、FGF-23 (试剂盒采购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号: E-EL-H1116,规格: 96T) 水平,具体操作步骤均参照对应厂家试剂盒说明书进行。

1.2.3 压力性尿失禁严重程度评估^[7]及分组

采用 1 h 尿垫试验对压力性尿失禁患者进行严重程度检测。试验结束后,测量尿垫上的尿液重量,若重量小于 2 g 为轻度,2~10 g 为中度,大于 10 g 为重度。根据 1 h 尿垫试验结果将研究组患者分为轻度组 ($n=82$)、中度组 ($n=36$) 和重度组 ($n=18$) 三个亚组。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计和分析,计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,三组间比较用单因素方差分析,组内两两比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间两两比较行 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析探讨成年女性 SUI 发生的影响因素;采用受试者工作特性 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 IL-6、FGF-23 水平对成年女性 SUI 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及血清 IL-6、FGF-23 水平比较

两组年龄、BMI、受教育时间、心率、月经情况、合并疾病高血压病、合并疾病糖尿病、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究组分娩次数 >1 次占比、分娩方式顺产占比及血清 IL-6、FGF-23 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。见表 1。

2.2 不同病情严重程度 SUI 患者血清 IL-6、FGF-23 水平比较

随着病情严重程度增加,SUI 患者血清 IL-6、FGF-23 水平依次升高:重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组,差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。见表 2。

2.3 成年女性 SUI 发生的多因素分析

将成年女性是否发生 SUI 作为因变量 (否=0、是=1),将

表1 两组一般资料及血清IL-6、FGF-23水平比较

项目	[($\bar{x} \pm s$), n(%)]		t/χ^2 值	P值
	对照组 (n=100)	研究组 (n=136)		
年龄(岁)	53.91±5.83	54.29±5.61	0.506	0.614
BMI(kg/m ²)	22.93±3.15	23.19±3.06	0.637	0.525
受教育时间(年)	9.62±1.57	9.87±1.49	1.245	0.214
心率(次/min)	78.17±6.21	78.02±5.82	0.190	0.849
月经情况				
绝经	74(74.00)	106(77.94)	0.495	0.482
正常	26(26.00)	30(22.06)		
合并疾病				
高血压病	12(12.00)	20(14.71)	0.360	0.549
糖尿病	7(7.00)	16(10.29)	0.771	0.380
既往史				
吸烟史	11(11.00)	19(13.97)	0.458	0.498
饮酒史	34(34.00)	49(36.03)	0.104	0.747
分娩次数				
≤1次	51(51.00)	46(33.82)	7.023	0.008
>1次	49(49.00)	90(66.18)		
分娩方式				
剖宫产	56(56.00)	58(42.65)	4.115	0.043
顺产	44(44.00)	78(57.35)		
IL-6(μg/L)	9.38±2.43	71.46±21.14	29.208	<0.001
FGF-23(ng/L)	3.26±1.08	14.11±3.27	31.910	<0.001

表2 不同病情严重程度SUI患者血清IL-6、FGF-23水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(μg/L)	FGF-23(ng/L)
轻度组	82	63.18±12.94	12.16±1.54
中度组	36	78.61±18.79 ^a	15.79±2.01 ^a
重度组	18	94.85±25.46 ^{ab}	19.63±3.68 ^{ab}
F值		17.908	28.525
P值		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^aP<0.05;与中度组比较,^bP<0.05。

单因素分析有意义的指标及血清IL-6、FGF-23水平作为自变量进行Logistic逐步回归分析,结果显示:分娩次数>1次(OR=2.440, 95%CI: 1.396~4.266)、分娩方式顺产(OR=2.115, 95%CI: 1.116~4.007)、IL-6≥40.68 μg/L(OR=2.667, 95%CI: 1.547~4.599)、FGF-23≥8.67 ng/L(OR=2.892, 95%CI: 1.629~5.136)是成年女性SUI发生的危险因素(P<0.05)。见表3。

2.4 血清IL-6、FGF-23水平对成年女性SUI的诊断价值

ROC曲线分析显示,血清IL-6、FGF-23水平两指标联合诊断成年女性SUI的曲线下面积(Area under curve, AUC)为0.905,均高于血清IL-6、FGF-23单一指标诊断的AUC(P<0.05)。见表4、图1。

表4 血清IL-6、FGF-23水平对成年女性SUI的诊断价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度	约登指数
IL-6	0.763	0.718~0.813	40.68 μg/L	0.919	0.620	0.539
FGF-23	0.849	0.804~0.899	8.67 ng/L	0.919	0.590	0.509
IL-6+FGF-23	0.905	0.860~0.955		0.882	0.810	0.692

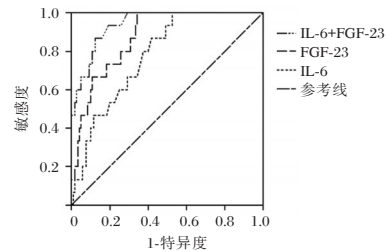


图1 ROC曲线图

3 讨论

尿失禁是一种常见的盆底功能障碍性疾病,严重影响女性的生活质量和心理健康^[8]。其中,SUI多发于多次妊娠分娩或更年期女性,发生原因与此类人群的盆底功能损伤有关,长期未治疗可导致多种并发症发生。SUI常见的康复治疗方法包括生活方式干预、盆底肌肉锻炼和电刺激等,及时开展康复性治疗可以显著改善患者的症状^[9]。为了更有效地早期识别和治疗SUI,寻找相关的生物标志物极为重要。

本研究中,研究组分娩次数>1次占比、分娩方式顺产占比及血清IL-6水平高于对照组,与相元翠等^[10]研究结果相似。分析原因为,顺产时盆底肌肉和尿道支持组织因反复拉伸和损伤而变得松弛;多次妊娠和分娩会导致盆底肌肉的慢性损伤和功能障碍,引发SUI。早期康复治疗可以显著改善患者的症状,减少SUI的发生。IL-6是参与多种炎症反应和免疫调节过程的多效性细胞因子。既往研究发现^[11],IL-6在女性盆底功能障碍性疾病的发生发展过程中扮演着重要角色。Chen等^[12]研究表明,IL-6对尿失禁具有双重影响,一方面,促进盆底肌肉和尿道支持组织的愈合和再生;另一方面,过度的IL-6表达会加剧炎症和纤维化,导致盆底肌肉和尿道支持组织的病变,加重SUI症状。本研究中,研究组血清IL-6高于对照组,且随着病情严重程度增加,IL-6水平依次升高,表明血清IL-6与SUI的发生和发展密切相关。分析原因为:SUI患者盆底组织损伤后,会引发局部炎症,导致IL-6升高;而高水平的IL-6会进一步加剧炎症和纤维化,损害盆底肌肉功能,加重病情。近年来研究表明,FGF-23与骨骼疾病、肾脏疾病等发生发展有关^[13]。FGF-23是FGF19亚家族成员,可调节磷酸盐和钙稳态,与炎症生成也密切联系^[14]。

表3 成年女性SUI发生的多因素分析

变量	赋值	β值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95% CI)值	P值
分娩次数	≤1次=0; >1次=1	0.892	0.285	9.796	2.440(1.396~4.266)	0.002
分娩方式	剖宫产=0; 顺产=1	0.749	0.326	5.279	2.115(1.116~4.007)	0.022
IL-6	<40.68 μg/L=0; ≥40.68 μg/L=1	0.981	0.278	12.452	2.667(1.547~4.599)	<0.001
FGF-23	<8.67 ng/L=0; ≥8.67 ng/L=1	1.062	0.293	13.138	2.892(1.629~5.136)	<0.001

Weidner等^[15]研究发现,FGF-23升高与骨髓增生异常综合征中的无效红细胞生成和骨矿化受损有关。本研究中,研究组血清FGF-23高于对照组,且随着病情严重程度的增加,血清FGF-23依次升高,提示FGF-23与SUI密切相关。SUI患者的盆底肌肉的损伤和炎症反应会导致FGF-23过度表达,影响磷代谢和细胞外基质稳定性,加剧组织纤维化和硬化,从而加重SUI症状。此外,磷代谢紊乱还会影响神经信号传导和肌肉收缩功能,进一步加剧盆底肌功能障碍。多因素回归分析显示,分娩次数>1次、分娩方式顺产、IL-6 \geq 40.68 $\mu\text{g/L}$ 、FGF-23 \geq 8.67 ng/L是成年女性SUI发生的危险因素,说明以上因素均可增加成年女性SUI的发生风险。ROC曲线分析结果显示,血清IL-6、FGF-23联合诊断成年女性SUI的AUC为0.905,高于单一指标诊断,表明两指标联合检测能够提高辅助诊断的准确性。

综上所述,成年女性血清IL-6、FGF-23水平升高与SUI发病有关,两指标联合检测有望作为成年女性SUI发生的辅助诊断指标。

参考文献

- [1] Hu JS, Pierre EF. Urinary Incontinence in Women: Evaluation and Management[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(6): 339-348.
- [2] 陈雯, 陈鑫, 张乐乐, 等. 腹直肌分离度、盆底肌力及盆底sEMG参数与初产妇产后压力性尿失禁的关系[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(3): 63-68.
- [3] Marques SAA, Silveira SRBD, Pássaro AC, et al. Effect of Pelvic Floor and Hip Muscle Strengthening in the Treatment of Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial[J]. *J Manipulative Physiol Ther*, 2020, 43(3): 247-256.
- [4] 阴月, 王丽雪, 董宁, 等. 白细胞介素-33对脓毒症小鼠脾脏树突状细胞免疫功能的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(4): 247-252.
- [5] 张前进, 胡金娥, 胡一川. 血清CERP、SF、 α -Klotho、FGF-23水平在2型糖尿病患者白蛋白尿进展中的预测价值[J]. *医学分子生物学杂志*, 2024, 21(1): 51-56.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(2017)[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(5): 289-293.
- [7] Athanasiou S, Kalantzis C, Zacharakis D, et al. The Use of Platelet-rich Plasma as a Novel Nonsurgical Treatment of the Female Stress Urinary Incontinence: A Prospective Pilot Study[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2021, 27(11): e668-e672.
- [8] 刘靓, 龚冬生, 李雅. “卓越七步教学”在人体解剖学教学中的应用研究[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2023, 22(9): 1330-1333.
- [9] 刘志琴, 邓伟萍. 盆底康复体外磁波治疗仪在产后压力性尿失禁患者中的应用效果观察[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(9): 134-138.
- [10] 相元翠, 张慧, 栗浩然, 等. 经会阴盆底超声联合血清TIMP-1、MMP-1水平对女性压力性尿失禁的诊断价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(10): 1845-1848+1853.
- [11] Kovanecz I, Gelfand R, Lin G, et al. Stem Cells from a Female Rat Model of Type 2 Diabetes/Obesity and Stress Urinary Incontinence Are Damaged by In Vitro Exposure to its Dyslipidemic Serum, Predicting Inadequate Repair Capacity In Vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4044.
- [12] Chen Y, Ullah A, Chen W, et al. Cytokine modulation in pelvic organ prolapse and urinary incontinence: from molecular insights to therapeutic targets[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 214.
- [13] 曹碧, 刘子君, 张毫. 经血管内介入栓塞治疗对脑动脉瘤破裂患者血清肽素、IL-6、SOD、Caspase-3水平的影响[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(2): 45-48.
- [14] 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.
- [15] Weidner H, Baschant U, Lademann F, et al. Increased FGF-23 levels are linked to ineffective erythropoiesis and impaired bone mineralization in myelodysplastic syndromes [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(15): e137062.

(上接第1108页)

- [6] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(7): 577-588.
- [7] Nix K, Parson A, DiMeo N, et al. A case report: Point-of-care ultrasound revealing cystolithiasis in a bladder diverticulum as the cause of sepsis and encephalopathy[J]. *JEM Rep*, 2025, 4(1): 100133-100133.
- [8] Zuze Q, Shun Z, Yuanming S, et al. Construction and validation of the nomogram predictive model for post-percutaneous nephrolithotomy urinary sepsis[J]. *World J Urol*, 2024, 42(1): 135-135.
- [9] 张大坤, 张洪波, 董德鑫, 等. 上尿路结石行输尿管镜碎石术后尿源性脓毒症血症的早期诊治[J]. *首都医科大学学报*, 2024, 45(5): 870-874.
- [10] 庄超, 唐艳飞, 王琳. 南通市泌尿外科住院患者尿路感染危险因素及病原菌耐药分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(7): 916-919.
- [11] Xiao Lu J, ZiRui L, Jin Y, et al. Pi-Pa-Run-Fei-Tang alleviates lung injury by modulating IL-6/JAK2/STAT3/IL-17 and PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway and balancing Th17 and Treg in murine model of OVA-induced asthma[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317116719-116719.
- [12] 马占一, 李传贵, 张敬红, 等. CRP、PCT、NLR联合检测预警输尿管结石发生尿源性脓毒症血症的临床研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(06): 589-594.
- [13] 王玉, 黄栋, 梁宗安. 降钙素原与白蛋白比值对急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(3): 240-245.
- [14] Lihua H, Fuxing L, Wei G, et al. Clinical Value of the Serum Procalcitonin to Albumin Ratio in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis-Associated ARDS Patients: A Retrospective Study[J]. *Ann Clin Labor Sci*, 2023, 53(6): 946-958.
- [15] Chul YC, Jeong SS, Ami L, et al. Isobavachin, a main bioavailable compound in *Psoralea corylifolia*, alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in macrophages and zebrafish by suppressing the MAPK and NF- κ B signaling pathways.[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 321117501-117501.

ROSE联合NGS技术在重症肺炎病原学诊断及治疗中的应用效果

刘亚萌* 李冠英 刘翠 朱劲松 张胜利 梁希军

[摘要] **目的** 探讨快速现场评价(ROSE)联合高通量测序(NGS)在重症肺炎(SP)病原学诊断及治疗中的应用效果。**方法** 选取2021年4月至2024年4月沧州市人民医院收治的106例SP患者,根据患者是否接受ROSE联合NGS检查分为观察组56例(常规病原学和ROSE联合NGS检测)、对照组50例(常规病原学检测),对照组根据常规病原学结果调整抗感染治疗,观察组根据常规病原学和ROSE联合NGS结果调整抗感染治疗。分析ROSE联合NGS及常规病原学结果、抗感染调整情况、初始及根据病原学调整治疗1周后急性生理学及慢性健康状况(APACHE II)、序贯器官衰竭(SOFA)评分及出院和28 d结局。**结果** 观察组ROSE联合NGS检测病原学阳性率高于常规检测($P<0.05$)。ROSE联合NGS从56例患者中共检出病原体90株,常规病原学检出49株,ROSE联合NGS对细菌、真菌、特殊病原体的检出率高于常规病原学,但比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ROSE联合NGS诊断混合感染率高于常规检测($P<0.05$)。观察组病原学结果有效指导率高于对照组($P<0.05$)。观察组调整治疗1周后的APACHE II、SOFA评分低于对照组($P<0.05$)。观察组出院时死亡率和出院28 d全因死亡率均低于对照组($P<0.05$)。**结论** ROSE联合NGS技术可提高SP患者病原学诊断率,对临床治疗有指导作用,可改善患者短期预后。

[关键词] 重症肺炎;快速现场评价;高通量测序;病原学

Application effect of ROSE combined with NGS technology in the etiological diagnosis and treatment of severe pneumonia

LIU Yameng*, LI Guanying, LIU Cui, ZHU Jinsong, ZHANG Shengli, LIANG Xijun

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

[ABSTRACT] **Objective** To discuss the application effect of rapid on-site evaluation (ROSE) combined with high-throughput sequencing (NGS) in etiological diagnosis and treatment decision of severe pneumonia (SP). **Methods** 106 patients with SP who were admitted to Cangzhou People's Hospital from April 2021 to April 2024 were selected for this study. The patients were divided into two groups: an observation group (56 cases receiving both conventional pathogen detection and combined detection of ROSE and NGS) and a control group (50 cases receiving only conventional pathogen detection). The control group received anti-infection treatment based on conventional pathogen detection results, while the observation group received treatment based on conventional pathogen detection and combined ROSE and NGS results. The study analyzed the results of ROSE combined with NGS, conventional pathogen detection, adjustments to anti-infection treatment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores after 1 week of initial treatment, treatment adjustments based on pathogen detection results, discharge outcomes, and 28-day outcomes. **Results** The pathogen positivity rate detected by ROSE combined with NGS was higher than that detected by conventional methods ($P<0.05$). ROSE combined with NGS identified 90 pathogen strains in 56 patients, whereas conventional pathogen detection only found 49 pathogen strains. The detection rates of bacteria, fungi and special pathogens by ROSE combined with NGS were higher than those of the conventional method, although the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The rate of mixed infections diagnosed by ROSE combined with NGS was higher than that of conventional detection ($P<0.05$). The effective guidance rate of pathogenic results in the observation group was higher than that in the control

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(222106117)

作者单位:沧州市人民医院呼吸内科,河北,沧州 061000

*通信作者:刘亚萌, E-mail:1813177616@163.com

group ($P<0.05$). APACHE II and SOFA scores of the observation group were lower than those of the control group after 1 week of adjusted treatment ($P<0.05$). The mortality at discharge and the 28-day all-cause mortality post-discharge were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** ROSE combined with NGS can enhance the etiological diagnosis rate of SP and offer guidance for clinical treatment, ultimately improving the short-term prognosis.

[KEY WORDS] Severe pneumonia; Rapid on-site evaluation; High-throughput sequencing; Etiology

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是由病原微生物侵入肺组织引起的严重感染性疾病,若不及时治疗可致呼吸衰竭、感染性休克、多器官功能障碍,甚至死亡^[1]。有报道显示^[2],SP死亡率高达30%~50%。早期抗感染治疗是改善预后的关键,但传统病原体培养检测方法检出率低、耗时长。快速现场评价(rapid on-site evaluation, ROSE)可实时判断标本是否合格,减少不必要操作及无效检测^[3]。高通量测序(next-generation sequencing, NGS)具有强大的测序能力,可同时检测多种微生物^[4]。将ROSE与NGS结合,可在支气管镜检查中优化标本筛选,提高NGS阳性检出率。本研究将评估ROSE联合NGS技术在SP病原学检测及治疗指导中的应用效果和对预后的影响,旨在为临床提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2024年4月沧州市人民医院收治的106例SP患者,根据患者是否接受ROSE联合NGS检查分为观察组56例(常规病原学和ROSE联合NGS检测)、对照组50例(常规病原学检测),观察组:男36例,女20例;年龄42~75(53.22±8.37)岁;BMI(23.04±2.01)kg/m²。对照组:男31例,女19例;年龄40~75(52.30±10.14)岁;BMI(22.59±1.86)kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:①符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[5]中SP诊断;②年龄>18岁;③知情同意。排除标准:①合并肝肾功能不全者;②恶性肿瘤;③获得性免疫缺陷综合征及结缔组织疾病累及肺部者;④支气管镜检查禁忌症者;⑤妊娠及哺乳期女性。

1.2 方法

1.2.1 支气管肺泡灌洗液获取

参照《肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识》^[6],由具备5年以上支气管镜操作经验的医生行支气管镜检查,操作前阅读患者胸片,根据胸部CT影像学特征,局灶性病变选取受累最重亚段支气管,弥漫性病变选择右肺中叶或左上叶舌段灌洗。麻醉后经气管插管或鼻腔进镜的方式将支气管镜定位于目标支气管段或亚端开口,分次经操作孔注入37℃生理盐水,单次20~30 mL,总量60~120 mL,10~30 s后负压吸引(压力100~200 mmHg)回收支气管肺泡灌洗液,弃去首段可能污染液体,收集其余部分5 mL以上2份,分别用于常规病原学检测及ROSE联合NGS检测。

1.2.2 常规病原学检测

入院后24 h内进行常规病原学检测,包括微生物培养:采用VITEK 2 Compact全自动微生物鉴定系统(生物梅里埃,法国)进行下呼吸道标本细菌/真菌培养及药敏试验;非典型病原体检测:采用酶联免疫吸附法(ELISA,试剂盒购自深圳亚辉龙生物科技)检测肺炎支原体/衣原体IgG+IgM抗体;病毒筛查:采用间接免疫荧光法检测呼吸道合胞病毒、腺病毒等7种常见呼吸道病毒IgM抗体(试剂盒:欧蒙医学技术,北京);真菌检测:行血清1,3-β-D葡聚糖检测(G试验,试剂盒:珠海丽珠试剂)。结果判读^[7]:在排除背景病原体后,若常规检测的任一项呈阳性,且与临床特征相符,则判定为阳性。

1.2.3 ROSE联合NGS技术检测

采用ROSE技术对标本进行评估,符合以下任一条件标本为阳性^[8]:①每高倍视野(400×)可见≥5个形态典型菌体(如革兰阳性球菌链状排列)或菌丝结构;②中性粒细胞占比>70%或淋巴细胞占比>50%;③纤毛柱状上皮细胞出现核碎裂、胞质空泡化等急性损伤征象。在支气管镜操作期间,通过ROSE快速评估肺泡灌洗液是否合格。若合格,可进行初步诊断并送检NGS;若不合格,需再次取样并评估,成功后送检NGS。NGS:肺泡灌洗液经玻璃珠混合震荡、离心后取0.5~3 mL, TIANamp Micro DNA Kit提取DNA, Agilent2100生物分析仪和Qubit dsDNA HS文库质控,文库经环化、滚环复制形成DNB纳米球,加载至测序芯片上, BGISEQ-50基因测序仪高通量测序,比对测序结果与微生物基因组数据库。结果判读^[9]:在排除常见呼吸道背景或污染的病原学基础上,符合以下任一均为阳性:①细菌(分枝杆菌、诺卡菌除外)、病毒检出序列数(reads)比其他所有同类型微生物高10倍及以上;②真菌reads数是所有真菌的5倍以上;③传统培养阳性基础上至少有50个reads;④reads<50时,与临床表现相符;⑤结核分枝杆菌:≥1条属水平的结核分枝杆菌复合群;⑥非结核分枝杆菌:reads数在细菌列表排名前10位。

1.3 观察指标

①根据患者基础免疫状态、临床表现、影像学资料、实验室检查及抗感染治疗反应由2名副主任及以上医师对检出病原学进行综合分析,比较ROSE联合NGS技术与常规检测方法检测阳性率和病原体情况;②在依据病原学结果对抗感染治疗方案进行调整的过程中,统计抗感染策略的调整情况(已调整抗感染策略与未调整抗感染策略),并记录不同调整状态下病情好转的病例数,在此基础上,计算有效指导率,其计算公式为:有效指导率=病情好转例数/总例数×100%。

比较初始及根据病原学调整1周后肺部感染量表(clinical pulmonary infection score, CPIS)、急性生理学及慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分。CPIS^[10]:从体温、白细胞计数、分泌物、氧合指数、X线胸片浸润影进行评估,0~12分;APACHE II^[11]:年龄、急性生理学、慢性健康状态及昏迷指数,0~71分,分值越高病情越严重。③记录出院转归,并电话随访患者出院28 d转归。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组ROSE联合NGS技术与常规检测方法检测结果比较

观察组56例患者均行ROSE联合NGS及常规病原学检测,ROSE联合NGS检测病原学阳性率为91.07%(51/56),高于常规检测的57.14%(32/56)($P < 0.05$)。见表1。

表1 观察组ROSE联合NGS技术与常规检测方法检测结果比较 [n(%)]

ROSE联合NGS	常规检测		合计
	阳性	阴性	
阳性	29(51.79)	22(39.29)	51(91.07)
阴性	3(5.36)	2(3.57)	5(8.93)
合计	32(57.14)	24(42.86)	56

2.2 ROSE联合NGS技术与常规病原学检测病原体分布情况

ROSE联合NGS从观察组56例患者中检出病原体90株,常规病原学检出49株,病原体分布为细菌(45.56% vs 40.82%)、真菌(27.78% vs 24.49%)、病毒(22.22% vs 32.65%)、分枝杆菌(1.11% vs 2.04%)、特殊病原体(2.22% vs 0.00%),对照组从50例患者中检出病原体72株,细菌占52.78%,真菌占18.06%,病毒占27.78%,分枝杆菌占1.39%,特殊病原体占0.00%。见表2。ROSE联合NGS对鹦鹉热衣原体、嗜肺军团菌等特殊病原体较常规检查具有一定优势。

2.3 ROSE联合NGS技术与常规检测感染类型比较

ROSE联合NGS技术诊断混合感染率为33.33%,高于常规检测的12.50%($P < 0.05$)。见表3。

2.4 病原学结果对抗感染治疗的影响

观察组根据常规病原学和ROSE联合NGS结果调整抗感染治疗:34例调整抗感染策略,其中31例病情好转,22例未做调整,其中19例病情好转;对照组根据常规病原学结果调整抗感染治疗:25例调整抗感染策略,其中20例病情好转,25例未做调整,其中17例病情好转。观察组病原学结果有效指导率为89.29%,高于对照组的74.00%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.195, P=0.041$)。

表2 ROSE联合NGS技术与常规病原学检测病原体分布情况 [n(%)]

病原体类型	观察组		对照组 (72株)
	ROSE联合NGS 技术(90株)	常规检测 (49株)	
细菌	41(45.56)	20(40.82)	38(52.78)
革兰阳性菌			
肺炎链球菌	6(6.67)	3(6.12)	6(8.33)
金黄色葡萄球菌	5(5.56)	2(4.08)	3(4.17)
表皮葡萄球菌	1(1.11)	1(2.04)	1(1.39)
粪肠球菌	2(2.22)	1(2.04)	1(1.39)
革兰阴性菌			
鲍曼不动杆菌	9(10.00)	4(8.16)	10(13.89)
克雷伯氏菌	7(7.78)	3(6.12)	7(9.72)
假单胞菌	4(4.44)	2(4.08)	5(6.94)
大肠埃希菌	3(3.33)	1(2.04)	2(2.78)
阴沟肠杆菌	2(2.22)	1(2.04)	1(1.39)
嗜麦芽芽孢单胞菌	1(1.11)	1(2.04)	1(1.39)
流感嗜血杆菌	1(1.11)	1(2.04)	1(1.39)
真菌	26(27.78)	12(24.49)	13(18.06)
酵母菌	8(8.89)	4(8.16)	5(6.41)
曲霉菌	7(7.78)	3(6.00)	4(5.13)
念珠菌	7(7.78)	3(6.00)	2(2.56)
耶氏肺孢子菌	4(4.44)	2(4.08)	2(2.56)
病毒	20(22.22)	16(32.65)	20(27.78)
乙型流感病毒	3(3.33)	3(6.00)	7(9.72)
甲型流感病毒	1(1.11)	1(2.04)	0(0.00)
EB病毒	7(7.78)	6(12.24)	5(6.94)
巨细胞病毒	7(7.78)	5(10.20)	8(11.11)
腺病毒	1(1.11)	1(2.04)	0(0.00)
疱疹病毒	1(1.11)	0(0.00)	0(0.00)
分枝杆菌	1(1.11)	1(2.04)	1(1.39)
结核分枝杆菌	1(1.11)	1(2.04)	1(1.39)
非结核分枝杆菌	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
特殊病原体	2(2.22)	0(0.00)	0(0.00)
鹦鹉热衣原体	1(1.11)	0(0.00)	0(0.00)
嗜肺军团菌	1(1.11)	0(0.00)	0(0.00)

表3 ROSE联合NGS技术与常规检测感染类型比较 [n(%)]

检测方式	n	单一感染	混合感染
ROSE联合NGS	51	34(66.67)	17(33.33)
常规检测	32	28(87.50)	4(12.50)
χ^2 值			4.516
P值			0.034

2.5 两组APACHE II、SOFA评分比较

治疗前两组APACHE II、SOFA评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),调整治疗1周后两组APACHE II、SOFA评分均较治疗前降低,且观察组APACHE II、SOFA评分显著低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.6 两组疾病转归情况比较

观察组患者出院时死亡率和出院28 d全因死亡率为10.71%、14.29%,低于对照组的26.00%、32.00%($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组 APACHE II、SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APACHE II 评分		SOFA 评分	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗后1周
观察组	56	18.50±2.61	10.23±0.87 ^a	5.86±0.77	2.24±0.19 ^a
对照组	50	19.13±2.80	13.22±1.14 ^a	6.03±0.91	4.43±0.35 ^a
t 值		1.199	15.271	1.042	27.998
P 值		0.233	<0.001	0.300	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

表5 两组疾病转归情况比较 [n(%)]

组别	n	出院转归		28 d 转归	
		好转	死亡	生存	死亡
观察组	56	50(89.29)	6(10.71)	48(85.71)	8(14.29)
对照组	50	37(74.00)	13(26.00)	34(68.00)	16(32.00)
χ^2 值		4.195		4.733	
P 值		0.041		0.030	

3 讨论

气管镜检查在呼吸系统疾病诊断中应用广泛,但在面对复杂感染性疾病时,如何高效、精准获取代表性标本并进行诊断成为临床难题。传统方法依赖标本宏观评价判断质量,存在主观性与误差。ROSE 可在气管镜检查中即时评估支气管肺泡灌洗标本,并通过显微镜观察快速判断标本代表性,显著提升了标本质量,为病原体检测提供更精准样本^[12]。NGS 具有高通量、高灵敏度和高特异性的优点,能够同时检测多种病原体,弥补常规检测的局限性,为临床制定个性化治疗方案提供有力支持^[10]。

本研究显示,ROSE 联合 NGS 检测病原学阳性率高于常规检测,与秦田田等^[11]研究结果相符,表明 ROSE 联合 NGS 能更全面地检出病原体。分析原因:ROSE 技术可获得更具代表性的 BAL 样品,从而提高后续测试的灵敏度;而 NGS 技术不需要预先假设,可全面检测样品中所有微生物的遗传物质,克服了常规检测方法的局限性,故 ROSE 联合 NGS 能提高 SP 病原微生物检出率。同时研究显示,ROSE 联合 NGS 从 56 例患者中共检出病原体 90 株,常规检出 49 株,提示 ROSE 联合 NGS 技术通过提高灵敏度与全面检测能力,显著提升了病原体整体检出率。在病原体分布方面,ROSE 联合 NGS 技术检出的细菌、真菌比例略高于常规方法,但病毒检出比例相对较低。分析原因:一是病毒核酸的易降解性,尤其是在样本处理和储存过程中可能造成损失;二是样本中病毒载量的波动,可能导致结果的不稳定;三是 NGS 技术在病毒检测方面的潜在测序偏好性,可能导致对特定病毒的检出不足。ROSE 联合 NGS 技术能够准确识别鹦鹉热衣原体、嗜肺军团菌等特殊病原,证实了该技术在提高特殊病原体识别能力方面的价值。同时研究发现,ROSE 联合 NGS 诊断混合感染率高于常规检测,表明 ROSE 联合 NGS 能更

有效地识别和诊断混合感染。在治疗方面,观察组有效指导率高于对照组,且调整治疗 1 周后的 APACHE II、SOFA 评分低于对照组,表明 ROSE 联合 NGS 技术为 SP 个体化治疗提供了有力支持。此外,观察组出院时死亡率和出院 28 d 全因死亡率均低于对照组,表明 ROSE 联合 NGS 技术为 SP 患者带来了更好的短期预后。

综上,ROSE 联合 NGS 技术不仅能提高 SP 患者的病原体检出率,还能够指导抗感染治疗,促进抗菌药物临床合理使用,改善短期预后。

参考文献

- [1] 王雯娟,方天露,马晓蓉,等.老年卧床继发多重耐药菌重症肺炎患者血清 CRP、PCT 水平与预后的关系[J].保健医学研究与实践,2024,21(3):33-37.
- [2] 李凡,林钰惠,李晓婷,等. CPIS 评分及 miR-127 和 miR-146a 诊断老年重症肺炎患者预后的临床价值[J].中华医院感染学杂志,2024,34(9):1290-1294.
- [3] 刘翔腾,王桂兰,黄娟,等.快速现场评价技术在指导儿童重症肺炎支气管肺泡灌洗后续诊疗价值的初步评价[J].临床肺科杂志,2021,26(11):1672-1676.
- [4] 李兴明,谢秀芳,王宪刚,等.基于 Illumina 平台 mNGS 技术在老年社区获得性肺炎肺泡灌洗液病原学诊断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(11):1965-1968.
- [5] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019,200(7):e45-e67.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会.肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(8):578-583.
- [7] 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.
- [8] 陈九一,花秀蓉,杨琼花.快速现场评价技术联合二代测序在呼吸道感染性疾病诊断中的应用研究[J].医药前沿,2024,14(21):34-36.
- [9] 徐玉惠.宏基因组二代测序技术在重症肺炎病原学检测中的价值[D].长春:吉林大学,2021.
- [10] Yao X, Zhao G, Wang L, et al. Study on the value of second-generation sequencing technology in the clinical diagnosis of osteoarticular brucellosis[J]. J Orthop Res, 2024,42(10):2327-2335.
- [11] 秦田田,徐超,孙广信,等.快速现场评价技术联合二代测序在呼吸道感染性疾病中的应用研究[J].临床肺科杂志,2023,28(5):654-657.
- [12] 陈余思,胡强,江平飞,等.纤维支气管镜联合快速现场评价对肺部感染的诊断价值[J].中国感染控制杂志,2021,20(4):351-356.

LC+LCBDE+PDC 治疗 CCWC 的疗效及对胆汁代谢、应激反应和胃肠功能的影响

谭辉^{1,2*} 邹军² 张品² 江义婷² 彭开云² 周余乐²

[摘要] 目的 探讨 LC+LCBDE+PDC 治疗胆囊结石合并胆总管结石 (CCWC) 的疗效及对胆汁代谢、应激反应和胃肠功能的影响。方法 选择 2023 年 5 月至 2024 年 4 月于黔南民族医学高等专科学校附属都匀医院确诊的 CCWC 患者 76 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组 ($n=38$) 与观察组 ($n=38$),对照组采用 ERCP+EST+LC 治疗,观察组采用 LC+LCBDE+PDC 治疗,比较两组围手术期指标 (术中出血量、手术时间、术后 VAS 评分、禁食时间、下床活动时间、住院时间),胆汁生化指标 [直接胆红素 (DBiL)、间接胆红素 (IBiL)、总胆红素 (TBiL)、总胆固醇 (TC)、总胆汁酸 (TBA)] 水平,血液生化指标 [①肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、DBiL_{血清}、IBiL_{血清}、TBiL_{血清}、TC_{血清}、TBA_{血清}。②氧化应激指标:超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO)。③胃肠功能指标:胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS)、胆囊收缩素 (CCK)] 水平,记录两组并发症发生情况。结果 观察组禁食时间、下床活动时间、住院时间短于对照组,差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); 术后 6 h、5 d, 观察组胆汁中 TBA_{胆汁}、IBiL_{胆汁} 水平低于对照组, TBiL_{胆汁}、DBiL_{胆汁} 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); 术后 5 d, 观察组血清中 ALT、AST、 γ -GT 活性及 TBA_{血清}、TBiL_{血清}、IBiL_{血清} 水平低于对照组, DBiL_{血清} 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。血清 SOD 活性高于对照组, MDA、NO 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。血清 MTL、GAS 水平高于对照组, CCK 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。两组 TC_{胆汁}、TC_{血清} 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组并发症总发生率 26.3%, 低于对照组的 57.9%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 LC+LCBDE+PDC 治疗可改善患者围术期指标, 改善应激反应、肝功能和胃肠功能, 安全有效。

[关键词] 胆囊结石合并胆总管结石; 腹腔镜胆囊切除术; 腹腔镜胆总管探查术; 胆管一期缝合术; 胆汁代谢; 氧化应激; 胃肠激素

Efficacy of LC + LCBDE + PDC in the treatment of CCWC and its impact on bile metabolism, stress response and gastrointestinal function

TAN Hui^{1,2*}, ZOU Jun², ZHANG Pin², JIANG Yiting², PENG Kaiyun², ZHOU Yule²

(1. Department of surgery, Affiliated Duyun Hospital of Qiannan Ethnic Medical College, Duyun, Guizhou, China, 558000; 2. Department of surgery, Duyun People's Hospital, Duyun, Guizhou, China, 558000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the efficacy of LC+LCBDE+PDC of cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis (CCWC), and its impact on bile metabolism, stress response and gastrointestinal function. **Methods** From May 2023 to April 2024, 76 patients with CCWC who underwent surgical treatment at our hospital were selected. They were randomly divided into a control group ($n=38$) and an observation group ($n=38$) using a random number table method. The control group was treated with ERCP+EST+LC, while the observation group was treated with LC+LCBDE+PDC. The perioperative indicators (intraoperative bleeding volume, surgical time, postoperative VAS score, fasting time, active time post-operation and, hospitalization time) were compared between the two groups, and bile biochemical indicators [direct bilirubin (DBiL), indirect bilirubin (IBiL), total bilirubin (TBiL), total cholesterol (TC), total bile acid (TBA) were compared between the two groups. Blood biochemical indicators [① Liver function indicators: alanine aminotransferase

基金项目:黔南民族医学高等专科学校科研项目(2022017)

作者单位:1. 黔南民族医学高等专科学校附属都匀医院普外科, 贵州, 都匀 558000

2. 都匀市人民医院普外科, 贵州, 都匀 558000

*通信作者:谭辉, E-mail: dzw0926dzw@163.com

(ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transpeptidase (γ -GT), DBiL_{serum}, IBiL_{serum}, TBiL_{serum}, TC_{serum}, TBA_{serum}. ② Oxidative stress indicators: superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) gastrointestinal functional indicators: motilin (MTL), gastrin (GAS), and cholecystokinin (CCK) were determined, Complications were record. **Results** The fasting time, active time post-operation and hospitalization time of the observation group were shorter than those of the control group ($P < 0.05$). At 6 hours and 5 days after surgery, the levels of TBA_{bile} and IBiL_{bile} in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of TBiL_{bile} and DBiL_{bile} were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). Five days after surgery, the activity of ALT, AST, and γ -GT in the serum of the observation group, as well as the levels of TBA_{serum}, TBiL_{serum}, and IBiL_{serum}, were lower than those of the control group. The level of DBiL_{serum} was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum SOD activity was higher than that of the control group, while the MDA and NO levels were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). The levels of serum MTL and GAS were higher than those in the control group, while the level of CCK was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the comparison of TC_{bile} and TC_{serum} between the two groups ($P > 0.05$). The total incidence of complications in the observation group was 26.3%, which was lower than the control group's 57.9%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** LC + LCBDE + PDC treatment for CCWC could improve perioperative indicators, enhancing stress response, liver function, and gastrointestinal function. It is a safe and effective treatment option.

[KEY WORDS] Cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis (CCWC), Laparoscopic cholecystectomy; Laparoscopic common bile duct exploration; Primary duct closure; Bile metabolism; Oxidative stress; Gastrointestinal hormones

胆囊结石合并胆总管结石(Cholecystolithiasis combined with choledocholithiasis, CCWC)是普外科常见病^[1]。常规手术采用经内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)+内镜十二指肠乳头切开取石(endoscopic sphincterotomy, EST)+腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)治疗,而LC+腹腔镜胆总管探查术(Laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)+胆管一期缝合术(Primary duct closure, PDC)是一种治疗CCWC的新术式^[2]。本研究旨在探讨LC+LCBDE+PDC治疗CCWC的疗效及对胆汁代谢、应激反应、胃肠功能影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2023年5月至2024年4月于黔南民族医学高等专科学校附属都匀医院确诊的CCWC患者76例作为研究对象,随机分成两组。对照组38例,其中男23例,女15例,年龄36~76(56.42±6.67)岁,身体质量指数17.86~29.45(23.57±5.76)kg/m²,病程1.4~3.0(2.16±0.74)年,结石最大直径0.9~1.4(1.13±0.21)cm,结石数量5.0~8.0(6.73±1.49)个,ASA分级:I级13例、II级12例、III级14例,合并基础性疾病16例。观察组38例,其中男21例,女17例,年龄37~74(56.59±6.28)岁,身体质量指数17.89~29.67(23.62±5.83)kg/m²,病程1.5~3.0(2.19±0.81)年,结石最大直径0.8~1.5(1.16±0.19)cm,结石数量6.0~9.0(6.79±1.51)个,ASA分级:I级14例、II级11例、III级13例,合并基础性疾病15例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①患者出现剑

突下或右上腹阵发性绞痛、黄疸等,且有血清胆红素等指标升高。MRI、CT、B超中至少一种检查确诊为CCWC者^[3];②年龄≤80岁,性别不限;③胆总管直径≥0.8cm,胆总管结石直径≤1.5cm;④无急性胆管炎的表现;⑤无神经功能障碍;⑥患者知情同意且书面签署同意书。

排除标准:①合并肝内胆管结石或需要处理的其他肝胆管病变者;②合并急性梗阻性或者化脓性胆管炎、急性胰腺炎、肝硬化、活动性肝炎、肝功能衰竭者;③合并严重重要脏器功能障碍、恶性肿瘤者;④Mirizzi综合征;⑤凝血功能障碍者;⑥胆管存在畸形、狭窄或恶变;⑦有上腹部开腹手术史、无法进行手术或病情严重需紧急处理者。本研究已获得医学伦理委员会批准。

1.2 手术方法

对照组采用张吉祥^[2]报道的ERCP+EST+LC术治疗。观察组采用段希斌等^[4]报道的LC+LCBDE+PDC术治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 围手术期指标

记录两组术中出血量、手术时间、VAS评分、禁食时间、下床活动时间、住院时间等。

1.3.2 胆汁生化指标

采集两组术后6h、5d胆汁,采用奥林巴斯AU2700型全自动生化分析仪检测胆汁中的直接胆红素(Direct bilirubin, DBiL)、间接胆红素(Indirect bilirubin, IBiL)、总胆红素(Total bilirubin, TBiL)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、总胆汁酸(Total bile acids, TBA)水平。

1.3.3 血液生化指标

采集两组术前、术后5d空腹静脉血,采用LC-4 016型

离心机以 3 500 r/min 进行离心,离心时间 5 min,离心力 2 328×g,分离血清待检。采用奥林巴斯 AU 2700 型全自动生化分析仪检测血清中下列生化指标。①肝功能指标:丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、DBiL_{血清}、IBiL_{血清}、TBiL_{血清}、TC_{血清}、TBA_{血清}。②氧化应激指标:超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、一氧化氮(Nitric oxide, NO)。③胃肠功能指标:胃动素(Motilin, MTL)、胃泌素(Gastrin, GAS)、胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)。

1.3.4 并发症

记录两组术后胃肠道反应、出血、胆漏、黄疸、胰腺炎、结石残余等并发症发生情况。

1.4 统计学分析

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

2 结果

2.1 两组围手术期指标比较

观察组禁食时间、下床活动时间、住院时间短于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组围手术期指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术中出血量(mL)	手术时间(min)	VAS 评分(分)	禁食时间(h)	下床活动时间(h)	住院时间(d)
观察组	38	28.42±7.34	33.45±8.98	2.88±1.25	41.45±10.32	16.56±3.62	5.34±1.31
对照组	38	29.75±7.53	34.82±9.25	2.84±1.28	71.94±19.57	31.69±7.51	8.98±2.65
<i>t</i> 值		1.242	0.655	0.137	8.497	11.190	7.599
<i>P</i> 值		0.190	0.540	0.890	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组胆汁生化指标比较 [($\bar{x} \pm s$), $\mu\text{mol/L}$]

组别	<i>n</i>	时点	TBA _{胆汁}	TBiL _{胆汁}	DBiL _{胆汁}	IBiL _{胆汁}	TC _{胆汁}
观察组	38	术后 6h	528.42±42.74	1 436.84±93.54	725.86±96.42	580.02±90.66	1.96±0.89
对照组	38	术后 6h	587.21±44.38	1 368.88±96.74	678.95±98.74	689.92±94.74	2.09±0.73
<i>t</i> 值			5.884	3.114	2.096	5.167	0.695
<i>P</i> 值			<0.001	<0.010	0.049	<0.001	0.490
观察组	38	术后 5d	657.24±45.26	662.57±54.76	304.48±56.81	358.09±52.71	2.25±0.42
对照组	38	术后 5d	664.85±54.81	874.72±58.74	265.01±64.69	609.71±52.78	2.32±0.43
<i>t</i> 值			0.660	16.290	2.827	20.800	0.718
<i>P</i> 值			0.530	<0.001	<0.010	<0.001	0.480

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时点	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ -GT (U/L)	TBA _{血清} ($\mu\text{mol/L}$)	TBiL _{血清} ($\mu\text{mol/L}$)	DBiL _{血清} ($\mu\text{mol/L}$)	IBiL _{血清} ($\mu\text{mol/L}$)	TC _{血清} ($\mu\text{mol/L}$)
观察组	38	术后 6 h	175.32±5.62	119.32±6.41	23.58±2.84	20.37±2.92	62.49±5.14	38.72±3.31	38.58±4.32	4.79±1.11
对照组	38	术后 6 h	177.15±6.67	121.46±6.83	23.75±2.89	21.39±3.02	82.23±4.39	23.91±2.74	43.51±4.47	4.76±1.15
<i>t</i> 值			1.294	1.408	0.258	1.497	18.011	21.254	4.905	0.116
<i>P</i> 值			0.890	0.180	0.800	0.180	<0.001	<0.001	<0.001	0.930
观察组	38	术后 5 d	58.96±4.73	32.15±4.23	47.21±4.62	6.83±2.37	24.57±2.71	9.26±2.42	17.31±10.32	4.38±1.03
对照组	38	术后 5 d	79.62±6.38	49.34±3.98	60.52±5.23	8.99±3.06	31.37±4.28	6.64±2.23	24.72±10.24	4.69±1.16
<i>t</i> 值			16.041	18.250	11.761	3.442	8.278	4.162	3.142	1.232
<i>P</i> 值			<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.005	0.220

2.2 两组胆汁生化指标比较

术后 6 h、5 d,观察组胆汁中 TBA_{胆汁}、IBiL_{胆汁} 水平低于对照组, TBiL_{胆汁}、DBiL_{胆汁} 水平高于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。两组 TC_{胆汁} 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 两组血液生化指标比较

2.3.1 两组肝功能指标比较

术后 5 d,观察组血清中 ALT、AST、 γ -GT 活性及 TBA_{血清}、TBiL_{血清}、IBiL_{血清} 水平低于对照组, DBiL_{血清} 水平高于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。两组 TC_{血清} 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

2.3.2 两组氧化应激反应指标比较

术后 5 d,观察组血清 SOD 活性高于对照组,血清 MDA、NO 水平低于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 4。

2.3.3 两组胃肠激素比较

术后 5 d,观察组血清 MTL、GAS 水平高于对照组, CCK 水平低于对照组,差异有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 5。

2.4 两组并发症比较

观察组并发症总发生率 26.3%,低于对照组的 57.9%,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 6。

表4 两组氧化应激反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时点	SOD (U/mL)	MDA (nmol/mL)	NO (nmol/mL)
观察组	38	术前	120.38±10.34	12.17±2.39	63.41±3.57
对照组	38	术前	121.43±10.67	12.19±2.86	64.47±3.48
t值			0.436	0.033	1.310
P值			0.680	0.995	0.200
观察组	38	术后5d	118.89±10.32	12.65±3.28	61.98±3.63
对照组	38	术后5d	101.32±10.24	15.97±3.41	73.34±3.71
t值			7.451	4.329	13.482
P值			<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组胃肠激素指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$, pg/mL]

组别	n	时点	MTL	GAS	CCK
观察组	38	术前	253.57±29.89	155.91±19.97	6.94±1.12
对照组	38	术前	254.53±29.97	156.15±19.89	6.97±1.19
t值			0.139	0.053	0.113
P值			0.890	0.990	0.930
观察组	38	术后5d	249.89±23.45	149.98±15.68	7.16±1.31
对照组	38	术后5d	176.98±17.48	109.72±13.84	8.39±1.36
t值			15.372	11.869	3.981
P值			<0.001	<0.001	<0.001

表6 两组并发症发生情况比较 [n(%)]

组别	n	胃肠道 反应	出血	胆漏	黄疸	胰腺炎	结石 残余	总发生率
观察组	38	4	0	3	1	2	0	10(26.3)
对照组	38	9	1	0	4	5	3	22(57.9)
χ^2 值								7.773
P值								0.012

3 讨论

胆囊结石合并胆总管结石是临床常见疾病。自国外学者首次应用LCBDE成功完成胆总管内结石的治疗后,该术式逐渐成为胆总管结石的主要治疗方法之一^[1]。本文结果显示,观察组禁食时间、下床活动时间、住院时间低于对照组,表明LC+LCBDE+PDC具有创伤小、术后恢复快等特点,更符合加速康复外科理念^[4],相对ERCP+EST+LC更加适合在基层医院开展。有研究认为^[5-7],胆总管手术属于侵入性操作,易导致胆汁代谢障碍。研究发现^[8],胆总管一期缝合技术治疗胆总管结石可较快恢复患者生理功能,较好保持胆汁的正常供应,从而规避体内胆盐、胆汁的流失,进而使肝胆功能得到好恢复。术后6h、5d,观察组胆汁中TBA_{胆汁}、IBiL_{胆汁}水平低于对照组,TBiL_{胆汁}、DBiL_{胆汁}水平高于对照组,提示LC+LCBDE+PDC术对患者胆汁代谢影响较小,对肝脏损害轻,与文献报道^[6-8]相符。

应激反应是在一些因素的影响下,呈现的一系列反应。手术是一种强烈的应激源,可刺激机体释放大量的活性氧,使机体处于氧化应激状态,增加手术对机体细胞造成的损伤,影响患者术后恢复^[9-10]。MDA是反映组织中自由基水平及脂质过氧化损伤程度的指标;SOD属于一种抗氧化酶,是反映氧化应激反应的有效指标^[6];NO是一种炎性指标,NO表达水平高,提示机体炎症程度轻。本组中,观察组血清

MDA、NO水平低于对照组,SOD活性高于对照组,提示LC+LCBDE+PDC术对患者应激反应小。这可能是LC+LCBDE+PDC术创伤小,患者能够较好地保持正常的生理代谢,减少应激反应^[9-10]。

相关研究指出^[9],LC术建立CO₂气腹会对肝脏功能造成负面影响。肝功能是患者必须做的检查项目之一,其异常变化在该病的诊断中具有一定的价值。ALT、AST是存在于肝脏中重要的转氨酶,当肝细胞受损时,血清中转氨酶会呈现升高趋势^[10]。本组中,观察组术后5d血清中ALT、AST、 γ -GT活性及TBA_{血清}、TBiL_{血清}、IBiL_{血清}水平低于对照组,DBiL_{血清}水平高于对照组,提示LC+LCBDE+PDC术可较好地改善患者肝功能。

有研究表明^[11],LC术对患者胃肠激素有一定的影响。GAS、CCK、MTL是临床用于评估患者手术后胃肠道应激反应程度的重要指标^[12]。本组中,观察组血清MTL、GAS水平高于对照组,血清CCK水平低于对照组。分析可能是LC+LCBDE+PDC手术在一定程度上降低对患者脏器的损伤,该术式较轻的手术操作可较少影响患者胃肠激素的程度,使患者胃肠道功能的正常运作得到有效保证^[13]。

进一步研究结果显示,观察组并发症低于对照组。究其原因,LC+LCBDE+PDC属于微创术式,创伤小,可有效减少术中损伤,减少胆管狭窄,避免胆管内仍存在残余小结石,保证胆管通畅,使胆汁漏发生率明显降低,进而降低并发症发生率^[10,13-15]。

综上所述,LC+LCBDE+PDC治疗可改善患者围术期指标,改善应激反应、肝功能和胃肠功能,安全有效。

参考文献

- [1] Pan L, Chen MY, Ji L, et al. The safety and efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: An up-to-date Meta-analysis [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(2): 247-253.
- [2] 张吉祥,何希平,张娟,等.腹腔镜胆囊切除术+LCBDE胆管一期缝合术与ERCP+腹腔镜胆囊切除术两种手术方式的疗效和安全性对比[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(12): 1574-1579.
- [3] 张家坤.一步法腹腔镜手术在胆囊结石合并胆总管结石患者中的疗效及对炎性因子的影响研究[D]. *苏州大学*, 2022.
- [4] 段希斌,李学民,马超,等. LC+LCBDE+PDC与ERCP+EST+LC治疗胆囊结石合并胆总管结石的对比研究[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(1): 10-14.
- [5] 郭志唐,龙奎,陈章彬,等. 2种方法治疗胆囊结石并胆总管结石的临床分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(9): 144-150.
- [6] Shao M Y, Aburrous M, Huson D, et al. Development and validation of a hybrid simulator for ultrasound-guided laparoscopic common bile duct exploration [J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(9): 6943-6953.
- [7] Lee SJ, Choi IS, Moon JI, et al. Optimal treatment for concomitant gallbladder stones with common bile duct stones and predictors for recurrence of common bile duct stones [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(7): 4748-4756.

(下转第1124页)

JAK抑制剂托法替布对膝骨关节炎兔的干预作用及其机制

夏浩¹ 陈利锋^{2*} 张钰景²

[摘要] 目的 针对 *JAK-STAT* 信号通路,探讨托法替布对膝骨关节炎兔的干预作用及其机制。方法 取 15 只新西兰兔随机分为空白组、模型组及托法替布低(1 mg/kg)、中(2 mg/kg)、高(3 mg/kg)剂量组(每组 3 只),除对空白组外其余各组采用木瓜蛋白酶法构建膝骨关节炎模型。造模成功后,空白组与模型组予生理盐水灌胃,托法替布组按对应剂量每日灌胃 1 次,持续 4 周。干预结束后,采集血清通过 ELISA 法检测 PDGF、PGE2、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平;取右膝关节软骨组织,经 HE 染色观察形态学变化,运用 qPCR 法检测 *JAK2*、*STAT3*、*PCNA*、*MMP-13* mRNA 表达,并通过 Western blot 法测定上述蛋白含量。结果 血清炎症因子表达水平:模型组>低剂量组>中剂量组>高剂量组>空白组,差异有统计学意义($P<0.05$);软骨组织中 *JAK2*、*STAT3*、*PCNA*、*MMP-13* 的 mRNA 及蛋白表达水平:模型组>低剂量组>中剂量组>高剂量组>空白组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 托法替布对木瓜蛋白酶诱导的兔关节炎软骨细胞有保护作用,其机制可能是通过抑制 *JAK-STAT* 信号通路实现的。

[关键词] 骨性关节炎;托法替布;炎症因子;酪氨酸激酶 2/信号传导与转录激活因子 T3 通路

Intervention effect and mechanism of JAK inhibitor tofacitinib on rabbits with knee osteoarthritis

XIA Hao¹, CHEN Lifeng^{2*}, ZHANG Yujing²

(1. School of Medicine, Medical Department of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430065; 2. Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei, China, 430070)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the intervention effects of tofacitinib on knee osteoarthritis in rabbits and its underlying mechanisms based on the *JAK-STAT* signaling pathway. **Methods** Fifteen New Zealand rabbits were randomly divided into a control group, a model group, and tofacitinib low-dose (1 mg/kg), mid-dose (2 mg/kg), and high-dose (3 mg/kg) groups ($n=3/\text{group}$). Except for the control group, papain-induced knee OA models were established in all other groups. After successful modeling, the control and model groups received saline gavage, while tofacitinib groups were administered corresponding doses via daily gavage for 4 weeks. Serum levels of PDGF, PGE2, TNF- α , IL-6, and IL-1 β were measured by ELISA. The right knee cartilage tissues were analyzed using HE staining for morphological evaluation, qPCR for *JAK2*, *STAT3*, *PCNA*, and *MMP-13* mRNA expression, and Western blot for protein quantification. **Results** Serum inflammatory factor levels followed this order: model group > low-dose group > mid-dose group > high-dose group > control group ($P<0.05$). Similarly, *JAK2*, *STAT3*, *PCNA*, and *MMP-13* mRNA and protein expression in cartilage tissues showed the same trend: model group > low-dose group > mid-dose group > high-dose group > control group ($P<0.05$). **Conclusion** Tofacitinib demonstrated a protective effect on cartilage cells in papain-induced rabbit osteoarthritis, likely through the inhibition of the *JAK-STAT* signaling pathway.

[KEY WORDS] Osteoarthritis; Tofacitinib; Inflammatory factors; *JAK2/STAT3* signaling pathway

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨退变、破坏以及骨质增生为特征的慢性退行性关节炎^[1]。其主要病理表现包括关节软骨退化、关节骨赘形成,以及软骨

下骨硬化和囊性变。随着病情的进展,上述病理变化最终导致患病关节结构畸形和功能障碍^[2]。近年来的研究表明^[3],在 OA 的发病过程中,慢性炎症反应在促进关节软骨的退化

基金项目:湖北省自然科学基金联合基金项目(重点项目)(2022CFD020);中部战区总医院“三英”人才选拔培训计划项目(1683)

作者单位:1. 武汉科技大学医学部医学院,湖北,武汉 430065

2. 中部战区总医院风湿免疫科,湖北,武汉 430070

*通信作者:陈利锋, E-mail:bee_cheng368@126.com

和破坏中起着关键作用,被认为是导致膝骨关节炎形成的核心环节。

JAK抑制剂托法替布是一种新型的小分子药物,能够有效抑制多种炎症因子介导的细胞内信号传导通路。目前,托法替布已广泛应用于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等免疫系统疾病的治疗,并显示出良好的临床疗效^[4]。本研究通过探讨托法替布对软骨细胞的保护作用及其调控 JAK/STAT 信号通路的潜在机制,为其在骨性关节炎治疗中的应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

15只清洁级新西兰大白兔,体质量2.0~2.5 kg,由万千佳兴动物养殖场提供[许可证号:SCXK(鄂)2021-0011]。实验经作者单位福利伦理委员会批准[中总动(福)第2024104]。

1.2 药物与试剂

木瓜蛋白酶(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号:P6321),枸橼酸托法替布片(齐鲁制药有限公司,批号:4E0154DC2)。RNA提取试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,批号:R401-01);qPCR试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,批号:R223-01);RIPA裂解液(大连美仑生物技术有限公司,批号:MA0151)。

1.3 主要仪器

PCR仪(杭州米欧仪器有限公司,型号:PR-96);分析天平(常州市幸运电子设备有限公司,型号:FA);智能数显磁力加热搅拌器(杭州米欧仪器有限公司,型号:TP-350E+);超级纯水仪(芷昂仪器有限公司,型号:Clever-S15);PH计(赛多利斯科学仪器有限公司,型号:PB-10)。

1.4 方法

1.4.1 分组与造模

实验选用15只新西兰兔,分为5组:空白组、模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组3只新西兰兔。在实验的第1、4、7天,向空白组兔右膝关节腔内注射0.5 mL生理盐水,而模型组及各剂量组则注射0.5 mL的4%木瓜蛋白酶水溶液^[5]。注射完成后,活动膝关节20次,以确保木瓜蛋白酶溶液在关节腔内均匀分布,完成造模过程,模型组及低、中、高剂量组的造模均取得成功。

1.4.2 干预方法

造模成功后,正常组和模型组予1 mL/100 g生理盐水灌胃,低剂量组予托法替布1 mg/kg的剂量、1 mL/100 g的体质量灌胃,中剂量组予托法替布2 mg/kg的剂量、1 mL/100 g的体质量灌胃,高剂量组予托法替布3 mg/kg的剂量、1 mL/100 g的体质量灌胃。5组灌胃均为每日1次,连续灌胃干预4周。

1.4.3 取材

干预结束后,各组兔予3%戊巴比妥钠(1 mL/kg)注射麻醉,取各组兔血清及右膝关节软骨组织待测。ELISA法测血清炎症因子水平,HE染色检测、qPCR法及Western blot法检测软骨组织。

1.4.4 主要观察指标

1.4.4.1 血清中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、PDGF、PGE2含量 取各组兔血清,对血清中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、PDGF、PGE2等炎症因子进行检测,使用cvxpt32软件进行拟合,制作标准曲线,计算各组兔血清炎症因子水平。

1.4.4.2 兔膝关节软骨病理改变 取右膝关节软骨组织,经4%多聚甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后,制备4~6 μ m石蜡切片。切片60 $^{\circ}$ C烤片30 min,二甲苯脱蜡2 \times 10 min,梯度乙醇(100% \rightarrow 95% \rightarrow 80%)复水,蒸馏水冲洗。苏木精染核3~5 min,1%盐酸酒精分化10~20 s,饱和碳酸锂蓝化;伊红染胞质1~2 min,梯度乙醇脱水、中性树胶封片,光学显微镜下观察软骨组织形态学变化^[6]。

1.4.4.3 软骨组织JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 mRNA的表达水平 取-80 $^{\circ}$ C保存的各组兔膝关节软骨组织,采取Trizol法提取总RNA,RT逆转录成cDNA。制备好的cDNA作为模板链进行聚合酶链反应。引物序列见表1。逆转录反应体系:5 \times HiScript II qRT SuperMix II 4 μ L、模板RNA 3.5 μ g、4 \times g DNA wiper Mix 4 μ L、RNase-free ddH₂O 16 μ L。每次检测重复3次,采用2- $\Delta\Delta$ Ct法计算mRNA相对表达水平。

表1 引物序列表

基因	引物类型	引物序列(5'-3')	PCR产物大小
Rabbit	Forward	CAGGGCTGCTTTTAACCTCTGG	177 bp
<i>GAPDH</i>	Reverse	TGGAAGATGGTGATGGCCTT	
Rabbit	Forward	TTTTGCCATCAGTAAGC	107 bp
<i>JAK2</i>	Reverse	TCTCAACAGCGAAGGTC	
Rabbit	Forward	CCGTGACGAGGCAGAAGAT	260 bp
<i>STAT3</i>	Reverse	TTGTTGGCGGGTCTGAAGT	
Rabbit	Forward	GAGAACTGGGAAATGGAAA	166 bp
<i>PCNA</i>	Reverse	CTGAGCGTACTGTAGGAGA	
Rabbit	Forward	CTGCCCCCTCTCAACAGTAA	185 bp
<i>MMP-13</i>	Reverse	CCTGTCACCTCTAAGCCGAA	

1.4.4.4 兔软骨组织中JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13蛋白含量 取各组兔膝关节软骨组织,将少量的剪碎的组织块置于2 mL EP管中,加入清洗干净的钢珠。每管加200 μ L裂解液裂解,置于自动匀浆机中匀浆。裂解后将裂解液移至1.5 mL离心管中,用含5%脱脂奶粉的TBST(封闭液)浸泡PVDF膜,室温摇床封闭2 h,磷酸化蛋白用1%的BSA封闭。用封闭液稀释后显色曝光,收集相应数据,采用Image Pro Plus软件进行灰度值分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件对收集到的数据进行统计分析,运用GraphPad Prism 9.1软件进行图表的绘制工作。计量资料以($\bar{x} \pm s$)的形式呈现。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组兔血清炎症因子水平比较

血清炎症因子表达水平:模型组>低剂量组>中剂量组>高剂量组>空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、PDGF、PGE2 的 ELISA 检测结果 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

组别	n	PGE2	PDGF	TNF- α	IL-6	IL-1 β
空白组	3	132.45 \pm 15.97	75.43 \pm 11.33	125.92 \pm 9.10	42.80 \pm 4.71	28.39 \pm 4.53
模型组	3	400.27 \pm 20.92	247.60 \pm 15.44	485.94 \pm 16.77	128.88 \pm 8.09	72.88 \pm 4.78
低剂量组	3	326.73 \pm 9.68	193.60 \pm 9.36	373.04 \pm 23.53	100.51 \pm 7.77	59.93 \pm 1.92
中剂量组	3	246.11 \pm 20.08	140.72 \pm 8.92	231.42 \pm 19.31	68.88 \pm 3.54	44.04 \pm 1.99
高剂量组	3	177.27 \pm 10.90	102.29 \pm 9.64	173.82 \pm 6.34	53.63 \pm 3.07	34.59 \pm 1.07
F 值		135.8	115.7	249.2	110.4	96.58
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 各组兔软骨组织 HE 染色结果

软骨组织苏木素-伊红染色结果提示,空白组关节软骨表面平整光滑,结构清晰,细胞分布均匀,潮线清晰完整;模型组软骨结构明显紊乱,软骨细胞大量减少,可见新生血管

生成。托法替布高、中、低剂量可明显缓解膝骨关节炎兔的软骨病理损伤,主要表现在软骨结构紊乱情况明显缓解,软骨细胞减少情况明显降低。见图1。

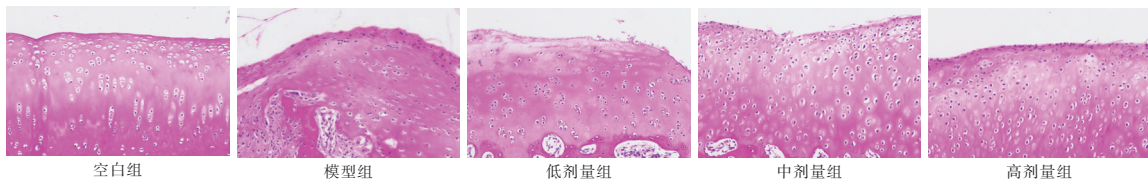


图1 膝骨关节炎兔软骨组织 HE 染色结果 ($\times 100$)

2.3 兔软骨组织中 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 mRNA 的表达水平

兔软骨组织中 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 mRNA 的表达水平:模型组>低剂量组>中剂量组>高剂量组>空白组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 各组 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 mRNA 的表达水平 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

组别	n	JAK2	STAT3	PCNA	MMP-13
空白组	3	0.96 \pm 0.10	0.93 \pm 0.06	1.06 \pm 0.06	0.89 \pm 0.10
模型组	3	3.44 \pm 0.40	3.83 \pm 0.32	5.20 \pm 0.41	4.66 \pm 0.21
低剂量组	3	2.51 \pm 0.17	3.04 \pm 0.17	4.23 \pm 0.22	3.53 \pm 0.18
中剂量组	3	1.83 \pm 0.15	1.90 \pm 0.21	2.61 \pm 0.35	2.77 \pm 0.14
高剂量组	3	1.40 \pm 0.10	1.47 \pm 0.18	1.71 \pm 0.18	2.08 \pm 0.11
F 值		61.05	100.60	118.9	264.6
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 兔软骨组织中 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 蛋白的表达水平

兔软骨组织中 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 蛋白的表达水平:模型组>低剂量组>中剂量组>高剂量组>空白组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4、图2。

表4 各组 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 蛋白的表达水平 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

组别	n	JAK2	STAT3	PCNA	MMP-13
空白组	3	0.04 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.01	0.06 \pm 0.013
模型组	3	0.63 \pm 0.03	0.66 \pm 0.05	0.64 \pm 0.06	0.87 \pm 0.04
低剂量组	3	0.45 \pm 0.02	0.52 \pm 0.05	0.49 \pm 0.03	0.70 \pm 0.05
中剂量组	3	0.30 \pm 0.03	0.31 \pm 0.02	0.36 \pm 0.05	0.51 \pm 0.03
高剂量组	3	0.11 \pm 0.02	0.19 \pm 0.02	0.23 \pm 0.02	0.31 \pm 0.02
F 值		453.6	166.8	108.8	237.5
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

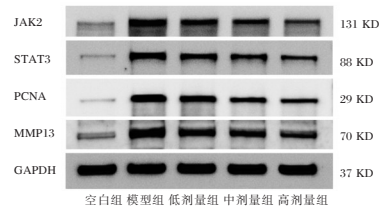


图2 各组兔膝关节软骨组织 JAK2、STAT3、PCNA、MMP-13 蛋白免疫印记电泳图

3 讨论

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种由多因素共同作用引起的疾病,其特征为关节软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨的合成与降解失衡^[7]。OA 的早期病变主要集中在关节软骨,而后累及软骨下骨和周围组织,病理特征包括软骨变性和新生骨形成^[8]。软骨细胞凋亡、滑膜炎和骨破坏是导致 OA 病情加重的关键因素^[9]。因此软骨细胞的凋亡是否被抑制是能否成功治疗 OA 的关键。研究指出,在膝骨关节炎的发生与进展过程中,关节及软骨的退行性变化扮演了至关重要的角色^[10]。

酪氨酸蛋白激酶/信号转导子与转录激活子(Janus activated kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路是近年来备受关注的细胞内信号传导通路家族之一^[11]。JAK 家族成员主要分布于细胞质中,与 STATs 家族的 7 个成员协同作用,参与炎症反应、氧化应激、细胞损伤、凋亡以及免疫功能的调节^[12]。其中,JAK2/STAT3 信号通路与细胞生长、增殖和分化密切相关,尤其在炎症反应中发挥重要作用^[13]。研究表明^[14],细胞因子 PDGF 通过激活 PDGFR- β ,进一步激活 JAK2/STAT3 通路,导致 STAT3 及其磷酸化形式(P-STAT3)的蛋白表达显著增加。此外,研究还

指出^[15],在 *JAK/STAT* 信号通路中, *PGE2* 水平与通路的活化程度呈正相关。

本研究旨在通过 *JAK/STAT* 信号通路探讨托法替布对膝骨关节炎(OA)模型兔的干预作用及其潜在机制。研究结果显示,在木瓜蛋白酶诱导的膝骨关节炎兔模型中,不同浓度梯度的托法替布干预均能显著降低血清中多种炎症因子的浓度。这一结果表明托法替布具有抑制骨性关节炎炎症反应的能力,且其抑制作用随着药物浓度的升高而增强,提示托法替布剂量与抗炎效果之间存在正相关关系。此外,苏木精-伊红(HE)染色结果进一步揭示了托法替布对软骨组织的保护作用。与模型组相比,托法替布处理组的软骨结构紊乱情况明显缓解,软骨细胞凋亡数量显著减少,病理损伤程度也得到有效改善。这些组织学变化表明托法替布不仅能抑制炎症反应,还能直接作用于软骨组织,减轻其结构和功能损伤。在分子水平上,研究还发现托法替布干预能够显著下调膝骨关节炎兔软骨细胞中 *JAK2*、*STAT3*、*PCNA* 和 *MMP-13* 的 mRNA 及其蛋白表达水平。这些分子靶点在软骨细胞的增殖、凋亡以及基质降解过程中发挥关键作用。*JAK2/STAT3* 信号通路的抑制可能通过减少炎症因子的产生和信号传导,进而减轻软骨细胞的炎症反应和凋亡。同时,*PCNA* 和 *MMP-13* 表达水平的下调可能有助于抑制软骨细胞的过度增殖和基质降解,从而促进软骨组织的修复和稳定。

综上所述,托法替布通过抑制 *JAK/STAT* 信号通路,显著减轻了膝骨关节炎模型兔的炎症反应和软骨损伤,其作用机制可能涉及抑制炎症因子的产生、减轻软骨细胞凋亡以及下调与软骨降解相关的基因和蛋白表达。这些发现为托法替布作为潜在的骨性关节炎治疗药物提供了重要的实验依据,并为后续的临床应用研究奠定了基础。

参考文献

- [1] Wilkinson JM, Zeggini E. The Genetic Epidemiology of Joint Shape and the Development of Osteoarthritis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(3):257-276.
- [2] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2):293-311.
- [3] Vincent TL, Alliston T, Kapoor M, et al. Osteoarthritis Pathophysiology: Therapeutic Target Discovery may Require a Multifaceted Approach[J]. *Clin Geriatr Med*, 2022, 38(2):193-219.
- [4] Amrhein J, Drynda S, Schlatt L, et al. Tofacitinib and Baricitinib Are Taken up by Different Uptake Mechanisms Determining the Efficacy of Both Drugs in RA[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6632.
- [5] 叶劲松,梁子聪. 3种不同膝骨关节炎造模方法比较[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(16):3948-3954.
- [6] 田育魁,郝洋,刘俊昌,等. 高分子绷带结合塑料杆建立的兔膝骨关节炎模型[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(23):3690-3695.
- [7] 牛鲁豫,李嘉萌,张涛,等. 骨性关节炎与生物节律关系的研究进展[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2024, 39(6):627-631.
- [8] 张键,林坚平,周钢,等. MRI半定量评估早期膝骨关节炎软骨退变[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(3):425-429.
- [9] Lisco G, Jo HG, Colaianni G. Editorial: Metabolic disorders as risk factors for osteoarthritis and targeted therapies for this pathology [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 15:1540942.
- [10] Zheng D, Chen T, Yang K, et al. Microfluidic Synthesis of miR-200c-3p Lipid Nanoparticles: Targeting ZEB2 to Alleviate Chondrocyte Damage in Osteoarthritis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20:505-521.
- [11] Zhou Q, Ren Q, Jiao L, et al. The potential roles of JAK/STAT signaling in the progression of osteoarthritis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1069057.
- [12] 叶向阳,王华磊,王挺,等. KOA合并骨质疏松患者外周血 *JAK2/STAT3* 信号通路表达水平及临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2024, 24(5):689-693.
- [13] Su W, Zheng X, Zhou H, et al. Fibroblast growth factor 10 delays the progression of osteoarthritis by attenuating synovial fibrosis via inhibition of IL-6/JAK2/STAT3 signaling in vivo and in vitro [J]. *Mol Immunol*, 2023, 159:46-57.
- [14] Cai Y, Wang Z, Liao B, Sun Z, Zhu P. Anti-inflammatory and Chondroprotective Effects of Platelet-derived Growth Factor-BB on Osteoarthritis Rat Models [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 78(1):51-59.
- [15] Shen Y, Teng L, Qu Y, et al. Hederagenin Suppresses Inflammation and Cartilage Degradation to Ameliorate the Progression of Osteoarthritis: An In vivo and In vitro Study [J]. *Inflammation*, 2023, 46(2):655-678.

(上接第 1120 页)

- [8] 朱梁飞,王小永,姚杰,等. 双镜联合胆总管一期缝合术治疗老年胆囊结石合并胆总管结石的疗效及对肝功能、应激反应的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(8):1330-1336.
- [9] 张磊. 腹腔镜胆囊切除术对慢性胆囊炎伴胆囊结石患者肝功能指标及氧化应激反应的影响[J]. *基层医学论坛*, 2023, 27(29):12-14+56.
- [10] 随广艳,张永珍,李杰. 腹腔镜胆囊切除术对慢性结石性胆囊炎患者术后血清炎性细胞因子及胃肠激素的影响[J]. *河南外科学杂志*, 2024, 30(4):134-136.
- [11] 常武. 腹腔镜胆囊切除术对胆囊结石并胆囊炎患者术后恢复及炎性因子的影响[J]. *临床医学*, 2025, 45(3):40-42.
- [12] 木拉提·吐尔逊,克力木·阿不都热依木,张辅江. 腹腔镜胆囊切除术对胆囊疾病患者胃肠功能、围术期胃泌素族胃肠激素及炎性应激指标的影响[J]. *中国社区医师*, 2024, 40(2):40-42.
- [13] 吴玲燕,吕翔,李登云. 腹腔镜胆囊切除术对急性结石性胆囊炎患者胃肠激素及CRP水平的影响[J]. *浙江创伤外科*, 2020, 25(3):420-421.
- [14] 王平,宋振顺,周嘉,等. LC+LCBDE+PS 与 ERCP+EST+LC 治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床对比[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2024, 36(2):95-99.
- [15] Huang J, Hu W, Liu J, et al. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration: 8-year experience at a single institution [J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(3): 555-564.

双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合四联疗法对 Hp 相关性胃炎患者血清 PG I、TGF- β 1 水平的影响

潘越^{1*} 张文礼² 郑杨³

[摘要] **目的** 探讨双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合四联疗法对幽门螺杆菌(Hp)相关性胃炎患者血清胃蛋白酶原 I (PG I)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平的影响。**方法** 选取2022年1月至2024年1月长宁县中医医院的 Hp 相关性胃炎患者108例,采取随机数字表法分为对照组($n=54$)与观察组($n=54$)。对照组采用标准四联疗法,观察组在四联疗法基础上加用双歧杆菌活菌肠溶胶囊。评估两组临床疗效、胃功能指标[PG I、胃蛋白酶原 II (PG II)、胃泌素-17(G-17)、TGF- β 1]、血清炎症指标[C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],肠道微生态指标(双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、肠球菌)、Hp清除率及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组 PG I、G-17 水平均升高,且观察组高于对照组;两组 PG II、TGF- β 1 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组 IL-8、TNF- α 、CRP 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组双歧杆菌、乳酸杆菌数量均增多,且观察组多于对照组;两组大肠杆菌、肠球菌数量均减少,且观察组少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 Hp 清除率高于对照组,不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合四联疗法可有效改善 Hp 相关性胃炎患者胃功能及肠道微生态,调节炎症反应,且安全可靠。

[关键词] 双歧杆菌活菌肠溶胶囊; 四联疗法; 幽门螺杆菌相关性胃炎; 疗效

Effects of Bifidobacterium viable enteric-coated capsule combined with quadruple therapy on levels of serum PG-I and TGF- β 1 in patients with HP-associated gastritis

PAN Yue^{1*}, ZHANG Wenli², ZHENG Yang³

(1. Department of Gastroenterology, Three Wards of Internal Medicine, the People's Hospital of Gaoxian, Yibin, Sichuan, China, 644000; 2. Department of Spleen and Stomach Disease, Changning County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin, Sichuan, China, 644000; 3. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan, China, 644000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of Bifidobacterium viable enteric-coated capsule combined with quadruple therapy on levels of serum pepsinogen I (PG-I) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with Helicobacter pylori (Hp)-associated gastritis. **Methods** According to the random number table method, 108 patients with HP-associated gastritis at Changning County Traditional Chinese Medicine Hospital in Yibin were divided into two groups: A control group ($n=54$, received standard quadruple therapy) and an observation group ($n=54$, received Bifidobacterium viable enteric-coated capsules combined with quadruple therapy) between January 2022 and January 2024. The clinical curative effect, gastric function indexes [PG-I, pepsinogen II (PG-II), gastrin-17 (G-17), TGF- β 1], serum inflammatory indexes [C-reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], intestinal microecology indexes (Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia coli, Enterococcus), Hp clearance rate and adverse reactions in the two

基金项目:宜宾市卫生健康委员会科研课题(2020YW037)

作者单位:1. 宜宾市高县人民医院消化内科(内三病区),四川,宜宾 644000

2. 宜宾市长宁县中医医院脾胃病科,四川,宜宾 644000

3. 宜宾市第一人民医院消化内科,四川,宜宾 644000

*通信作者:潘越, E-mail: gxpanyue120@163.com

groups were evaluated. **Results** The total response rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, levels of PG-I and G-17 increased in both groups, with higher levels in the observation group, while levels of PG-II and TGF- β 1 decreased, with lower levels in the observation group ($P<0.05$). After treatment, levels of IL-8, TNF- α , and CRP decreased in both group, with lower in the observation group ($P<0.05$). After treatment, the counts of Bifidobacterium and Lactobacillus increased in both groups, with higher in the observation group, while counts of *Escherichia coli* and *Enterococcus* decreased, with lower in the observation group ($P<0.05$). The Hp clearance rate in the observation group was higher than that in the control group, and the total incidence of adverse reactions was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** A combination of an enteric-coated capsule containing Bifidobacterium viable and quadruple therapy can effectively improve gastric function and intestinal microecology, as well as regulate inflammatory response in patients with HP-associated gastritis. This treatment is safe and reliable.

[KEY WORDS] Bifidobacterium viable enteric-coated capsule; Quadruple therapy; Helicobacter pylori-associated gastritis; Curative effect

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种在全球范围内发病率一直处于较高水平的疾病,其对患者的生活质量产生了极大的负面影响,严重威胁着患者的身体健康^[1]。值得关注的是,该疾病与胃癌的发生有着密切的联系,因此在消化系统疾病的研究范畴内, Hp相关性胃炎已然成为了重点关注的病症之一。传统的四联疗法虽在 Hp 根除方面成效显著,但在治疗过程中,胃肠道不良反应频发、Hp 根除失败率高等问题始终困扰着临床实践;同时,其对血清标志物水平的调节以及肠道微生态的平衡恢复作用有限^[2]。双歧杆菌活菌肠溶胶囊作为益生菌制剂的重要成员,具备调节肠道微生态、强化肠道屏障功能、减轻炎症反应等多重优势,有望在 Hp 相关性胃炎的治疗中发挥独特的协同增效作用^[3]。本研究以 2022 年 1 月至 2024 年 1 月期间筛选的 108 例 Hp 相关性胃炎患者为研究对象,深入探讨双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合四联疗法在改善患者临床疗效、优化血清标志物水平等多方面的综合效应,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月长宁县中医医院的 Hp 相关性胃炎患者 108 例,采取随机数字表法分为对照组($n=54$)与观察组($n=54$)。纳入标准:①符合 Hp 相关性胃炎的诊断标准^[4],且经胃镜检查及病理确诊;②年龄 >18 岁;③患者及家属知情同意并签署知情同意书。排除标准:①存在严重的心、肝、肾功能不全;②合并有胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌等其他严重胃部疾病;③对本研究中所用药物过敏;④妊娠或哺乳期妇女;⑤近 1 个月内使用过抗生素、质子泵抑制剂及益生菌制剂;⑥恶性肿瘤;⑦原发性免疫系统缺陷;

⑧认知功能缺失或精神状态异常。两组一般资料比较差异有统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经长宁县中医医院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

对照组采用四联疗法,奥美拉唑(陕西超群制药有限公司,国药准字 H20084459)20 mg 及枸橼酸铋钾(国药集团汕头金石制药有限公司,国药准字 H20023422)220 mg,均每日 2 次,餐前半小时口服;阿莫西林(哈药集团制药总厂,国药准字 H23020931)1 000 mg 及克拉霉素(河南福森药业有限公司,国药准字 H20061104)500 mg,均每日 2 次,餐后口服,疗程为 14 天。观察组在对照组四联疗法基础上加用双歧杆菌活菌肠溶胶囊(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 S10960040)0.5 g,口服,每日 3 次,与四联疗法药物间隔 2 小时以上服用,疗程为 14 天。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效^[5]

根据患者治疗后的症状缓解情况、胃镜复查结果及 Hp 根除情况进行综合评估。显效:临床症状基本消失,胃镜下胃黏膜炎症明显改善, Hp 检测阴性;有效:症状有所减轻,胃镜下胃黏膜炎症有一定好转, Hp 检测阴性或弱阳性;无效:未满足上述条件。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 胃功能指标

治疗前后,采用酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)测定血清胃蛋白酶原 I (Pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (epsinogen II, PG II)、胃泌素-17 (Gastrin-17, G-17)及转化生长因子- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1)水平。试剂盒购自北京美康基

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

组别	性别 (男/女)		年龄 (岁)	病程 (月)	胃炎类型			内镜分级			体质量指数 (kg/m^2)
	萎缩性	糜烂性			浅表性	I 级	II 级	III 级			
观察组	31(57.41)	23(42.59)	45.71 \pm 8.71	8.89 \pm 2.03	15(27.78)	12(22.22)	27(50.00)	33(61.11)	14(25.93)	7(12.96)	22.74 \pm 1.42
对照组	29(53.70)	25(46.30)	43.43 \pm 9.21	9.15 \pm 2.38	12(22.22)	16(29.63)	26(48.15)	36(66.67)	13(24.07)	5(9.26)	23.07 \pm 1.26
$t/\chi^2/Z$ 值	0.161		1.322	0.611	0.924			0.501			1.277
P 值	0.688		0.189	0.543	0.630			0.778			0.204

因科学股份有限公司。

1.3.3 血清炎症指标

治疗前后,采用ELISA法测定血清白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、C-反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)水平。试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3.4 肠道微生态指标

治疗前后,采集患者新鲜粪便标本约2g,稀释后采用全自动微生物分析仪分离肠道菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、肠球菌,用平板计数法对其计数。

1.3.5 Hp清除率

治疗前后,采用碳-13呼气试验检测患者Hp清除情况。

1.3.6 不良反应发生情况

记录患者治疗期间不良反应发生情况,包括头痛、恶心、头晕、失眠、腹痛等。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 28.0对所获数据进行分类处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验;等级资料行 Z 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	54	21	30	3	51(94.44)
对照组	54	10	34	10	44(81.48)
χ^2 值					4.285
P 值					0.038

2.2 两组胃功能指标比较

两组PG I、PG II、G-17及TGF- β 1水平治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组PG I、G-17水平均升高,且观察组高于对照组;治疗后两组PG II、TGF- β 1水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组血清炎症指标比较

两组IL-8、TNF- α 、CRP水平治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组IL-8、TNF- α 、CRP水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组肠道微生态指标比较

两组肠道微生态指标治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组双歧杆菌、乳酸杆菌数量均增多,且观察组多于对照组;治疗后两组大肠杆菌、肠球菌数量均减少,且观察组少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组Hp清除率及不良反应发生情况比较

观察组与对照组的Hp清除率分别为92.59%(50/54)、

表3 两组胃功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PG I (ng/mL)		PG II (ng/mL)		G-17 (nmol/L)		TGF- β 1 (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	82.47 \pm 9.46	147.57 \pm 15.11 ^a	18.23 \pm 2.53	10.58 \pm 1.38 ^a	0.43 \pm 0.12	1.14 \pm 0.24 ^a	27.76 \pm 7.56	15.12 \pm 5.35 ^a
对照组	54	84.21 \pm 10.22	121.78 \pm 13.75 ^a	17.86 \pm 2.12	14.21 \pm 1.47 ^a	0.41 \pm 0.11	0.83 \pm 0.17 ^a	28.19 \pm 7.62	19.54 \pm 6.46 ^a
t 值		0.918	9.277	0.824	13.230	0.903	7.746	0.294	3.872
P 值		0.361	<0.001	0.412	<0.001	0.369	<0.001	0.769	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组血清炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-8 (μ g/L)		TNF- α (μ g/L)		CRP (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	14.45 \pm 3.74	7.28 \pm 1.21 ^a	23.12 \pm 6.46	6.86 \pm 2.14 ^a	35.21 \pm 5.41	7.28 \pm 1.04 ^a
对照组	54	15.24 \pm 4.16	8.87 \pm 2.27 ^a	21.84 \pm 5.54	9.21 \pm 2.37 ^a	33.67 \pm 4.32	16.34 \pm 3.75 ^a
t 值		1.038	4.542	1.105	5.408	1.635	17.108
P 值		0.302	<0.001	0.272	<0.001	0.105	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组肠道微生态指标比较 [$(\bar{x}\pm s)$,lg cfu/g]

组别	n	双歧杆菌		乳酸杆菌		大肠杆菌		肠球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	5.12 \pm 0.37	7.44 \pm 0.34 ^a	5.21 \pm 0.37	6.78 \pm 0.32 ^a	7.92 \pm 0.38	7.12 \pm 0.31 ^a	7.34 \pm 0.41	6.20 \pm 0.31 ^a
对照组	54	5.21 \pm 0.43	6.84 \pm 0.41 ^a	5.14 \pm 0.42	6.22 \pm 0.37 ^a	8.01 \pm 0.41	7.50 \pm 0.34 ^a	7.26 \pm 0.37	6.62 \pm 0.35 ^a
t 值		1.166	8.278	0.919	8.412	1.183	6.069	1.064	6.601
P 值		0.246	<0.001	0.360	<0.001	0.239	<0.001	0.290	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

77.78% (42/54), 观察组 Hp 清除率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.696, P<0.05$)。观察组出现头痛、恶心、头晕、失眠各 1 例。对照组出现头痛 2 例、恶心 3 例、头晕 2 例、失眠 3 例、腹痛 2 例。观察组与对照组不良反应总发生率分别为 7.41% (4/54)、22.22% (12/54), 观察组不良反应总发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.696, P<0.05$)。

3 讨论

Hp 相关性胃炎是临床上常见的胃部疾病, 其发病机制与 Hp 感染导致的胃黏膜炎症、免疫反应以及胃黏膜屏障功能受损密切相关^[6]。PG I、PG II、G-17 及 TGF- β 1 等指标在反映胃黏膜功能状态和病变进展方面具有重要意义。同时, 炎症反应在 Hp 相关性胃炎的发生发展过程中起着关键作用, IL-8、TNF- α 、CRP 等血清炎症指标能够直观地反映机体的炎症程度^[7]。此外, 肠道微生态平衡与胃部健康也存在着复杂的相互联系, 肠道菌群的紊乱可能影响胃黏膜的修复和免疫调节^[8]。因此, 在治疗 Hp 相关性胃炎时, 不仅要关注疗效, 还需综合考虑对胃功能、炎症反应以及肠道微生态的改善。

本研究中, 观察组治疗总有效率高于对照组, 这可能与益生菌制剂能够调节肠道微生态环境有关^[9]。治疗后, 观察组血清 PG I、G-17 水平均高于对照组。PG I 主要由胃底腺主细胞分泌, 与胃黏膜分泌功能、腺体数量关联紧密^[10]。双歧杆菌活菌肠溶胶囊可助力胃黏膜修复与再生, 使胃底腺主细胞功能恢复更佳, 进而促使 PG I 水平升高。G-17 由胃窦部 G 细胞分泌, 分泌受胃内 pH 值、胃窦部炎症等因素影响^[11]。双歧杆菌活菌肠溶胶囊可通过调节肠道菌群, 作用于胃肠道激素分泌调节网络, 促进 G-17 分泌, 以更好地调节胃酸分泌与胃黏膜生长^[12]。观察组 PG II、TGF- β 1 水平低于对照组。在 Hp 相关性胃炎中, PG II 因胃黏膜炎症刺激分泌增加, 治疗减轻炎症后其水平下降^[13]。TGF- β 1 在慢性炎症持续表达下会引发不良后果, 联合治疗能更高效减轻胃黏膜炎症, 促使 PG II、TGF- β 1 水平降低, 利于胃黏膜正常修复, 降低纤维化风险。

治疗后, 观察组血清 IL-8、TNF- α 、CRP 水平更低, 可见双歧杆菌活菌肠溶胶囊可以调节机体免疫功能, 抑制炎症细胞的活化和炎症因子的释放, 减轻全身炎症反应。观察组肠道微生态指标优于对照组。双歧杆菌活菌肠溶胶囊含有大量的双歧杆菌, 进入肠道后能够在肠道内定植、繁殖, 与肠道内原有的有益菌相互协同, 竞争营养物质和黏附位点, 抑制有害菌如大肠杆菌、肠球菌的生长^[14]。治疗后, 观察组 Hp 清除率高于对照组, 可能是因为双歧杆菌可能增强胃黏膜屏障功能, 减少胃酸分泌紊乱, 使药物更有效地抵达作用靶点, 提高对 Hp 的直接杀伤与清除能力, 从而提升了整体的 Hp 清

除率。观察组不良反应总发生率低于对照组, 说明益生菌的使用可能会在一定程度上减轻药物对胃黏膜的刺激, 提高患者对治疗的耐受性。

综上所述, 双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合四联疗法可有效改善 Hp 相关性胃炎患者胃功能及肠道微生态, 调节炎症反应, 且安全可靠。

参考文献

- [1] 张威. 幽门螺杆菌感染相关性胃炎临床及胃镜特点 200 例分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(3): 59-60.
- [2] 谢兆兰, 陈国超, 陈翠连. 益生菌联合四联疗法对 Hp 相关性胃炎胃黏膜 Th 亚群表达谱系的影响[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(6): 416-421.
- [3] 朱晓. 分阶段三联疗法联合益生菌对幽门螺旋杆菌胃炎患者的效果及其对 COX-2 和 E-cadherin 的影响[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(5): 692-695.
- [4] 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. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(5): 397-402.
- [5] 郑长清, 张喆. 东方胃药联合标准三联疗法与含铋剂四联疗法治疗 Hp 相关性胃炎及消化性溃疡患者临床疗效对比分析[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(1): 46-50.
- [6] Lim NR, Chung WC. Helicobacter pylori-associated Chronic Atrophic Gastritis and Progression of Gastric Carcinogenesis [J]. Korean J Gastroenterol, 2023, 82(4): 171-179.
- [7] Cai Q, Shi P, Yuan Y, et al. Inflammation-Associated Senescence Promotes Helicobacter pylori-Induced Atrophic Gastritis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 17(3): 515-516.
- [8] 倪青. “胃肠不和-糖尿病肠道菌群微生态失衡”理论的构建与临床应用[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(7): 1-5.
- [9] 赵焕宁, 谭逸民. 双歧杆菌活菌肠溶胶囊联合 Hp 根除疗法治疗 Hp 相关消化性溃疡的疗效研究[J]. 海南医学, 2023, 34(14): 1989-1992.
- [10] Hirai R, Hirai M, Otsuka M, et al. Endoscopic evaluation by the Kyoto classification of gastritis combined with serum anti-Helicobacter pylori antibody testing reliably risk-stratifies subjects in a population-based gastric cancer screening program [J]. J Gastroenterol, 2023, 58(9): 848-855.
- [11] Zhou JP, Liu CH, Liu BW, et al. Association of serum pepsinogens and gastrin-17 with Helicobacter pylori infection assessed by urea breath test [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 980399.
- [12] 周焯, 李庭赞, 张雪梅, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合标准三联治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(7): 780-783.
- [13] Di Mario F, Crafa P, Barchi A, et al. Pepsinogen II in gastritis and Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2022, 27(2): e12872.
- [14] 杨硕, 唐宗馨, 段勃帆, 等. 双歧杆菌及其制剂对炎症性肠病作用机制研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(5): 275-281.

外周血 PA/PCT、SAA 对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染患者预后的预测价值

马景^{1*} 卫雷² 张艳敏³ 许娜娜¹ 马思思¹

[摘要] **目的** 探讨外周血前白蛋白(PA)/降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白A(SAA)对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)血流感染患者预后的预测价值。**方法** 选取2019年1月至2024年5月邯郸市中心医院收治的185例CRKP血流感染患者,根据血流感染后30d的预后情况将患者分入生存组($n=82$)和死亡组($n=103$)。采用免疫比浊法检测患者PA、PCT、SAA水平,并计算PA/PCT。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析PA/PCT、SAA对患者预后的预测价值,采用多因素Logistic逐步回归分析探讨患者预后的影响因素。**结果** 死亡组PA/PCT低于生存组,SAA高于生存组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。ROC曲线分析显示,PA/PCT、SAA预测CRKP血流感染患者预后的AUC分别为0.824、0.763,两者联合预测的AUC为0.928。死亡组年龄、合并糖尿病、合并慢性肾脏疾病占比、并发症感染性休克占比、机械通气占比、APACHE II评分、CRP高于生存组,住院时长短于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:感染性休克、APACHE II评分 ≥ 18.30 分、PA/PCT ≤ 242.70 、SAA ≥ 68.31 mg/L是CRKP血流感染患者预后死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论** 低PA/PCT比值和高水平SAA是CRKP血流感染患者预后死亡的独立危险因素,二者对CRKP血流感染患者预后有一定预测价值。

[关键词] 前白蛋白/降钙素原;血清淀粉样蛋白A;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌;血流感染

Prognostic value of peripheral blood PA/PCT and SAA in cases with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection

MA Jing^{1*}, WEI Lei², ZHANG Yanmin³, XU Nana¹, MA Sisi¹

(1. Clinical Laboratory, 3. Department of Emergency, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000; 2. Central Laboratory, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030012)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the prognostic value of peripheral blood prealbumin (PA)/procalcitonin (PCT) and serum amyloid A (SAA) in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. **Methods** 185 patients with CRKP bloodstream infection admitted to Handan Central Hospital from January 2019 to May 2024 were selected. Based on the prognosis of 30 days after bloodstream infection, the patients were divided into a survival group ($n=82$) and a death group ($n=103$). Use immunoturbidimetry to detect the levels of PA, PCT, and SAA in patients, and calculate PA/PCT. The predictive value of PA/PCT and SAA in cases with CRKP bloodstream infection was analyzed using ROC analysis, and the influencing factors of prognosis in cases with CRKP bloodstream infection were investigated by multivariate logistic regression analysis. **Results** The PA/PCT levels in the death group were lower than those in the survival group, and the SAA levels were higher than those in the survival group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC for PA/PCT and SAA in predicting the prognosis of patients with CRKP bloodstream infection was 0.824 and 0.763, respectively. The combined prediction AUC was 0.928. In the death group, age, diabetes, chronic kidney disease, septic shock, mechanical ventilation, APACHE II score, and CRP levels were higher compared to the survival group. Additionally, the length of hospitalization was significantly longer in the death group ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that septic shock, an APACHE II score ≥ 18.30 , PA/PCT ≤ 242.70 , and SAA levels ≥ 68.31 mg/L were risk factors for prognosis in cases of CRKP bloodstream infection ($P<0.05$).

基金项目:河北省医学科学研究课题项目(20220544)

作者单位:1. 邯郸市中心医院检验科,河北,邯郸 056000

2. 山西省人民医院中心实验室,山西,太原 030012

3. 邯郸市中心医院急诊科,河北,邯郸 056000

*通信作者:马景, E-mail: 15931048358@163.com

Conclusion A low PA/PCT ratio and a high level of SAA are independent risk factors for prognosis in cases of CRKP bloodstream infection. They also have a certain prognostic value in cases of CRKP bloodstream infection.

[KEY WORDS] Prealbumin/procalcitonin; Serum amyloid A; CRKP; Bloodstream infection

肺炎克雷伯菌(*klebsiella pneumoniae*, KP)是一种常见的革兰阴性杆菌,可引起血流感染,进而引发败血症和多器官功能障碍综合征,患者病死率较高^[1]。近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的感染率呈上升趋势^[2]。一旦耐药碳青霉烯类抗菌药物,CRKP患者的治疗难度增加。研究表明^[3],CRKP血流感染病死率高,远高于敏感菌株引起的血流感染。因此,寻找能够早期预测CRKP血流感染患者预后的生物学标志物,对于改善患者预后具有重要意义。前白蛋白(prealbumin, PA)和降钙素原(procalcitonin, PCT)是临床常用的生化指标,可反映患者的营养状态和感染严重程度^[4-5]。PA/PCT是结合两者的综合指标,既往研究表明^[6],将PA/PCT用于细菌感染重症肺炎患儿的预后评估中具有临床应用价值。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)是一种急性期反应蛋白,其水平在感染、炎症和应激状态下升高^[7]。因此,本研究拟探讨外周血PA/PCT、SAA对CRKP血流感染患者预后的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至2024年5月邯郸市中心医院收治的185例CRKP血流感染患者作为研究对象。男性110例,女性75例;年龄23~84岁,平均(56.21±10.43)岁;体质指数(body mass index, BMI)19.00~28.00 kg/m²,平均(23.14±3.27)kg/m²;吸烟史49例。纳入标准:①患者血培养CRKP阳性,并符合血流感染的诊断标准^[8];②临床资料完整(多次发生KP血流感染的住院患者仅将第一次发生KP血流感染的资料纳入分析);③年龄≥18岁;④患者家属知情同意。排除标准:①血培养复合其他菌感染者;②住院天数<2天;③有严重精神疾病或依从性差者;④怀孕或哺乳期妇女。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

收集研究对象的临床资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、合并疾病(糖尿病、高血压病、肿瘤、脑血管疾病、心血管疾病、慢性肾脏疾病)、并发症(感染性休克、高钠血症、低蛋白血症)、3个月内手术、中心静脉置管、入住重症监护室(intensive care unit, ICU)、急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、住院时长、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、中性粒细胞、白细胞、血糖。

1.2.2 血清PA、PCT、SAA检测

使用抗凝管采集研究对象入院后的空腹外周静脉血2 mL,以3 000 r/min速率,离心半径8 cm,离心15 min后保留上层清液,使用全自动生化分析仪的免疫比浊法检测患者

PA、PCT、SAA水平,并计算PA/PCT。

1.3 预后判断与分组

观察并记录CRKP患者血流感染发生后30 d的预后情况,以死亡为观察终点,根据30 d预后情况将研究对象分为生存组($n=82$)和死亡组($n=103$)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析PA/PCT、SAA对患者预后的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PA/PCT、SAA比较

死亡组PA/PCT低于生存组,SAA高于生存组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表1。

表1 两组PA/PCT、SAA比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PA/PCT	SAA(mg/L)
生存组	82	393.68±45.80	42.35±11.97
死亡组	103	91.72±27.06	94.26±23.51
t 值		55.807	18.198
P 值		<0.001	<0.001

2.2 PA/PCT、SAA对CRKP血流感染患者预后的预测价值

ROC曲线分析显示,PA/PCT、SAA预测CRKP血流感染患者预后的AUC分别为0.824、0.763,两者联合预测的AUC为0.928。见表2、图1。

表2 PA/PCT、SAA对CRKP血流感染患者预后的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
PA/PCT	0.824	0.779~0.874	242.70	0.922	0.610
SAA	0.763	0.718~0.813	68.31 mg/L	0.903	0.585
两者联合	0.928	0.882~0.978		0.874	0.854

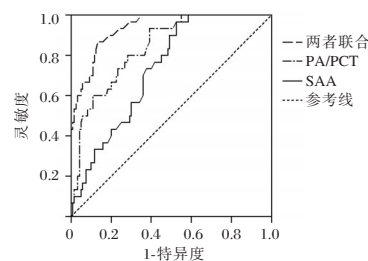


图1 ROC曲线图

2.3 CRKP血流感染患者预后的单因素分析

死亡组年龄、合并糖尿病、合并慢性肾脏疾病占比、并发症感染性休克占比、机械通气占比、APACHE II评分、CRP高

于生存组,住院时长短于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 CRKP血流感染患者预后单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	生存组 (n=82)	死亡组 (n=103)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	53.72±9.59	58.19±11.84	2.771	0.006
性别				
男	47(57.32)	63(61.17)		
女	35(42.68)	40(38.83)	0.280	0.596
BMI(kg/m ²)	23.05±3.15	23.21±3.31	0.334	0.739
吸烟史	18(21.95)	31(30.10)	1.556	0.212
合并疾病糖尿病	21(25.61)	41(39.81)	4.129	0.042
高血压	24(29.27)	33(32.04)	0.164	0.685
肿瘤	13(15.85)	11(10.68)	1.083	0.298
脑血管疾病	19(23.17)	21(20.39)	0.209	0.648
心血管疾病	15(18.29)	18(17.48)	0.021	0.885
慢性肾脏疾病	11(13.41)	29(28.16)	5.854	0.016
并发症感染性休克	32(39.02)	76(73.79)	22.705	<0.001
高钠血症	45(54.88)	69(66.99)	2.832	0.092
低蛋白血症	23(28.05)	42(40.78)	3.245	0.072
3个月内手术	41(50.00)	37(35.92)	3.710	0.054
中心静脉置管	56(68.29)	79(76.70)	1.636	0.201
机械通气	42(51.22)	74(71.84)	8.304	0.004
入住ICU	54(65.85)	77(74.76)	1.751	0.186
APACHE II评分(分)	16.09±5.71	20.53±6.04	5.088	<0.001
住院时长(d)	51.26±15.34	34.37±9.81	9.085	<0.001
CRP(mg/L)	104.17±19.05	112.09±28.72	2.149	0.033
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	9.86±3.24	10.67±3.31	1.669	0.097
白细胞($\times 10^9/L$)	10.92±3.19	11.83±3.92	1.701	0.091
血糖(mmol/L)	6.86±0.72	7.14±1.19	1.874	0.062

表4 CRKP血流感染患者预后的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95% CI)值	P值
感染性休克	无=0;有=1	0.927	0.245	14.316	2.527(1.563~4.085)	<0.001
APACHE II评分	<18.30分=0;≥18.30分=1	0.846	0.218	15.060	2.330(1.520~3.573)	<0.001
PA/PCT	>242.70=0;≤242.70=1	1.261	0.267	22.305	3.529(2.091~5.956)	<0.001
SAA	<68.31 mg/L=0;≥68.31 mg/L=1	1.118	0.254	19.374	3.059(1.859~5.032)	<0.001

时,CRKP高致病性和耐药性能够通过激活Toll样受体(TLRs)和NF- κ B信号通路,导致PCT大量分泌,PCT升高反映了机体对感染的强烈炎症反应。以上机制使得PA/PCT比值在CRKP血流感染中降低,也进一步反映了患者的严重炎症状态和营养不良情况,增加了死亡风险。

SAA是一种高度敏感的急性期反应物,在感染性疾病和炎症性疾病中均升高^[15]。Chen等^[16]表明,SAA与克罗恩病疾病活动呈正相关,可作为其手术和疾病进展的预测因子。本研究中,死亡组SAA高于生存组。分析原因为,CRKP通过激活TLRs和NF- κ B信号通路,引发炎症介质的过度产生,而炎症介质进一步刺激肝脏合成SAA,使SAA高表达;而高SAA可促使炎症反应恶性循环,引发组织损伤和器官功能障碍;同时,SAA还能促进CRKP黏附和侵袭,增强细菌致病性,增加死亡风险。

本研究显示,PA/PCT、SAA及两者联合预测CRKP血流感染患者预后的AUC分别为0.824、0.763、0.928,表明联合检测具有更高的临床价值。多因素分析还显示,有感染性休

2.4 CRKP血流感染患者预后的多因素分析

将CRKP血流感染患者预后情况作为因变量(生存=0、死亡=1),用单因素分析中有意义的指标及PA/PCT、SAA作为自变量进行多因素分析,结果显示:有感染性休克、APACHE II评分≥18.30分、PA/PCT≤242.70、SAA≥68.31 mg/L是CRKP血流感染患者预后死亡的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

KP是与医院感染相关的常见耐药菌。数据显示^[9],KP对美罗培南和亚胺培南耐药高达26.0%和24.6%。而CRKP是指对碳青霉烯类抗生素具有耐药性的KP,是引起血流感染的重要致病菌,其感染患者的病死率较高。研究表明^[10],CRKP血流感染死亡率为46.8%~66.3%,高于KP血流感染。本研究中,CRKP血流感染死亡率为55.68%,与卞秀娟等^[11]结果相似。因此,寻找可有效预测CRKP血流感染预后的标志物极为重要。

PA是一种低分子量蛋白质,其水平可以反映机体的营养状态和肝功能^[12]。PCT由甲状腺C细胞合成,其水平与细菌感染的严重程度有关^[13]。PA/PCT比值是营养指标与炎症标志物的比值,能更好地反映对疾病的预测能力。已有研究证明^[14],入院早期血清PA/PCT与行机械通气的重症非病毒性肺炎患儿的病情严重程度呈负相关,且死亡患儿的PA/PCT更低。分析其原因为,在CRKP感染中,细菌释放的毒素和炎症因子作用于肝脏,抑制PA合成能力,且机体高代谢状态增加了PA的分解和消耗,进一步降低了其水平。同

克、APACHE II评分、PA/PCT、SAA是CRKP血流感染患者预后死亡的独立危险因素,说明CRKP血流感染患者预后的复杂性。感染性休克可反映循环系统的不稳定性和组织灌注不足;高APACHE II评分提示患者整体病情严重,预后差;低PA/PCT和高SAA作为独立危险因素,验证了其在预后评估中的重要性。

综上所述,低比值PA/PCT和高水平SAA是CRKP血流感染患者预后死亡的独立危险因素,两者对评估CRKP血流感染患者预后情况有一定预测价值,建议入院时进行早期联合检测,提高预后评估准确性。

参考文献

- [1] Wang G, Zhao G, Chao X, et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020,17(17):6278.
- [2] 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.

(下转第1135页)

司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片治疗中重度银屑病对CCL20、IL-23、IL-17的影响及预后随访

黄俊会^{1*} 刘乐¹ 耿春杰¹ 关书文¹ 李增刚¹ 牛润亭²

[摘要] **目的** 探讨司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片治疗中重度银屑病对趋化因子配体20(CCL20)、白细胞介素-23(IL-23)、白细胞介素-17(IL-17)及预后的影响。**方法** 选取邢台市中心医院2022年8月至2023年8月收治的108例中重度银屑病患者,随机分为联合组(行司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片治疗, $n=54$)和单抗组(行司库奇尤单抗治疗, $n=54$),比较两组治疗效果、血清指标、脂代谢指标、不良反应及复发情况。**结果** 治疗后,单抗组治疗总有效率高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$);单抗组CCL20、IL-23、人 β -防御素-2(HBD-2)、IL-17水平高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$);单抗组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)及三酰甘油-葡萄糖指数(TyG)高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$);单抗组不良反应发生率、复发时间低于联合组,复发率高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片对中重度银屑病具有显著疗效,能减轻患者炎症反应,改善脂代谢紊乱,并降低复发率。

[关键词] 司库奇尤单抗;雷公藤多苷片;中重度银屑病;白细胞介素-23;趋化因子配体20;白细胞介素-17

Effect of secuchiumab combined with tripterygium glycoside tablets on CCL20, IL-23 and IL-17 in the treatment of moderate to severe psoriasis and follow-up of prognosis

HUANG Junhui^{1*}, LIU Le¹, GENG Chunjie¹, GUAN Shuwen¹, LI Zenggang¹, NIU Runting²

(1. Department of Dermatology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000; 2. Department of Dermatology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of secuchiumab combined with tripterygium glycoside tablets on chemokine ligand 20 (CCL20), interleukin-23 (IL-23), interleukin-17 (IL-17) and prognosis of moderate to severe psoriasis. **Methods** 108 patients with moderate to severe psoriasis were admitted to Xingtai Central Hospital from August 2022 to August 2023. They were randomly divided into two groups: the combination group (treated with secuchiumab combined with tripterygium glycoside tablets, $n=54$) and the monoclonal antibody group (treated with secuchiumab, $n=54$). The therapeutic effects, serum indicators, lipid metabolism indexes, adverse reactions and recurrence rates were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the monoclonal antibody group was higher than that of the combination group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CCL20, IL-23, human β -defensin-2 (HBD-2) and IL-17 in the monoclonal antibody group were higher than those in the combination group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), uric acid (UA) and the triacylglycerol-glucose index (TyG) in the monoclonal antibody group were higher than those in the combination group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions and recurrence time in the monoclonal antibody group were lower than those in the combination group, and the recurrence rate was higher than that in the combination group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Secuchiumab combined with tripterygium wilfordii polyglycoside tablets has a significant effect on moderate to severe psoriasis. This combination treatment can reduce inflammatory responses, improve abnor-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20220522)

作者单位:1. 邢台市中心医院皮肤科,河北,邢台 054000

2. 邯郸市中心医院皮肤科,河北,邯郸 056001

*通信作者:黄俊会, E-mail:13803198047@163.com

mal lipid metabolism and decrease the recurrence rate of the condition.

[KEY WORDS] Secuchiumab; Tripterygium glycosides tablet; Moderate to severe psoriasis; Interleukin-23; Chemokine ligand 20; Interleukin-17

银屑病是一种复发性、炎症性皮肤病,特征为皮肤细胞过度增殖和免疫系统异常,产生红斑、鳞屑等,而中重度患者还面临关节炎、心血管疾病等并发症,严重影响生活质量^[1]。临床上常用系统药物、光疗等治疗方法,但单一疗效不佳,药物刺激性强会致症状加重或皮肤屏障受损,且银屑病易复发,治疗难度大,因此对该疾病需兼顾疗效、长期预后及副作用管理^[2]。司库奇尤单抗是种靶向白细胞介素-17A(Interleukin-17A, IL-17A)的人源化单抗,治疗中重度银屑病起效快、疗效久且安全^[3]。雷公藤多苷片是种传统中药制剂,常辅助治疗风湿性疾病和自身免疫性疾病,能调节免疫功能、抑制炎症介质产生^[4]。其两者联合使用能发挥协同作用,以期促进病情恢复及确保长期预后^[5]。同时,趋化因子配体20(C-C motif chemokine ligand 2, CCL20)对淋巴细胞具有强烈趋化作用,白细胞介素-23(Interleukin-23, IL-23)是促炎细胞因子,IL-17A是IL-17家族中的一员,其三者水平变化与机体炎症状态和免疫调节有关^[6]。本研究探讨司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片治疗中重度银屑病对CCL20、IL-23、IL-17及预后的影响,旨在优化临床治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取邢台市中心医院2022年8月至2023年8月收治的108例中重度银屑病患者,随机分为联合组、单抗组,每组均54例患者,联合组中,男女性患者比例为28:26;年龄范围为33~56岁,平均年龄为(49.89±3.48)岁;病程范围为1~8年,平均病程为(5.25±1.73)年。单抗组中,男女性患者比例为27:27;年龄范围为41~67岁,平均年龄为(49.48±3.69)岁;病程范围为2~12年,平均病程为(5.63±1.86)年。两组资料具有可比性($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《中国银屑病诊疗指南》^[7]诊断标准;②临床资料完整,近期末行免疫调节治疗;③银屑病面积与严重性指数^[7](Psoriasis area and severity index, PASI)评分≥3分;④患者及家属知情且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤;②处于稳定期、消退期;③对本研究药物过敏;④合并自身免疫性疾病、感染性疾病等。本研究获得邢台市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

单抗组予司库奇尤单抗(国药准字JXSS2200036,诺华制药,规格1 mL:150 mg)皮下注射治疗,治疗初期,在第0、1、2、3、4周皮下注射给药,300 mg/次,后期维持同剂量,1次/4周。

联合组予司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片(国药准字Z42021212,黄石飞云制药,规格10 mg)治疗,口服雷公藤多

苷片,20 mg/次,3次/天。

两组均持续接受2个月的治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果

据《中药新药临床研究指导原则》^[8]评估,PASI减少<20%,皮损基本消退判定为无效,减少20%~60%,皮损面积<75%判定为有效,减少60%~90%,皮损面积<50%判定为显效,减少≥90%,皮损全部消退判定为痊愈。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.3.2 血清指标

治疗前后,各采集患者5 mL静脉血,经3 000 r/min,12 cm离心半径离心处理10 min,取上清。采用酶联免疫吸附法(威奥生物)测定CCL20、IL-23、人β-防御素-2(Human β-defensin-2, HBD-2)、IL-17水平。

1.3.3 脂代谢指标

治疗前后取血清样本,采用全自动生化分析仪(雅培制药)检测总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglycerides, TG)、尿酸(Uric acid, UA)、空腹血糖(Fasting blood-glucose, FBG),根据三酰甘油-葡萄糖指数^[9](Triglyceride glucose Index, TyG)= $\ln[TG(\text{mg/dl}) \times \text{FBG}(\text{mg/dl})/2]$ 公式计算TyG。

1.3.4 不良反应

统计患者治疗期间上呼吸道感染、皮疹、念珠菌感染、中性粒细胞减少、食欲不振的发生情况。

1.3.5 复发情况

随访一年,统计复发率、复发时间。复发率即停药后,PASI皮损面积>30%患者占比,复发时间即停药后,首次出现皮损面积>30%的时间。

1.4 统计学方法

数据分析选用SPSS 22.0软件。符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间进行独立样本 t 检验,同组内治疗前行配对资料 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

单抗组治疗总有效率高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
联合组	54	14(25.93)	23(42.59)	12(22.22)	5(9.26)	49(90.74)
单抗组	54	8(14.81)	19(35.19)	13(24.07)	14(25.93)	40(74.07)
χ^2 值						5.173
P 值						0.023

2.2 两组血清指标比较

治疗前,联合组、单抗组 IL-23、CCL20、HBD-2、IL-17 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,单抗组以上指标水平均高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组脂代谢指标比较

治疗前,联合组、单抗组 TC、UA、TyG、TG 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,单抗组以上指标水平均高于

联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应发生率比较

单抗组不良反应发生率低于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组复发情况比较

单抗组复发时间低于联合组,复发率高于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表2 两组血清指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCL20 (ng/L)		IL-23 (ng/L)		HBD-2 (pg/mL)		IL-17 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	54	742.50±41.58	534.87±33.68 ^a	115.44±5.87	88.45±4.38 ^a	1241.57±124.47	845.87±80.45 ^a	31.65±3.45	17.54±2.33 ^a
单抗组	54	750.17±41.87	610.91±31.84 ^a	115.91±5.78	94.79±4.96 ^a	1244.44±125.78	996.24±78.60 ^a	32.87±3.67	19.95±2.41 ^a
t 值		0.955	12.056	0.419	7.041	0.119	2.596	1.780	5.283
P 值		0.342	<0.001	0.676	<0.001	0.905	0.010	0.078	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组脂代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		UA (μ mol/L)		TyG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	54	8.54±1.11	5.15±1.08 ^a	2.75±0.67	1.63±0.27 ^a	357.45±34.87	311.24±24.41 ^a	7.94±1.22	4.41±1.08 ^a
单抗组	54	8.61±1.13	6.44±1.11 ^a	2.68±0.63	1.81±0.33 ^a	355.21±35.79	328.28±23.11 ^a	7.88±1.12	5.87±1.11 ^a
t 值		0.325	6.121	0.559	3.102	0.329	3.725	0.266	6.928
P 值		0.746	<0.001	0.577	0.003	0.723	<0.001	0.791	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	上呼吸道感染	皮疹	念珠菌感染	中性粒细胞减少	食欲不振	总发生率
联合组	54	2(3.71)	2(3.71)	1(1.85)	3(5.56)	5(9.26)	13(24.07)
单抗组	54	1(1.85)	1(1.85)	1(1.85)	1(1.85)	1(1.85)	5(9.26)
χ^2 值							4.267
P 值							0.039

表5 两组复发情况比较 [$n(\%), (\bar{x}\pm s)$]

组别	n	复发率	复发时间(月)
联合组	54	7(12.96)	9.45±1.21
单抗组	54	17(31.48)	6.71±1.14
χ^2 值		5.357	12.112
P 值		0.021	<0.001

3 讨论

雷公藤与司库奇尤单抗联合的药理学活性和实现临床治疗效果的具体作用机制尚不明确,因此本研究探讨司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片在治疗中重度银屑病中的具体作用机制^[10]。

CCL20 能募集 T 细胞和白细胞到皮肤病变处,IL-23、IL-17 为促炎细胞因子,HBD-2 是由上皮细胞产生的抗菌肽,调节局部免疫反应,四者水平升高均会加剧机体内炎症反应^[11]。本研究结果表明,联合组 CCL20、IL-23、HBD-2、IL-17 低于单抗组,总有效率高于单抗组,提示司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片对中重度银屑病具有显著疗效,能减轻患者炎症反应。司库奇尤单抗是一种全人源单克隆抗体,能特异性结合游离 IL-17A,抑制 Yes1 相关转录因子-表皮调节素

轴激活,从而阻断角质形成细胞激活核因子- κ B 等炎症通路,以减少 CCL20、IL-23 等炎症介质产生,进而有利于修复患者皮肤屏障功能,阻止外界病原体入侵,减缓皮肤炎症和病情发展^[12]。雷公藤多苷片的免疫调节作用能抑制辅助性 T 细胞 17 细胞分化,抑制树突状细胞成熟,同时促进巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转变,从而减少 IL-23、IL-17 及 CD80 等细胞表面共刺激分子表达,提高巨噬细胞吞噬功能,有利于清除死亡细胞,进而减轻炎症反应,降低患者 HBD-2、CCL20 水平,促进组织修复,消除症状不适感,提高患者生活质量,加速康复进程^[13]。因此,司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片通过阻断 IL-17 信号通路、调节免疫细胞分化,以降低患者 CCL20、IL-23、HBD-2、IL-17 水平,进而减轻整体炎症环境,恢复皮肤屏障,促进患者病情恢复。

银屑病常伴有脂代谢紊乱,从而增加患者患心血管疾病风险^[14]。本研究结果表明,联合组 TC、TG、UA、TyG 水平及复发率更低,复发时间更长,提示司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片治疗中重度银屑病能改善脂代谢紊乱,减少复发几率,维持患者整体健康水平。司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片通过阻断炎症信号通路、调节免疫细胞活性,有效控制患者炎症反应,进而减少炎症因子干扰肝脏等组织中脂质的正

常合成与分解过程,降低患者 TC、TG、UA、TyG 水平,进一步降低心血管疾病发生风险,维持患者整体健康水平,减少疾病复发可能性^[15]。雷公藤多苷片中槲皮素等黄酮类物质能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等基因表达,从而增加线粒体内脂肪酸的分解代谢,促使未成熟的前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化,提高胰岛素敏感性,进而减少体内游离脂肪酸水平,改善脂代谢紊乱、胰岛素抵抗,减少由代谢紊乱引发的复发风险^[16]。本研究联合组不良反应发生率高于单抗组,包括上呼吸道感染、皮疹、念珠菌感染、中性粒细胞减少、食欲不振,但可通过使用抗流感病毒、抗组胺、抗真菌药物,促白细胞生成剂及调整饮食等措施得到控制。

综上所述,司库奇尤单抗联合雷公藤多苷片对中重度银屑病具有显著疗效,能减轻患者炎症反应,改善脂代谢紊乱,并降低复发率。

参考文献

- [1] 张译丹,董晓仪,王人可,等. 真菌感染对寻常性银屑病患者 TLR7、IL-23、IL-17 信号通路的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(11):2169-2172.
- [2] López-Ferrer A, Laiz A, Puig L. Psoriatic arthritis. Arthritis psoriásica[J]. Med Clin (Barc), 2022,159(1):40-46.
- [3] 刘子毓,周明伟,李香兰,等. 司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病临床疗效及安全性评价[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024,50(6):1683-1690.
- [4] 廖海泉,杨斌. 雷公藤多苷对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021,37(3):288-291+301.
- [5] Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis[J]. N Engl J Med, 2021,385(2):142-152.
- [6] Bandow K, Smith A, Watkins T, et al. CC chemokine ligand 20 (CCL20) positively regulates collagen type I production in 3D skin equivalent tissues[J]. Exp Dermatol, 2023,32(4):379-391.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南[J]. 中华皮肤科杂志, 2019,52(10):667-710.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:299-302.
- [9] 刘艳梅,刘冀. TyG 指数与 IR 在 2 型糖尿病认知障碍中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023,13(1):415-419.
- [10] 田敏,熊炜,涂云华,等. 司库奇尤单抗联合阿维 A 治疗中、重度斑块型银屑病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024,40(24):3523-3527.
- [11] Man AM, Orăsan MS, Hoteiuc OA, et al. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(22):16095.
- [12] Yu Z, Yu Q, Xu H, et al. IL-17A Promotes Psoriasis-Associated Keratinocyte Proliferation through ACT1-Dependent Activation of YAP-AREG Axis[J]. J Invest Dermatol, 2022,142(9):2343-2352.
- [13] 周国梁,宿树兰,华永庆,等. 雷公藤肝毒性机制及配伍减毒研究进展[J]. 中草药, 2023,54(24):8263-8272.
- [14] Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Aberrations in Lipid Expression and Metabolism in Psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(12):6561.
- [15] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(5):1835.
- [16] Doi M, Morita N, Okuzawa T, et al. Pinellin Acid Isolated from Quercetin-rich Onions has a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha/Gamma (PPAR- α/γ) Transactivation Activity[J]. Planta Med, 2022,88(6):440-446.

(上接第 1131 页)

- [3] Li D, Huang X, Rao H, et al. Klebsiella pneumoniae bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023,13(1):1157010.
- [4] Azami M, Jamshidbeigi A, Ghaleh HEG, et al. Biochemical, Serological and Immunological Tests for Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis[J]. Infect Disord Drug Targets, 2023,23(7):42-65.
- [5] 邓卫宁,李景源,孙强,等. 胱抑素 C/前白蛋白比值与颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑血管痉挛的关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025,19(2):50-54.
- [6] 解莹. 细菌感染重症肺炎患儿血清前白蛋白与降钙素原比值和病情转归的关系探讨[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2020,27(8):69-71+74.
- [7] Sack GH Jr. Serum Amyloid A (SAA) Proteins[J]. Subcell Biochem, 2020,94(1):421-436.
- [8] 车立媛,邹涵志,于占彪. 重症监护室内患者血流感染诊疗的研究进展[J]. 中国临床研究, 2024,37(11):1770-1773+1777.
- [9] 郭燕,胡付品,朱德妹,等. 2023 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024,24(6):627-637.
- [10] Zhang S, Yang Z, Sun L, et al. Clinical Observation and Prognostic Analysis of Patients With Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020,10(1):577244.
- [11] 卞秀娟,包志瑶,陈虹,等. 血流感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌患者的死亡危险因素分析[J]. 内科理论与实践, 2022,17(1):73-77.
- [12] Pardo E, Jabaudon M, Godet T, et al. Dynamic assessment of prealbumin for nutrition support effectiveness in critically ill patients[J]. Clin Nutr, 2024,43(6):1343-1352.
- [13] Schuetz P. How to best use procalcitonin to diagnose infections and manage antibiotic treatment[J]. Clin Chem Lab Med, 2022,61(5):822-828.
- [14] 黄彩芝,杨龙贵,张洁,等. 血清前白蛋白与降钙素原比值对接受机械通气的重症非病毒性肺炎患儿短期预后的预测价值[J]. 中国急救医学, 2019,39(12):1149-1153.
- [15] Jiang Y, Wang W, Zhang Z, et al. Serum amyloid a, C-reactive protein, and procalcitonin levels in children with Mycoplasma pneumoniae infection[J]. J Clin Lab Anal, 2022,36(3):e24265.
- [16] Chen Q, Zhang X, Tie Y, et al. Serum amyloid A for predicting prognosis in patients with newly diagnosed Crohn's disease[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2024,11(1):e001497.

血清 A β 1-42、Tau 水平对老年髋关节置换术患者术后谵妄的预测价值

何伟东^{1,2*} 刘鑫^{1,2} 康雄³ 周中^{1,2} 谢林^{1,2}

[摘要] **目的** 探讨血清 β -淀粉样蛋白1-42(A β 1-42)、微管相关蛋白(Tau)水平对老年髋关节置换术患者术后谵妄(POD)的预测价值。**方法** 将2021年1月至2024年5月于南京中医药大学第三临床医学院行髋关节置换术的178例老年患者纳入本研究。术后1~7 d内采用意识模糊评估量表(CAM)评估所有患者是否发生POD,并设立POD组(36例)和未POD组(142例)。比较两组血清A β 1-42、Tau水平,绘制受试者工作特性曲线(ROC)评价血清A β 1-42、Tau对老年髋关节置换术患者POD的评估价值,采用多因素logistic回归分析探讨老年髋关节置换术患者POD的影响因素。**结果** POD组患者血清A β 1-42水平低于未POD组、Tau水平明显高于未POD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清A β 1-42、Tau及两者联合评估老年髋关节置换术患者POD的AUC(95%CI)分别为0.719(0.674~0.764)、0.803(0.758~0.848)、0.922(0.877~0.972)。POD组患者术后苏醒时间 ≥ 60 min、ASA分级Ⅲ~Ⅳ级、糖尿病、脑卒中占比均高于未POD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:糖尿病($OR=2.499, 95\%CI: 1.256\sim 4.973$),脑卒中($OR=2.672, 95\%CI: 1.354\sim 5.276$),血清A β 1-42 <420.12 pg/mL($OR=3.633, 95\%CI: 1.808\sim 7.299$),血清Tau ≥ 230.22 pg/mL($OR=4.591, 95\%CI: 2.129\sim 9.898$)是老年髋关节置换术患者POD的影响因素($P<0.05$)。**结论** 血清A β 1-42水平下降、Tau上升与老年髋关节置换术患者发生POD密切相关,两指标联合检测具有较高的预测价值。

[关键词] 髋关节置换术;老年; β -淀粉样蛋白1-42;微管相关蛋白;谵妄

Predictive value of serum A β 1-42 and Tau levels for postoperative delirium in elderly hip arthroplasty patients

HE Weidong^{1,2*}, LIU Xin^{1,2}, KANGN Xiong³, ZHOU Zhong^{1,2}, XIE Lin^{1,2}

(1. Department of Orthopedics and Traumatology, the Third Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 2. Department of Orthopedics and Traumatology, Hospital of Integrative Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 3. Department of Orthopedics, Yili Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yili, Xinjiang, China, 835100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum β -amyloid protein 1-42 (A β 1-42) and microtubule associated protein (Tau) levels for postoperative delirium (POD) in elderly patients undergoing hip replacement surgery. **Methods** 178 elderly patients who underwent hip replacement surgery at the Third Clinical School of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to May 2024 were included in this study. Serum A β 1-42 and Tau levels were detected in all patients. From 1 to 7 days after operation, POD was assessed by the unconsciousness Assessment Scale (CAM), and POD group (36 cases) and a non-POD group (142 cases) were set up. Serum A β 1-42 and Tau levels were compared between the two groups, and a receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to evaluate the diagnostic value of serum A β 1-42 and Tau on POD in elderly patients with hip replacement. The influencing factors of POD in elderly patients with hip replacement were explored by multivariate logistic regression analysis. **Results** The serum A β 1-42 level in the POD group was lower than that in the non-POD group, and the serum Tau level was higher than that in the non-POD group, with statistical significance ($P<0.05$). The POD AUC (95%CI) for serum

基金项目:江苏省自然科学基金青年项目(BK20220464);第七批全国老中医药专家学术经验继承工作(国中医药人教函[2022]76号22QGSC7);伊犁州科技计划项目(YZ2022Y023)

作者单位:1.南京中医药大学第三临床医学院骨伤科,江苏,南京210000

2.南京中医药大学附属中西医结合医院骨伤科,江苏,南京210000

3.伊犁州中医医院骨科,新疆,伊犁835100

*通信作者:何伟东, E-mail: hwd505@163.com

A β 1-42, Tau, and their combination were 0.719 (0.674~0.764), 0.803 (0.758~0.848), and 0.922 (0.877~0.972) in elderly hip replacement patients, respectively. The postoperative recovery time for patients in the POD group was ≥ 60 min, with ASA grade III~IV, diabetes, and a higher proportion of stroke compared to the non-POD group ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that diabetes mellitus ($OR = 2.499$, 95%CI: 1.256~4.973), stroke ($OR = 2.672$, 95%CI: 1.354~5.276), serum A β 1-42 < 420.12 pg/mL ($OR = 3.633$, 95%CI: 1.808~7.299), serum Tau ≥ 230.22 pg/mL ($OR = 4.591$, 95%CI: 2.129~9.898) were the influencing factors for POD in elderly patients undergoing hip replacement ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease in serum A β 1-42 levels and the increase in Tau are closely related to the occurrence of POD in elderly patients undergoing hip replacement. The combined detection of these two indicators has high predictive value.

[KEY WORDS] Hip replacement; Old age; Beta-amyloid 1-42; Microtubule-associated protein; Delirium

髋关节置换术是治疗髋部骨折及严重髋关节疾病的主要手术方式之一,其主要目的是通过置换受损的髋关节来恢复患者的运动功能,减轻疼痛,提高生活质量^[1]。然而,手术带来的应激反应和全身性炎症反应可能引发一系列术后并发症,其中术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年患者术后常见的急性脑功能障碍综合征,严重影响患者术后康复^[2]。近年研究表明^[3],POD可能与中枢神经系统的病理变化密切相关,其机制与阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病存在相似性。 β -淀粉样蛋白1-42(amyloid beta protein 1-42, A β 1-42)是AD发病机制中的关键因素之一,其异常沉积被认为是AD的核心病理特征^[4]。但在POD背景下,急性应激反应和血脑屏障功能变化可能导致血清A β 1-42水平变化。Tau蛋白是一种微管相关蛋白,其过度磷酸化会导致神经纤维缠结的形成,进一步损害神经元功能^[5]。本研究主要探讨血清A β 1-42、Tau蛋白对老年髋关节置换术患者POD的预测价值,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2024年5月于南京中医药大学第三临床医学院行髋关节置换术的178例老年患者,男性106例,女72例,平均年龄(75.29 \pm 7.13)岁。纳入标准:①接受全髋关节置换术和半髋关节置换术;②美国麻醉医师协会(american society of anesthesiologists, ASA)分级^[6]为I~IV级;③术前无谵妄症状;④无精神病史;⑤无严重神经系统疾病;⑥无长期使用影响中枢神经系统的药物;⑦患者知情同意。医学伦理委员会已审核本研究。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②术前严重认知功能障碍;③有手术禁忌症;④合并其他部位骨折;⑤术前简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分^[7] < 23 分。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者的临床资料,包括:年龄、性别、BMI、MMSE评分、受教育程度、吸烟史、饮酒史、麻醉方式、手术方法、术后苏醒时间、ASA分级、合并疾病。

1.2.2 血清A β 1-42、Tau蛋白检测

入院次日早晨,在患者空腹状态下使用促凝管采集5 mL外周静脉血,室温静置于30 min后,以3 000 rpm转速(离心半

径为10 cm)离心10 min,取上清液。血清A β 1-42和Tau蛋白的检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行定量,具体操作按试剂盒(购自上海恒斐生物科技有限公司)说明书进行。

1.2.3 POD判定及分组^[8]

POD的判定采用国际公认的意识模糊评估量表(confusion assessment method, CAM),CAM量表主要包括以下四个核心特征:①急性发作和波动性病程;②注意力不集中;③思维混乱;④意识水平改变。当患者同时满足特征①和特征②,并至少满足特征③或特征④中的一项时,即可判定为POD。术后1~7 d内在患者清醒时段进行每日评估,以确定是否发生POD,设立POD组($n = 36$)和未POD组($n = 142$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用受试者工作特性曲线(ROC)评价血清A β 1-42、Tau对老年髋关节置换术患者POD的评估价值,采用二分类Logistic逐步回归分析探讨老年髋关节置换术患者POD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A β 1-42、Tau水平比较

POD组患者血清A β 1-42水平低于未POD组,Tau水平高于未POD组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清A β 1-42、Tau水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	A β 1-42(pg/mL)	Tau(pg/mL)
未POD组	142	506.32 \pm 65.82	162.54 \pm 24.38
POD组	36	347.59 \pm 52.14	314.37 \pm 40.86
t 值		13.431	28.621
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 血清A β 1-42、Tau对老年髋关节置换术患者POD的评估价值

血清A β 1-42、Tau及两者联合评估老年髋关节置换术患者POD的AUC(95%CI)分别为0.719(0.674~0.764)、0.803(0.758~0.848)、0.922(0.877~0.972)。见表2、图1。

2.3 老年髋关节置换术患者POD的单因素分析

POD组患者术后苏醒时间 ≥ 60 min、ASA分级III~IV级、糖尿病、脑卒中占比均高于未POD组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 血清 Aβ1-42、Tau 对老年髋关节置换术患者 POD 的评估价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
Aβ1-42	0.719	0.674~0.764	420.12 pg/mL	0.502	0.903
Tau	0.803	0.758~0.848	230.22 pg/mL	0.654	0.903
Aβ1-42+Tau	0.922	0.877~0.972		0.852	0.889

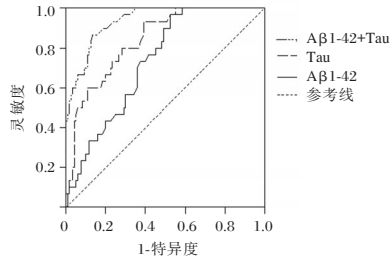


图1 ROC 曲线图

2.4 老年髋关节置换术患者 POD 的多因素分析

以患者术后是否发生 POD 作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析有意义指标及血清 Aβ1-42、Tau 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:糖尿病($OR=2.499, 95\%CI: 1.256\sim 4.973$), 脑卒中($OR=2.672, 95\%CI: 1.354\sim 5.276$), 血清 Aβ1-42<420.12 pg/mL($OR=3.633, 95\%CI: 1.808\sim 7.299$), 血清 Tau≥230.22 pg/mL($OR=4.591, 95\%CI: 2.129\sim 9.898$)是老年髋

表3 老年髋关节置换术患者 POD 的单因素分析

指标	[($\bar{x}\pm s$), n(%)]		t/χ^2 值	P 值	
	未 POD 组 (n=142)	POD 组 (n=36)			
年龄(岁)	75.82±7.21	76.05±7.14	0.171	0.864	
性别	男	84(59.15)	22(61.11)	0.046	0.831
	女	58(40.85)	14(38.89)		
BMI(kg/m ²)	22.92±1.72	22.53±1.86	1.195	0.234	
MMSE 评分(分)	25.00±3.00	26.00±4.00	1.662	0.098	
受教育程度	初中及以下	103(72.54)	24(66.67)	0.484	0.487
	高中及以上	39(27.46)	12(33.33)		
吸烟史	46(32.39)	13(36.11)	0.179	0.672	
饮酒史	96(67.61)	23(63.89)	0.179	0.672	
麻醉方式	静脉麻醉	87(61.27)	25(69.44)	0.823	0.364
	静吸复合麻醉	55(38.73)	11(30.56)		
手术方法	全髋关节置换术	99(69.72)	28(77.78)	0.913	0.339
	半髋关节置换术	43(30.28)	8(22.22)		
术后苏醒时间	≥60 min	49(34.51)	22(61.11)	8.477	0.004
	<60 min	93(65.49)	14(38.89)		
ASA 分级	I~II 级	78(54.93)	13(36.11)	4.070	0.044
	III~IV 级	64(45.07)	23(63.89)		
糖尿病	21(14.79)	12(33.33)	6.540	0.011	
高血压	56(39.44)	14(38.89)	0.004	0.952	
脑卒中	10(7.04)	9(25.00)	9.713	0.002	

关节置换术患者 POD 的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表4 老年髋关节置换术患者 POD 的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
术后苏醒时间	<60 min=0; ≥60 min=1	0.739	0.429	2.967	2.094(0.903~4.854)	0.085
ASA 分级	I~II 级=0; III~IV 级=1	0.802	0.437	3.368	2.230(0.947~5.252)	0.066
糖尿病	否=0; 是=1	0.916	0.351	6.810	2.499(1.256~4.973)	0.009
脑卒中	否=0; 是=1	0.983	0.347	8.025	2.672(1.354~5.276)	0.005
血清 Aβ1-42	≥420.12 pg/mL=0; <420.12 pg/mL=1	1.290	0.356	13.130	3.633(1.808~7.299)	<0.001
血清 Tau	<230.22 pg/mL=0; ≥230.22 pg/mL=1	1.524	0.392	15.115	4.591(2.129~9.898)	<0.001

3 讨论

髋关节置换术是治疗晚期髋关节疾病的有效方法,尤其在老年人群中应用广泛。老年患者术后并发症风险较高,易发并 POD,严重影响患者术后康复和长期认知功能^[9]。

在神经退行性疾病或急性脑损伤状态下,Aβ1-42 的产生和清除之间的不平衡会导致其在中枢神经系统沉积,并通过受损的血脑屏障进入外周血^[10]。研究发现^[11],Aβ1-42 水平降低与 POD 发病风险增加存在相关性,提示该生物标志物可能参与 POD 的病理进程。本研究发现,POD 组血清 Aβ1-42 水平低于未 POD 组。分析其原因,老年患者常伴有脑内淀粉样蛋白的异常积累,APP 经酶切产生的 Aβ1-42 多肽无法有效清除,导致其在中枢神经系统中的过度沉积,形成淀粉样斑块^[12]。这种沉积不仅直接损伤神经元,而且还通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞引发神经炎症反应,炎症微环境会特异性损伤血脑屏障中 LRP-1 介导的 Aβ 主动外排系统,导致脑内 Aβ1-42 向外周血的转运效率降低,形成中枢沉积增加与外周血水平下降的“分离现象”^[13]。在神经退行性疾病中,Tau 蛋白会发生异常磷酸化,丧失其正常

功能并聚集形成神经原纤维缠结^[14]。异常磷酸化的 Tau 蛋白可以从细胞内释放到细胞外,并通过血脑屏障进入血液,导致血清 Tau 蛋白水平升高。研究表明^[15],血清 Tau 蛋白水平在脑外伤、缺血性脑损伤以及术后认知功能障碍患者中显著升高。本研究结果显示,POD 组患者血清 Tau 水平明显高于未 POD 组。分析其原因,老年患者常伴有不同程度的脑老化和神经退行性改变,这些基础病理变化使大脑对围手术期的手术创伤、麻醉药物、缺氧及炎症反应等多种应激更敏感。神经元和轴突容易受到损伤,导致轴突内 Tau 蛋白发生异常磷酸化。磷酸化的 Tau 蛋白失去其正常稳定微管的功能,转而聚集并损害神经元内结构和功能。

本研究 ROC 曲线显示,血清 Aβ1-42、Tau 两者联合评估老年髋关节置换术患者 POD 的 AUC 高于单独使用时的效果,表明血清 Aβ1-42、Tau 联合检测具有更高的临床价值。多因素分析结果还发现,糖尿病、脑卒中也是影响老年髋关节置换术患者 POD 的影响因素,对于此类患者临床需重点监测。

综上所述,血清 Aβ1-42、Tau 水平与老年髋关节置换术患者 POD 密切相关,联合检测两者具有较高的预测价值。

(下转第 1142 页)

尿毒症维持性血液透析患者血清 NGAL、CRP、SAA 水平与导管相关性感染的关联性

毕朝煜^{1,2} 贺丹玥³ 高燕^{1,2} 张海松^{1,2} 樊星^{1,2*}

[摘要] **目的** 探究尿毒症维持性血液透析(MHD)患者血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、C-反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平与导管相关性感染的关联性。**方法** 回顾性选取2019年10月至2023年10月河北大学附属医院收治的尿毒症MHD患者112例,按照患者是否发生导管相关性感染将其分为感染组(25例)、非感染组(87例),对比两组血清NGAL、CRP和SAA水平。通过多变量Logistic回归模型探究尿毒症MHD患者引发导管相关性感染的风险因素;通过受试者工作特征曲线(ROC)评估血清NGAL、CRP和SAA水平单独及联合检测对尿毒症MHD并发导管相关性感染患者的预测效能。**结果** 感染组患者血清NGAL、CRP和SAA水平均较非感染组高,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic分析得出,留管时间、糖尿病、TNF- α 、BUN、NGAL、CRP和SAA是尿毒症MHD患者引发导管相关性感染的危险因素($P<0.05$);血清NGAL、CRP和SAA以及三者联合检测的ROC曲线面积分别为0.744、0.735、0.748、0.831,联合预测优于单一预测($P<0.05$)。**结论** 尿毒症MHD合并导管相关性感染患者的血清NGAL、CRP和SAA呈高表达,三者联合检测对于尿毒症MHD患者导管相关性感染具有较高的预测价值。

[关键词] 尿毒症;维持性血液透析;中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;C-反应蛋白;血清淀粉样蛋白;导管相关性感染

Association between serum NGAL, CRP, SAA levels and catheter-associated infections in uremic maintenance hemodialysis patients

BI Chaoyu^{1,2}, HE Danyu³, GAO Yan^{1,2}, ZHANG Haisong^{1,2}, FAN Xing^{1,2*}

(1. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Hebei Key Laboratory of Skeletal Metabolic Physiology of Chronic Kidney Disease, Baoding, Hebei, China, 071000; 3. Hebei University; Baoding, Hebei, China, 071002)

[ABSTRACT] **Objective** To conduct a comprehensive inquiry into the correlation among serum neutral cell gelatinase-associated lipocalin (NGAL), C-reactive protein (CRP), and serum amyloid A (SAA) levels, and catheter-associated infections in maintenance hemodialysis (MHD) recipients suffering from uraemia. **Methods** A total of 112 uremic maintenance hemodialysis patients attending the Affiliated Hospital of Hebei University from October 2019 to October 2023 were identified for this study, comprising the dialysis group. Patients were stratified into two groups: an infected group with 25 cases, and a non-infected group with 87 cases, based on the presence or absence of catheter-associated infections. The serum levels of NGAL, CRP, and SAA in these two groups were then compared. A multivariate logistic regression model was employed to determine the risk factors for catheter-associated infections in patients with uremic MHD. The diagnostic accuracy of serum NGAL, CRP, and SAA levels, both individually and combined, in patients with uremic MHD complicated by catheter-associated infections was assessed using ROC analysis. **Results** Serum NGAL, CRP, and SAA levels were found to be elevated in the infected cohort compared to the non-infected cohort, with statistical relevance ($P<0.05$). The logistic model indicated that catheter retention time and diabetes mellitus, TNF- α , BUN, NGAL, CRP, and SAA were all significant risk factors for the occurrence of device infections in patients with

基金项目:河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2023235)

作者单位:1. 河北大学附属医院肾病内科,河北,保定071000

2. 河北省慢性肾脏病骨骼代谢生理学重点实验室,河北,保定071000

3. 河北大学,河北,保定071002

*通信作者:樊星, E-mail: 13831220101@163.com

uremic MHD ($P<0.05$). The areas under the ROC curves for serum NGAL, CRP, and SAA, as well as the integrated test of all three, were 0.744, 0.735, 0.748, and 0.831, respectively. The cumulative prediction demonstrated superiority over individual predictions ($P<0.05$). **Conclusion** Serum NGAL, CRP, and SAA levels in individuals with uremic MHD are linked to catheter-associated infections, and the joint detection of serum NGAL, CRP, and SAA offers enhanced predictive value for catheter-associated infections in patients with uremic MHD.

[KEY WORDS] Uremia; Maintenance hemodialysis; Neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein; C-reactive protein; Serum amyloid; Catheter-associated infection

维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)已成为尿毒症病人维持肾功能的重要手段, MHD借助体外循环模式,将血液内的代谢废物有效排出体外,以此净化血液通路,并在医疗领域已实现普及与应用^[1]。尿毒症MHD患者中,高龄患者通常伴有生理机能衰退的情况,且合并低蛋白血症与糖尿病等病症的情况较为多发,该因素增加了血液透析过程中导管相关性感染的风险,一旦发生感染,可能会加快患者疾病进展,增加住院时长,严重时甚至致死^[2]。因而及时开展导管相关性感染的评估工作,对于为尿毒症MHD合并导管相关性感染患者制定精准、适宜的临床治疗策略有着重要意义。有文献报道,中性粒细胞明胶酶相关羧脂蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在涵盖急慢性肾功能损害等诸多类型的炎症反应进程中,会出现异常的表达情况^[3]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为一种急性时相反应蛋白,在机体发生感染时能精准反映感染的严重程度,为合理选用抗菌药物提供重要依据^[4]。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)属于一种高度敏感的急性时相反应蛋白,一旦患者遭遇感染侵袭,其在体内的含量能够在短短4~6小时内急剧攀升,具有检测范围宽泛、灵敏度卓越等突出优势^[5]。本研究旨在测定尿毒症MHD患者的血清NGAL、CRP和SAA水平,探究其与导管相关性感染的关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年10月至2023年10月河北大学附属医院肾内科收治的尿毒症维持性血液透析患者112例。纳入标准:①年龄超过18岁;②需施行血液透析治疗,且治疗频率为每周2至3次,透析持续时间3个月以上;③认知正常,可正常沟通;④临床资料齐全;⑤患者或家属已了解研究内容并签订知情同意书。排除标准:①合并免疫类疾病;②存在心、肝、肾等重大器官病变或血液功能障碍;③存在继发性甲旁亢、酸中毒、电解质紊乱;④合并肿瘤的患者;⑤身患严重感染类疾病;⑥近1个月接受抗菌、抗感染、免疫抑制等药物治疗。本研究已由河北大学附属医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集全部患者的基本资料,涵盖性别、年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)、病程、留管时间、留管区域、应用抗

菌药物、糖尿病、高血压等。

1.2.2 实验室指标检测

采集受试者于住院次日的空腹血液样本5 mL,使用TD4C台式低速自动平衡离心机(购自常州市万丰仪器制造有限公司)以3 000 r/min进行离心,离心半径设定为15 cm,持续15 min,以获取血清样本。采用全自动生化分析仪检测肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、尿素氮(Blood ureanitrogen, BUN)、血清甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平、CRP;通过酶联免疫吸附法对NGAL和SAA水平进行了定量分析,试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.2.3 患者分组

依据导管相关性感染的判别标准^[6]评估患者是否感染,当患者出血发热、畏寒、寒战等病症,或导管皮下隧道部位存在液体渗出、脓性分泌物等情况,并对导管动静脉腔内以及静脉血进行细菌鉴定,呈阳性。同时,经排查确认,除血管导管外因素外,无其他导致感染的原因。按照患者是否发生导管相关性感染将其分为感染组(25例)、非感染组(87例)。

1.3 统计学方法

选取SPSS 26.0软件进行统计。计量资料符合正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 比较;多因素使用Logistic回归统计,并采取ROC曲线评估血清NGAL、CRP和SAA在尿毒症MHD患者发生导管相关性感染的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿毒症MHD患者导管相关性感染的单因素分析

比较两组性别、年龄、BMI、病程、留管区域、应用抗菌药物、高血压、TC、TG,发现差异均无统计学意义($P>0.05$)。感染组患者的留管时间、TNF- α 、BUN、NGAL、CRP和SAA均高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 尿毒症MHD患者发生导管相关性感染的多因素分析

将导管相关性感染选为因变量,并选取在单因素分析中,有统计学差异的变量作为自变量,包括留管时间、糖尿病、TNF- α 、BUN、NGAL、CRP、SAA,开展多因素Logistic回归分析,发现留管时间、糖尿病、TNF- α 、BUN、NGAL、CRP和SAA是尿毒症MHD患者发生导管相关性感染的风险因素($P<0.05$)。见表2。

表1 尿毒症MHD患者导管相关性感染的单因素分析

组别	[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]		t/χ^2 值	P值
	感染组 (25例)	非感染组 (87例)		
性别				
男	16(64.00)	51(58.62)	0.234	0.629
女	9(36.00)	36(41.38)		
年龄(岁)	53.41±8.35	55.07±7.98	0.918	0.361
BMI(kg/m ²)	23.52±2.26	23.78±2.49	0.471	0.639
病程(年)	2.88±0.33	2.97±0.36	1.164	0.247
留管时间(月)	6.62±1.08	5.80±0.89	3.738	<0.001
留管区域			1.823	0.402
颈内静脉	7(28.00)	29(33.33)		
锁骨下静脉	4(16.00)	22(25.29)		
股静脉	14(56.00)	36(41.38)		
应用抗菌药物	11(44.00)	34(43.59)	0.196	0.658
糖尿病	17(68.00)	39(44.83)	4.171	0.041
高血压	16(64.00)	51(58.62)	0.234	0.629
TNF-α (ng/mL)	13.87±3.06	5.53±1.27	20.106	<0.001
BUN (mmol/L)	13.19±2.42	7.08±1.31	16.679	<0.001
TC (mmol/L)	3.95±1.31	4.13±1.56	0.549	0.584
TG (mmol/L)	1.47±0.40	1.52±0.48	0.458	0.648
NGAL (ng/mL)	79.04±23.56	58.61±17.33	4.774	<0.001
CRP (mg/L)	34.29±8.91	26.98±7.76	4.025	<0.001
SAA (mg/L)	11.91±3.82	8.75±2.60	4.756	<0.001

表2 尿毒症MHD患者发生导管相关性感染的多因素分析

因素	赋值	β值	S.E.值	Wald χ ² 值	OR值	95% CI	P值
留管时间	≥4 d=1, <4 d=0	0.985	0.431	5.223	2.678	1.527~8.910	0.022
糖尿病	有=1,无=0	0.617	0.311	3.936	1.853	0.846~5.263	0.047
TNF-α	连续变量	0.823	0.305	7.281	2.277	1.025~6.418	0.007
BUN	连续变量	0.709	0.258	7.552	2.032	0.826~5.401	0.006
NGAL	连续变量	0.835	0.262	10.157	2.305	0.926~6.157	0.001
CRP	连续变量	0.872	0.316	7.615	2.392	1.104~6.835	0.006
SAA	连续变量	1.078	0.329	10.736	2.939	1.397~8.539	0.001

2.3 血清NGAL、CRP和SAA对尿毒症MHD患者导管相关性感染的预测价值

血清NGAL、CRP和SAA以及三者联合检测尿毒症MHD患者发生导管相关性感染的ROC曲线面积分别为0.744、0.735、0.748、0.831,联合预测优于单一预测($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 血清NGAL、CRP和SAA对尿毒症MHD患者导管相关性感染的预测价值

项目	截断值	AUG	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P值
NGAL	91.50	0.744	0.622~0.866	0.440	0.977	0.417	<0.001
CRP	28.50	0.735	0.614~0.857	0.800	0.609	0.409	<0.001
SAA	12.50	0.748	0.624~0.873	0.480	0.943	0.423	<0.001
联合检测		0.831	0.726~0.936	0.640	0.954	0.594	<0.001

3 讨论

尿毒症患者常依赖导管实施血液透析,但这种操作手段易削弱患者的机体免疫功能,继而引发导管相关性感染^[7]。

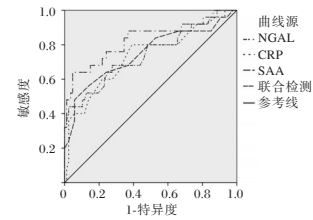


图1 ROC曲线图

一旦发生导管相关性感染,极有可能引发一系列严重并发症,如感染性休克、脓肿及菌血症等,还会对患者的生存质量造成不利影响,使得致死率提高^[8]。有文献报道^[9],提前使用抗生素联合抗凝药物进行封管操作,可有效减少50%至100%导管相关性感染的发生。对接受MHD的尿毒症患者,尽早评定其导管相关性感染发生的可能性,对制订尿毒症患者的针对性治疗措施具有重大意义。

尿毒症患者常伴有免疫功能的减退,但在感染发生的情况下,相较于非感染对照组,感染组患者在接受治疗后,免疫相关生物标志物的水平显著升高,这表明机体的免疫反应被激发以对抗致病菌并进行免疫调节^[10]。本研究发现,相较于非感染组,感染组患者在留管时间、TNF-α、BUN、NGAL、CRP和SAA等指标上,均呈现出更高的水平。尿毒症MHD患者需在体内长期留置导管,透析过程中,体外循环和透析膜的生物相容性问题可引发氧化应激和炎症反应,诱导机体产生TNF-α等促炎因子,进一步激活免疫系统,导致CRP、SAA等因子水平升高,进而增加了导管相关性感染的发生概率^[11];同时,尿毒症MHD患者由于肾功能衰竭,体内代谢废物和毒素积累,伴随着慢性炎症状态和肾脏损伤,导致NGAL水平异常升高,进一步提高导管相关性感染的发生率^[12];此外,尿毒症MHD患者常伴有肾功能排泄障碍,导致BUN水平升高,进而抑制白细胞的功能,减弱机体对感染的抵御能力,最终诱发导管相关性感染的发生^[13]。

陈庆云等^[14]的研究亦发现,在尿毒症MHD患者中,SAA、YKL-40、HBP是造成导管相关性感染的危险因素,且SAA、YKL-40、HBP表达上调越明显,病情恶化导致患者死亡的可能性就越大。本研究通过开展多因素Logistic回归分析,结果显示,对于尿毒症MHD患者而言,留管时间、糖尿病、TNF-α、BUN、NGAL、CRP、SAA等指标均属于引发导管相关性感染的风险因素。经ROC分析得出,血清NGAL、CRP和SAA联合检测预测尿毒症MHD合并导管相关性感染的AUC值高于各项的单独检测,这一发现表明血清NGAL、CRP和SAA联合检测在预测尿毒症MHD患者发生导管相关性感染方面的优越性,这对于临床中尽早识别导管相关性感染且开展对应的治疗手段具有重要的临床价值。钟倩等^[15]通过联合运用血清HMGB1、NGAL、miR-15a与miR-34b,对尿毒症MHD导管相关性感染进行诊断时发现,ROC曲线下面积较四者单独检测大,且敏感度为94.23%,特异度为81.48%,表明血清HMGB1、NGAL、miR-15a与miR-34b亦可作为判断尿毒症MHD患者是否发生导管相关性感染的潜在生物标志物。

综上所述,尿毒症MHD合并导管相关性感染患者血清中NGAL、CRP和SAA水平异常上升,可作为辅助预测尿毒症MHD患者发生导管相关性感染的指标,且三者联合检测对于预测尿毒症MHD患者导管相关性感染的发生有着较高的应用价值。

参考文献

- [1] 张丽,贾英杰,赵倩,等.基于GNRI分析血液透析联合血液灌流对糖尿病肾病尿毒症患者生存预后的价值[J].中国老年学杂志,2024,44(12):2870-2875.
- [2] Fakhri MG, Bufalino A, Sturm L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): the urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts [J]. *Inf Control Hospital Epidem*, 2022, 43(1): 26-31.
- [3] Brewin A, Sriprasad S, Somani B. The Use of Neutrophil Gelatinase - Associated Lipocalin (NGAL) as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Urinary Tract Obstruction: a Systematic Review[J]. *Curr Urol Rep*, 2022, 23(8):155-163.
- [4] 陈晓霞,谢席胜,占志朋.地奈德乳膏联合盐酸西替利嗪治疗尿毒症血液透析皮肤瘙痒患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(20):2978-2982.
- [5] Schlechte J, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Dysbiosis of a microbiota-immune metasytem in critical illness is associated with nosocomial infections[J]. *Nature Med*, 2023,29(4):1017-1027.
- [6] 殷桂春,胡玉媛,胡帆.血清肝素结合蛋白与老年维持性血液透析患者导管感染的关系及应用价值[J].中国老年学杂志,2023,43(9):2130-2133.
- [7] Demirci R, Sahtiyancı B, Bakan A, et al. The predictors of catheter-related bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis: A single center experience [J]. *J Vascul Acc*, 2023, 24(1):76-81.
- [8] Manuti JK, Saadoon AM, Lawn AG, et al. Evaluation of Catheter-Related Bacteremia in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis [J]. *Arab Board Med J*, 2023, 24(3):101-110.
- [9] Opoku-Asare B, Boima V, Ganu VJ, et al. Catheter-related bloodstream infections among patients on maintenance haemodialysis: a cross-sectional study at a tertiary hospital in Ghana [J]. *BMC Inf Dis*, 2023,23(1):664.
- [10] Du J, Zhao X, Ding X, et al. The Role of the Gut Microbiota in Complications among Hemodialysis Patients [J]. *Microorganisms*, 2024,12(9):1878.
- [11] Chang YM, Chou YT, Kan WC, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay[J]. *Intern J Molec Sci*, 2022,23(16):9159.
- [12] 陈玉金,郑金花,韦泽丰.血清YKL-40、NGAL、PTM与尿毒症血透患者导管相关性感染的关系及预测价值研究[J].中国现代医学杂志,2023,33(10):65-71.
- [13] He T, Wu Y, Li X, et al. Risk factors for infection-related hospitalization in end-stage renal disease patients during peridialysis period[J]. *Therap Apher Dialysis*, 2022, 26(4): 717-725.
- [14] 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+876.
- [15] 钟倩,崔雪曼,李帅,等.尿毒症维持性血液透析患者血清HMGB1、NGAL、miR-15a、miR-34b水平与导管相关性感染的关联性[J].中华医院感染学杂志,2024,34(8):1163-1167.

(上接第1138页)

参考文献

- [1] Longo UG, De Salvatore S, Borredon A, et al. The Effects of Sarcopenia on Hip and Knee Replacement Surgery: A Systematic Review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023,59(3):524.
- [2] 黄璜,李萌萌.围术期瞳孔变化监测的研究进展[J].感染、炎症、修复,2020,21(3):189-192.
- [3] Geng J, Zhang Y, Chen H, et al. Associations between Alzheimer's disease biomarkers and postoperative delirium or cognitive dysfunction: A meta-analysis and trial sequential analysis of prospective clinical trials [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2024,41(3):234-244.
- [4] Wu W, Ji Y, Wang Z, et al. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Med Res*, 2023,28(1):544.
- [5] Feinstein I, Wilson EN, Swarovski MS, et al. Plasma Biomarkers of Tau and Neurodegeneration During Major Cardiac and Noncardiac Surgery [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1407-1409.
- [6] 金晓莉,沈启云,冯玉静,等.术前IL-17A、CAR联合检测对老年患者全麻术后谵妄的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(2):260-263.
- [7] 徐凯利,沈煜.腰硬联合麻醉对老年股骨骨折患者术后短期认知功能的影响[J].保健医学研究与实践,2023,20(3):35-38.
- [8] 赵蕊,唐静,崔臣.意识模糊评估量表在预防重症监护综合征的应用[J].中国病案,2020,21(2):88-90.
- [9] Duan R, Cao L, Zhang H, et al. The effect of fascia iliaca compartment block on postoperative delirium in elder adults undergoing hip surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Orthop Trauma Nurs*, 2024,54:101122.
- [10] Zhao A, Jiao Y, Ye G, et al. Soluble TREM2 levels associate with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *J Clin Invest*, 2022,132(24):e158708.
- [11] 陶和.术前脑脊液/血清白蛋白比值与膝/髋关节置换患者术后谵妄的关系[D].大连:大连医科大学,2022.
- [12] Li Y, Schindler SE, Bollinger JG, et al. Validation of Plasma Amyloid- β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques [J]. *Neurology*, 2022,98(7):e688-e699.
- [13] 杨浩,龙乾发.外泌体作为载体在中枢神经系统疾病中的研究进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(3):86-92.
- [14] Sinsky J, Pichlerova K, Hanes J. Tau Protein Interaction Partners and Their Roles in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(17):9207.
- [15] Wang X, Chen X, Wu F, et al. Relationship between postoperative biomarkers of neuronal injury and postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2023, 18(4): e0284728.

CCL2、IGF-1、CX3CR1与漏斗胸NUSS术后慢性疼痛的相关性

杨帆 赵令 岳芳* 杜娟 贾振雷 陈志国

【摘要】目的 探讨血清C-C基序趋化因子配体2(CCL2)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、CX3C趋化因子受体1(CX3CR1)与漏斗胸微创漏斗胸矫正术(NUSS)后慢性疼痛(CPSP)的相关性。**方法** 选取2021年1月至2024年1月期间由河北省儿童医院小儿外科接诊的148例行NUSS手术的漏斗胸患儿,根据3个月后儿童疼痛行为量表(FLACC)评分结果分为CPSP组($n=74$)和非CPSP组($n=74$),比较两组术后48 h内镇痛情况、术后7 d血清因子水平,术后疼痛持续时间及术后3个月FLACC评分,并采用皮尔逊(Pearson)相关性分析行NUSS手术的漏斗胸患儿血清CCL2、IGF-1、CX3CR1与NUSS术后慢性疼痛的相关性。**结果** CPSP组术后48 h内自控镇痛泵按压次数、术后24~48 h补救镇痛例数多于非CPSP组、下床活动时间长于非CPSP组,差异有统计学意义($P<0.05$),术后12 h内及术后12~24 h补救镇痛例数,比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后7 d CPSP组血清CCL2、CX3CR1高于非CPSP组,CPSP组IGF-1低于非CPSP组,差异有统计学意义($P<0.05$);CPSP组术后疼痛持续时间长于非CPSP组,术后3个月FLACC评分高于非CPSP组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,血清CCL2、CX3CR1与术后疼痛持续时间、FLACC评分呈正相关,IGF-1与术后疼痛持续时间、FLACC评分呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 行NUSS手术后,血清CCL2和CX3CR1水平升高、IGF-1水平降低的漏斗胸患儿发生慢性疼痛的风险更大。

【关键词】 C-C基序趋化因子配体2; 胰岛素样生长因子-1; CX3C趋化因子受体1; 漏斗胸微创矫正术; 慢性疼痛

Correlation between serum CCL2, IGF-1, CX3CR1 and chronic pain after NUSS procedure in children with pectus excavatum

YANG Fan, ZHAO Ling, YUE Fang*, DU Juan, JIA Zhenlei, CHEN Zhiguo

(Department of Thoracic Surgery, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 05000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the correlation between serum C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), C-X3-C motif chemokine receptor 1 (CX3CR1) with chronic postsurgical pain (CPSP) following minimally invasive Nuss procedure for pectus excavatum correction. **Methods** This retrospective cohort study enrolled 148 children with pectus excavatum who underwent the Nuss procedure at Hebei Children's Hospital from January 2021 to January 2024. The children were stratified into CPSP ($n=74$) and non-CPSP ($n=74$) groups based on their Face-Legs-Activity-Cry-Consolability (FLACC) scores at the 3-month follow-up. Comparative analysis was conducted on postoperative analgesia requirements within 48 hours, serum biomarker levels on postoperative day 7, pain duration, and 3-month FLACC scores. Pearson correlation analysis was used to examine the correlation between serum levels of CCL2, IGF-1, and CX3CR1 and chronic pain after the NUSS procedure in children with pectus excavatum. **Results** Compared to the non-CPSP group, the CPSP group exhibited significantly higher utilization of patient-controlled analgesia within 48 hours postoperation, an increased need for rescue analgesia during the 24~48 h postoperative period, and a delayed recovery time for ambulation. These differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the number of rescue analgesia instances within 12 hours after operation and 12~24 hours after operation ($P>0.05$). At 7 days post-operation, the CPSP group had significantly higher serum levels of CCL2 and CX3CR1 and a significantly lower serum level of IGF-1 compared to the non-CPSP group ($P<0.05$). The CPSP group also experienced a longer duration of postoperative pain and had a higher FLACC score at 3 months after surgery than the non-CPSP group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CCL2 and CX3CR1 were positively correlated with postoperative pain duration and FLACC score, and IGF-1 was nega-

基金项目:河北省医学科学研究课题(20220730)

作者单位:河北省儿童医院胸外科,河北,石家庄05000

*通信作者:岳芳, E-mail:xiyurumeng@126.com

tively correlated with postoperative pain duration and FLACC score, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** After undergoing the NUSS procedure, children with pectus excavatum who have increased serum levels of CCL2 and CX3CR1, as well as decreased serum level of IGF-1, are at a greater risk of experiencing chronic pain.

[KEY WORDS] C-C motif chemokine ligand-2; Insulin-like growth factor-1; C-X3-C motif chemokine Receptor 1; Minimally invasive repair of pectus excavatum; Chronic postoperative pain

漏斗胸是儿童常见的先天性胸壁畸形,特征是胸骨和邻近肋软骨向内移位,发病率为0.25%,男童较女童更多见^[1]。漏斗胸微创矫正术(即NUSS术)是由美国Nuss教授报道的漏斗胸“金标准”术式,与传统开放手术相比,具有创伤小、操作方便、矫形效果好、恢复快的优点,但手术中伤及附近神经末梢、术后镇痛不足、急性疼痛没有得到缓解,都可能导致神经敏化,使之持续传递疼痛信号,从而发展为术后慢性疼痛(Chronic Postoperative Pain, CPSP)^[2]。有效客观评估疼痛是进行CPSP管理的第一步,但与成人相比,年龄小的儿童抽象思维能力有限,对疼痛的感知更易受情绪影响,其认知和表达能力的限制也会导致其夸大或低估疼痛,因此通过常规方法评估术后儿童的疼痛程度会更为困难^[3]。因此寻找新的、更客观的指标,识别出术后会发生慢性疼痛的高风险患儿,更全面地了解术后慢性疼痛的发生机制及发展规律,为有效预防和治疗政策、优化镇痛方案奠定基础。C-C基序趋化因子配体2(C-C Motif Chemokine Ligand-2, CCL2)参与炎症反应形成,对多种细胞因子具有特异性趋化激活作用^[4]。胰岛素样生长因子-1(Insulin-Like Growth Factor 1, IGF-1)是骨刺激生长因子,可促进软骨细胞形成,抑制细胞凋亡,可促进肋软骨修复,缓解疼痛^[5-6]。CX3C趋化因子受体1(C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1, CX3CR1)接受信号通过小胶质细胞介导的神经免疫可导致神经可塑性受损,促使机体出现神经病理性疼痛^[7]。本文旨在探讨与漏斗胸患儿NUSS术后血清CCL2、IGF-1、CX3CR1与CPSP的相关性,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2024年1月期间由河北省儿童医院小儿外科接诊的148例行NUSS手术的漏斗胸患儿,根据3个月后儿童疼痛行为量表(Faces-Legs-Activity-Cry-Consolability, FLACC)评分^[8]结果分为CPSP组($n=74$)和非CPSP组($n=74$)。CPSP组性别比例男41例,女33例,年龄平均(8.44 ± 0.91)岁,手术时间平均(43.69 ± 4.22)min,对称性凹陷畸形57例,非对称性凹陷畸形17例,麻醉恢复室平均停留(29.13 ± 3.41)min;非CPSP组性别比例男39例,女35例,年龄平均(8.02 ± 0.74)岁,手术时间平均(41.88 ± 4.97)min,对称性凹陷畸形51例,非对称性凹陷畸形23例,麻醉恢复室平均停留(27.42 ± 2.48)min。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①符合《漏斗胸外科治疗中国专家共识》^[9]中有关漏斗胸的诊断标准,均行NUSS手术矫正;②年龄 <18 周

岁;③术前1周内完成影像学检查和心肺功能检查;④患儿家属对本次研究内容知情,并签署知情同意书。排除标准:①脊椎畸形;②术前2周内服用抗心律失常药物;③存有心脏手术史或胸廓手术史;④合并严重先天性心肺疾病、脓毒症等。

1.2 方法

1.2.1 镇痛情况记录

术后均给予阿片类药物静脉自控给药镇痛,持续使用48 h,分别记录两组行NUSS术后48 h内静脉镇痛泵有效按压次数、下床活动时间、不同时段补救镇痛例数。

1.2.2 血清CCL2、IGF-1、CX3CR1水平检测

于术后第7 d清晨,采集两组空腹外周静脉血5 mL立即离心,离心机参数设置为:温度4℃、离心半径100 mm、转速3 000 r/min、离心时间10 min,离心结束后立即采用酶联免疫试剂盒和全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司)测定CCL2(试剂盒货号:PMK1367,湖北普美生物科技有限公司)、IGF-1(试剂盒货号:ab155614,abcam plc)、CX3CR1(试剂盒货号:PC177,上海碧云天生物科技股份有限公司)吸光度,并计算得出CCL2、IGF-1、CX3CR1浓度,所有样本均重复检测两次。

1.2.3 术后疼痛评估^[8]

制定详细的培训手册,将FLACC量表的评分标准、每个评分项的具体描述和示例图片帮助患儿家属理解FLACC量表评分,出院后由家长应用FLACC量表评分标准评估患儿术后疼痛持续时间,并收集术后第3个月FLACC量表评分,该量表包括以下五个方面:出现痛苦面部表情、肢体活动僵硬异常、活动状态变化、哭闹程度、可安慰程度,每项为2分,疼痛表现不明显或轻度安慰即可停止哭闹则计0分,有上述疼痛表现但不影响日常生活、需要且可以被安慰则计1分,上述疼痛表现明显、需要但难以被安慰则计2分,总分为10分,以FLACC总分 ≥ 3 分为患儿表现疼痛。

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;漏斗胸患儿NUSS术后CCL2、IGF-1、CX3CR1与持续疼痛时间、FLACC评分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 两组镇痛情况比较

CPSP组术后48 h内自控镇痛泵按压次数、术后24~48 h补救镇痛例数多于非CPSP组、下床活动时间长于非CPSP

组,差异有统计学意义($P<0.05$),术后12 h内及术后12~24 h补救镇痛例数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组镇痛情况比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	n	按压次数 (次)	下床活动 时间(h)	补救镇痛		
				术后 12 h内	术后 12~24 h	术后 24~48 h
CPSP组	74	4.97±1.01	9.42±3.07	17(22.97)	41(55.41)	44(59.46)
非CPSP组	74	4.14±0.83	8.36±2.71	16(21.62)	36(48.65)	27(36.49)
t值		5.002	7.101	0.039	0.677	7.824
P值		0.132	<0.001	0.843	0.411	<0.001

2.2 两组术后7 d血清因子水平比较

术后7 d CPSP组血清CCL2、CX3CR1高于非CPSP组, CPSP组IGF-1低于非CPSP组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组术后7 d血清因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCL2($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	CX3CR1($\mu\text{g/L}$)
CPSP组	74	162.58±21.44	56.73±5.48	10.06±1.14
非CPSP组	74	90.63±8.57	84.42±6.01	7.27±0.95
t值		26.806	29.287	16.173
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组CPSP评估

CPSP组术后疼痛持续时间长于非CPSP组,术后3个月FLACC评分高于非CPSP组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组CPSP评估 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	疼痛持续时间(月)	术后3个月FLACC评分
CPSP组	74	3.08±0.93	5.27±1.24
非CPSP组	74	2.11±0.66	2.85±0.91
t值		7.317	13.535
P值		<0.001	<0.001

2.4 漏斗胸患儿NUSS术后CCL2、IGF-1、CX3CR1与慢性疼痛的相关性分析

Pearson相关性分析显示,血清CCL2、CX3CR1与术后疼痛持续时间、FLACC评分呈正相关,IGF-1与术后疼痛持续时间、FLACC评分呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 儿漏斗胸患儿NUSS术后CCL2、IGF-1、CX3CR1与慢性疼痛的相关性分析

项目	CCL2		IGF-1		CX3CR1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
疼痛持续时间	0.854	<0.001	-0.876	<0.001	0.754	<0.001
FLACC评分	0.705	<0.001	-0.698	<0.001	0.619	<0.001

3 讨论

漏斗胸通常不会对年幼儿童的运动、呼吸系统造成明显影响,但随着青春期的快速生长发育,胸壁畸形逐渐加重,心脏和肺部受到压迫,导致青少年时期出现肋软骨疼痛、运动

不耐受、呼吸急促等症状,限制青少年的运动能力,降低生活质量甚至影响心肺功能的后续发育^[10]。NUSS术过程中为了放置钢板,需要对肋间肌肉进行牵引和剥离,对肌肉组织造成一定的损伤,钢制支撑在胸腔内长期存在会对胸壁组织和骨骼结构产生机械性作用,进一步加重儿童术后急性疼痛,镇痛效果不佳,术后疼痛持续存在并逐渐演变为CP-SP^[11]。CPSP可导致海马体中兴奋性突触减少,严重影响患儿正常学习能力和记忆功能^[12]。术后慢性疼痛不仅影响患儿的早期康复,还可能导致远期并发症,探寻更多与CPSP相关的指标,制定个性化预防治疗方案,可减少医疗资源浪费,并提高患儿生活质量。

本研究结果显示,CPSP组第7 d CCL2、CX3CR1更高、IGF-1更低,疼痛持续时间会延长,FLACC评分增加,提示CPSP组NUSS术后存在痛觉敏化,更易发生慢性疼痛。CCL2又可称为单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1),是C-C趋化因子家族成员之一,可诱导中枢神经敏化,参与炎症疼痛发生和持续过程,主要通过C-C基序趋化因子受体2(C-C Chemokine Receptor Type 2, CCR2)结合发挥生物学功能。NUSS手术所致组织和神经损伤诱导大量CCL2从初级传入神经释放,CCL2-CCR2信号传导大幅增强将更多表达CCR2的巨噬细胞募集到三叉神经节(Trigeminal Ganglion, TG)附近,其中部分CCL2-CCR2介导单核细胞或巨噬细胞向胸壁迁移,胸壁组织及神经元中的活性氧和羟基物质释放增加,瞬时受体电位锚蛋白1和瞬时受体电位Melastatin 8激活,进而激活TG神经元并使之敏化,而瞬时受体电位锚蛋白1的激活还可以增加活性氧的产生,持续外周敏化最终导致中枢神经敏化,延长疼痛持续时间^[13]。CX3CR1是一种趋化因子受体,主要在小胶质细胞中表达,与配体C-X3-C基序趋化因子(C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1, CX3CL1)结合后,在神经病理性疼痛和炎症性疼痛中发挥重要调控作用。NUSS术中局部肌肉损伤会激活免疫系统,释放炎症介质,导致CX3CL1/CX3CR1表达持续上调,手术过程中伤及感觉神经末梢,导致兴奋性神经元激活,释放兴奋性神经递质,增加白细胞介素-1 β 等炎症因子的释放,进一步诱导CX3CL1/CX3CR1通路激活,并通过抑制细胞外信号调节激酶5信号通路的磷酸化、促进信号转导及转导激活因子信号通路的磷酸化,影响神经元可塑性,减少抑制性突触的产生,增加兴奋性突触的产生,重塑神经环路,新形成的突触连接导致疼痛信号的持续传递,从而维持慢性疼痛行为^[14]。IGF-1主要由肝脏合成,参与神经修复及炎症调节,NUSS术后的慢性炎症可对生长激素(Growth Hormone, GH)/IGF-1轴产生抑制作用,并影响IGF结合蛋白活性,降低IGF生物活性,促使Th17细胞增殖并分泌促炎因子,引发长期慢性疼痛^[15]。

综上所述,行NUSS手术后,血清CCL2和CX3CR1水平升高、IGF-1水平降低的漏斗胸患儿发生慢性疼痛的风险更大。
(下转第1149页)

慢性肾衰竭患者血清 Klotho、TN-C、miR-30a 与肾间质纤维化的关系

刘惠敏¹ 马少林² 管肖依¹ 崔玉秀^{1*}

[摘要] **目的** 分析慢性肾衰竭(CRF)患者血清中 Klotho、肌腱蛋白-C(TN-C)、微小核糖核酸-30a(miR-30a)的变化及与肾间质纤维化(RIF)的关系。**方法** 选取2021年1月至2024年1月于保定市第二中心医院诊治的120例CRF患者为试验组,并将试验组患者依据肾组织病理活检结果分为RIF组45例和非RIF组75例,选取同期在本院进行健康体检的50例健康受试者纳入对照组。分别比较试验组与对照组、RIF组与非RIF组中Klotho、TN-C及miR-30a水平的差异。Logistic回归分析影响CRF患者发生RIF的危险因素,分析Klotho、TN-C、miR-30a对CRF患者发生RIF的诊断价值。**结果** 试验组血清中Klotho、miR-30a水平明显低于对照组,TN-C水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);RIF组血清中Klotho、miR-30a水平明显低于非RIF组,TN-C水平明显高于非RIF组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic多因素分析显示,Klotho和miR-30a是发生RIF的保护因素,TN-C是发生RIF的危险因素($P<0.05$);接受者操作特性(ROC)曲线结果显示,Klotho、TN-C、miR-30a单独检测诊断RIF时曲线下面积(AUC)分别为0.789、0.803、0.817,联合诊断为0.942,明显高于单独诊断($P<0.05$)。**结论** RIF患者血清Klotho、miR-30a降低,均为CRF患者发生RIF的保护因素;TN-C升高,为CRF患者发生RIF的危险因素,三者联合预测对RIF预后具有重要的诊断价值。

[关键词] 慢性肾衰竭; Klotho; 肌腱蛋白-C; 微小核糖核酸-30a; 肾间质纤维化

Relationship between serum Klotho, TN-C, miR-30a and renal interstitial fibrosis in patients with chronic renal failure

LIU Huimin¹, MA Shaolin², GUAN Xiaoyi¹, CUI Yuxiu^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Oncology, the Second Central Hospital of Baoding City, Baoding, Hebei, China, 072750)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes of Klotho, troponin-C (TN-C), and microRibonucleic acid-30a (miR-30a) in the serum of patients with chronic renal failure (CRF) and their relationship with renal interstitial fibrosis (RIF). **Methods** One hundred and twenty CRF patients who were treated at the Second Central Hospital of Baoding from January 2021 to January 2024 were selected for the study. The patients were divided into an experimental group with 45 cases in the RIF group and 75 cases in the non-RIF group based on renal histopathological biopsy results. Additionally, 50 healthy subjects who underwent health check-ups at the same hospital during the same period were included in the control group. The study aimed to compare the levels of Klotho, TN-C, and miR-30a between the test group and the control group, a between the RIF group and the non-RIF group, respectively. Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the occurrence of RIF in patients with CRF, and to assess the diagnostic value of Klotho, TN-C, and miR-30a for the occurrence of RIF in patients with CRF. **Results** The serum levels of Klotho and miR-30a in the test group were significantly lower than those in the control group, and the levels of TN-C were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum levels of Klotho and miR-30a in the RIF group were significantly lower than those in the non-RIF group, and the levels of TN-C were significantly higher than those in the non-RIF group ($P<0.05$). Logistic multifactorial analysis showed that Klotho and miR-30a were protective fac-

基金项目:河北省卫生健康委员会项目(20200169);保定市科技计划项目(1951ZF030)

作者单位:1. 保定市第二中心医院检验科,河北,保定 072750

2. 保定市第二中心医院肿瘤科,河北,保定 072750

*通信作者:崔玉秀, E-mail:cyx19810116@163.com

tors for the occurrence of RIF, and TN-C was a risk factor for the occurrence of RIF ($P<0.05$). Results from receiver operating characteristic (ROC) curves showed that the area under the curve (AUC) for the diagnosis of RIF with the detection of Klotho, TN-C, and *miR-30a* alone was 0.789, 0.803, and 0.817, respectively. When combined, the AUC was 0.942, significantly higher than individual diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** Reduced serum Klotho and *miR-30a* levels in patients with RIF are protective factors for the occurrence of RIF in patients with CRF. Conversely, elevated TN-C levels are a risk factor for the occurrence of RIF in patients with CRF. The combination of these three predictors holds important diagnostic value for predicting the prognosis of RIF.

[KEY WORDS] Chronic renal failure; Klotho; Troponin-C; *miR-30a*; Renal interstitial fibrosis

慢性肾衰竭(Chronic renal failure, CRF)为慢性肾脏疾病的最终阶段,近年来,我国CRF的发病率逐年攀升^[1]。肾间质纤维化(Renal interstitial fibrosis, RIF)主要表现为肾小管上皮细胞退行性变、萎缩、丢失,同时伴有间质淋巴细胞和单核细胞浸润、病理性细胞外基质积聚及肌成纤维细胞异常活化与增殖,与肾功能的恶化显著相关,是评估CRF患者肾功能减退状况及预测其未来病情发展的重要依据^[2]。Klotho是一种抗炎调节物质,在机体中发挥着调控免疫反应和应对氧化应激等多种作用^[3]。肌腱蛋白-C(Troponin-C, TN-C)是一种存在于细胞外的糖蛋白,可通过调节细胞外基质及信号传导,参与炎症反应以及纤维化过程^[4]。研究表明^[5], CRF患者体内血清中的微小核糖核酸-30a(MicroRNA-30a, *miR-30a*)呈现高表达状态,与CRF的病情严重程度及疗效密切相关,因此在CRF的诊断与治疗上具有一定的实用价值。本研究旨在分析CRF患者血清中Klotho、TN-C、*miR-30a*的变化与RIF的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2024年1月于保定市第二中心医院诊治的120例CRF患者为试验组。纳入标准:①符合《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》^[6]中关于CRF的诊断标准;②临床资料保存完整;③签订知情同意书。排除标准:①合并心、肝、肾等严重病变;②合并恶性肿瘤;③合并精神障碍;④合并凝血功能障碍。选取同期在本院进行健康体检的50例健康受试者纳入对照组。本研究经保定市第二中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

查阅患者病历资料收集年龄、性别、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、吸烟史、饮酒史、病程、基础病(高血压、糖尿病)。

1.2.2 RIF评估^[7]

采用Masson染色法检测:病理组织首先经过石蜡包埋并制成切片,进行脱蜡和水化处理。使用饱和乙醇苦味酸溶液对切片着色60 min。用铁苏木素染色20 min,再用0.5%的盐酸乙醇溶液纯化30 s。切片经过立春红-品红染色10 min,用硼酸缓冲液进行冲洗。用1%的磷钼酸溶液进行5 min的分色处理,再用硼酸缓冲液冲洗,并重复一次磷钼酸

分色和硼酸缓冲液冲洗的步骤。之后,对切片进行分化脱水处理,最后进行封片。在观察时,每个病理切片选取上、中、下、左、右5个视野作为观察点,使用Nikon801正置普通光镜来观察切片的着色面积。根据Banff半定量法分级^[8]将试验组分为RIF组45例和非RIF组75例。

1.2.3 血清Klotho、TN-C、*miR-30a*检测

Klotho、TN-C检测:选取入组患者清晨空腹静脉血10 mL,采用德国Eppendorf 5430R高速离心机离心(3 500 r/min离心10 min,离心半径12 cm)后取上清液,采用酶联免疫法检测Klotho和TN-C水平,Klotho试剂盒由美国BioLegend公司提供,TN-C试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供。***miR-30a*检测:**选取清晨空腹状态下的入组患者静脉血4 mL,于4℃条件下以3 500 r/min,半径10 cm的转速离心10 min后取上清液,取出血清样本,按照1:3的比例向血清中加入Trizol提取剂,并充分摇匀,于室温下静置15 min,提取血清RNA。采用poly(A)加尾法逆转录,加入miRNA Taqman试剂,每个逆转录反应体系包含10 μL,逆转录反应参数:37℃ 60 min,95℃ 5 min,完成逆转录后,将得到的cDNA产物稀释10倍,采用CFX96型实时荧光定量基因扩增仪(美国Bio-Rad公司)进行PCR扩增;以U6作为内参基因,预变性(95℃, 5 min),高温变性(95℃, 10 s),退火及延伸(60℃, 30 s),持续40个循环。利用CFX manager 3.0软件对扩增结果进行CT值分析,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清*miR-30a*表达量。引物序列:*miR-30a*: F: 5'-CGCTTTTCAGTCGGATGTTT-3', R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; U6: F: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', R: 5'-AACGCTTCACGAATTTG CGT-3'。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0对数据统计分析。Klotho、TN-C、*miR-30a*等正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;性别、基础病计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。多因素分析采用Logistic回归分析,并采用接受者操作特性(ROC)曲线分析血清Klotho、TN-C、*miR-30a*水平对CRF患者发生RIF的诊断价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组和对照组Klotho、TN-C、*miR-30a*比较

试验组血清中Klotho、*miR-30a*水平明显低于对照组,TN-C水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 试验组和对照组 Klotho、TN-C、miR-30a 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Klotho(ng/mL)	TN-C(ng/mL)	miR-30a
试验组	120	32.22±8.67	12.62±2.12	0.85±0.12
对照组	50	48.93±10.12	9.84±2.46	1.06±0.40
t 值		10.889	7.424	5.232
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 RIF 组和非 RIF 组 Klotho、TN-C、miR-30a 比较

RIF 组血清中 Klotho、miR-30a 水平明显低于非 RIF 组，TN-C 水平明显高于非 RIF 组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 RIF 组和非 RIF 组 Klotho、TN-C、miR-30a 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Klotho(ng/mL)	TN-C(ng/mL)	miR-30a
RIF 组	45	27.54±8.13	14.82±2.83	0.72±0.19
非 RIF 组	75	37.48±9.02	11.36±2.91	0.93±0.13
t 值		6.060	6.370	7.180
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响 CRF 患者发生 RIF 的 Logistic 回归分析

CRF 患者血清中 Klotho 水平和 miR-30a 表达是发生 RIF 的保护因素，血清 TN-C 水平是发生 RIF 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 联合 Klotho、TN-C、miR-30a 对 CRF 患者发生 RIF 的诊断价值

Klotho、TN-C、miR-30a 单一及联合诊断 CRF 患者发生 RIF 的曲线下面积 (Area Under Curve, AUC) 分别为 0.789、0.803、0.817、0.942，联合诊断优于单一诊断 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表4 联合 Klotho、TN-C、miR-30a 对 CRF 患者发生 RIF 的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P 值
Klotho	26.63 (ng/mL)	0.789	0.707~0.871	0.431	0.920	0.511	<0.001
TN-C	12.395 (ng/mL)	0.803	0.725~0.882	0.537	0.693	0.844	<0.001
miR-30a	0.695	0.817	0.733~0.902	0.533	1.000	0.533	<0.001
联合诊断		0.942	0.902~0.981	0.760	0.827	0.933	<0.001

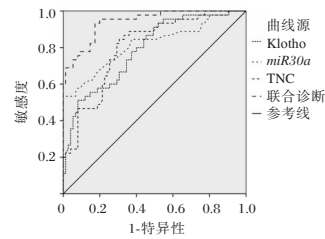


图1 ROC 曲线图

3 讨论

CRF 是指由慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 引发的肾脏持续损伤过程，其主要病理特征包括肾小球萎缩与纤维化、肥大、坏死以及肾小管阻塞，从而导致肾小球硬化和 RIF 的发展，发病率高且预后较差^[9]。在肾脏遭受持续损伤的过程中，炎症细胞会聚集到受损的肾组织间质区域，分泌炎症介质和细胞因子，诱导肌成纤维细胞的活跃与增殖，以及细胞外基质的异常累积，最终加速 RIF 的进程^[10]。

Klotho 参与调节巨噬细胞的极化、氧化应激反应以及多种信号传导途径，从而延缓肾纤维化^[11]。miR-30a 在肾综合征患者的血浆中展现出独特的表达谱，可作为一种潜在的评估 CRF 患者发生 RIF 的生物标志物^[12]。本研究结果显示，RIF 组血清中 Klotho、miR-30a 水平明显低于非 RIF 组，Klotho 和 miR-30a 是 CRF 患者发生 RIF 的保护因素。Klotho 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活，降低细胞外基质成分 I、III、IV 型胶原表达，发挥延缓肾纤维化、保护肾脏的作用^[13]。Klotho 可抑制核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路，阻止巨噬细胞在 M1 型极化过程中一氧化氮合酶表达的增加，并减少血清中肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 的含量，从而延缓肾纤维化的进程^[14]。miR-30a 能够减少炎症细胞因子 TNF- α 和白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 的表达，同时下调促凋亡蛋白 (Bcl-2 Associated X protein, Bax) 的水平，并上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，进而有效阻止肾近曲小管细胞 (Human kidney-2, HK-2) 细胞的凋亡和减轻炎症反应^[15]。

TN-C 作为一种六聚体形式的细胞外基质糖蛋白，可与与细胞表面的受体以及基质蛋白结合，发挥多种生物功

表3 影响 CRF 患者发生 RIF 的 Logistic 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.001	0.953~1.051	0.967			
性别 (男 vs 女)	1.153	0.550~2.419	0.706			
BMI	1.181	0.879~1.587	0.268			
吸烟史 (有 vs 无)	1.568	0.744~3.303	0.237			
饮酒史 (有 vs 无)	1.564	0.742~3.296	0.240			
病程	1.187	0.920~1.531	0.188			
合并高血压 (是 vs 否)	1.261	0.601~2.644	0.540			
合并糖尿病 (是 vs 否)	0.301	0.138~0.658	0.003	2.212	0.631~7.753	0.215
Klotho	0.869	0.820~0.921	<0.001	0.859	0.787~0.938	0.001
TN-C	1.516	1.282~1.793	<0.001	1.657	1.276~2.152	<0.001
miR-30a	0.000	0.000~0.004	<0.001	0.000	0.000~0.010	<0.001

能,包括抑制细胞间的黏附、增强基质金属蛋白酶的表达水平,以及调节炎症反应等^[16]。本研究结果显示,RIF组血清TN-C水平明显高于非RIF组,TN-C是CRF患者发生RIF的危险因素。TN-C可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,诱导肾间质细胞增殖和纤维化^[17]。

综上所述,联合Klotho、TN-C、miR-30a检测对CRF患者发生RIF的诊断价值较高,未来研究还可进一步开发Klotho、TN-C、miR-30a联合检测方法,为CRF发生RIF的诊断和治疗提供参考。

参考文献

- [1] 牛艳冬,温小军,张曼. TG/HDL-C、cTnI和CK-MB与慢性肾衰竭患者心血管疾病的关联[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(10):1757-1760.
- [2] Panizo S, Martínez-Arias, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(1):408.
- [3] 王方,张欢,付志远,等. 血清CYR61、IL-17、Klotho蛋白对Graves眼病病情的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(6):1165-1173.
- [4] Imanaka-yoshida K. Tenascin-C in heart diseases the role of inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(11):5828.
- [5] 姚伟强,胡媚,蔡丽丽,等. 大黄附子汤加减方对慢性肾衰竭患者血清miR-30a、miR-182表达水平的影响[J]. 新中医, 2024,56(11):17-22.
- [6] 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 河北中医, 2016,38(2):313-317.
- [7] 林永强,陈恬恬,王超超,等. 慢性肾脏病患者血清HIF-1 α 、TGF- β 1与肾小管间质纤维化及疾病进展的关系[J]. 中华全科医学, 2021,19(11):1868-1978.
- [8] Tasaki M, Saito K, Ikeda M, et al. Clq-Fixing De Novo

Donor Specific Antibodies in Therapeutic Management of Chronic Antibody-Mediated Rejection Postkidney Transplantation [J]. Transplant Proc, 2024,56(9):1961-1966.

- [9] 李平,吴玉彩,王玉路. 川陈皮素通过调节RIP1-RIP3-MLKL通路介导的坏死性凋亡减轻慢性肾衰竭大鼠的肾纤维化 [J]. 中国老年学杂志, 2025,45(2):445-449.
- [10] Yu W, Song J, Chen S, et al. Myofibroblast-derived exosomes enhance macrophages to myofibroblasts transition and kidney fibrosis [J]. Ren Fail, 2024,46(1):2334406.
- [11] 赵自然,王峥,董朋涛,等. Klotho在糖尿病肾病中调控机制研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024,38(10):1077-1080.
- [12] 王波,肖健,刘正萌,等. 黄芪益肾颗粒联合腹膜透析对慢性肾衰竭肾功能及血清miR-30a、Hcy、CysC表达影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022,40(6):161-165.
- [13] 刘忠强,屈玲玲,邹琴,等. 吡格列酮调控 β -连环蛋白表达延缓糖尿病大鼠肾脏纤维化的组织和细胞实验研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020,28(7):529-536.
- [14] Lv J, Chen J, Wang MJ, et al. Klotho alleviates indoxylsulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization [J]. Aging (Albany NY), 2020,12(10):9139-9150.
- [15] 吕嘉欣,刘阳,王楚翘,等. 中药有效成分通过调控miRNA的表达治疗糖尿病肾病机制的研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2024,38(4):64-67.
- [16] Gellenb, Thorin-trescasesn, Thorine, et al. Serum tenascin-C is independently associated with increased major adverse cardiovascular events and death in individuals with type 2 diabetes: A french prospective cohort [J]. Diabetologia, 2020,63(5):915-923.
- [17] 曹楚江,蔡红兵,阳华英,等. 血清可溶性Klotho蛋白、肌腱蛋白-C与IgA肾病患儿病情严重程度及氧化应激的相关性 [J]. 国际检验医学杂志, 2024,45(4):430-434.

(上接第1145页)

参考文献

- [1] Janssen N, Coorens NA, Franssen AJPM, et al. Pectus excavatum and carinatum: a narrative review of epidemiology, etio-pathogenesis, clinical features, and classification [J]. J Thorac Dis, 2024,16(2):1687-1701.
- [2] 李军,刘相燕. 胸壁外科疾病的治疗进展 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022,29(1):121-126.
- [3] 邵珍珍,朱琳,唐文娟,等. 儿童术后疼痛评估工具研究进展 [J]. 护理学杂志, 2021,36(5):102-108.
- [4] 汤洁,李焯,胡勇,等. 瑞香素调节MCP-1/CCR2通路对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024,30(12):1731-1736.
- [5] 刘子祯,陈光鑫,栾兆新,等. 关节镜下与跗骨窦切口复位固定跟骨骨折比较 [J]. 中国矫形外科杂志, 2024,32(23):2126-2132.
- [6] 高成云,尚旭亚,张志凌,等. 血清IGF-1、TNF- α 及miR-29b联合检测对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(5):746-750.
- [7] 刘检,赵洪庆,唐林,等. 基于GR/CX3CR1双信号探讨柴金解郁安神片对抑郁症大鼠前扣带皮层神经突触损伤的影响 [J]. 中成药, 2024,46(12):3950-3960.
- [8] Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, et al. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in

young children [J]. Pediatr Nurs, 1997,23(3):293-297.

- [9] 中华医学会小儿外科学分会心胸外科学组,广东省医师协会胸外科分会. 漏斗胸外科治疗中国专家共识 [J]. 中华小儿外科杂志, 2020,41(1):7-12.
- [10] Scalise PN, Demehri FR. The management of pectus excavatum in pediatric patients: a narrative review [J]. Transl Pediatr, 2023,12(2):208-220.
- [11] 张广朝,许敏,杨静,等. NUSS手术后镇痛的研究进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2024,24(7):504-510.
- [12] Mai CL, Tan Z, Xu YN, et al. CXCL12-mediated monocyte transmigration into brain perivascular space leads to neuroinflammation and memory deficit in neuropathic pain [J]. Theranostics, 2023,13(15):5599-5600.
- [13] 秦慧兵,张保朝,张小林,等. 血清MCP-1、HMGB1、APN、oxLDL水平与老年脑梗死病情及颈动脉粥样硬化关系 [J]. 华南预防医学, 2020,46(1):72-75.
- [14] Inoue K. Potential significance of CX3CR1 dynamics in stress resilience against neuronal disorders [J]. Neural Regen Res, 2022,17(10):2153-2156.
- [15] Witkowska-Sędek E, Pyrzak B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis [J]. Cent Eur J Immunol, 2020,45(4):469-475.

贝伐单抗辅助三维适形放疗前后老年宫颈癌患者 DCE-MRI 定量参数、ADC 值变化及其与疗效的关系

王俊巧^{1*} 祁小丽² 周琴¹ 蔡若南¹ 朱海鹏¹

[摘要] **目的** 探讨贝伐单抗辅助三维适形放疗前后老年宫颈癌患者 DCE-MRI 定量参数、ADC 值变化及其与疗效的关系。**方法** 将2020年5月至2023年9月克拉玛依市中心医院收治的96例老年CC患者分为观察组($n=48$)和对照组($n=48$)。对照组接受三维适形放疗,观察组在此基础上加用贝伐单抗。比较两组疗效、不良反应及治疗前后肿瘤标志物[鳞状细胞癌抗原(SCCA)、糖类抗原125(CA125)、细胞角质素片段抗原21-1(CYFRA21-1)]、细胞免疫功能指标($CD8^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、DCE-MRI定量参数及ADC值。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组血清肿瘤标志物水平降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 $CD8^+$ 水平较治疗前下降,且观察组低于对照组, $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组治疗后Ve、Kep、Ktrans值降低,且观察组低于对照组,ADC值升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。经Pearson相关分析显示, Ve、Kep、Ktrans值与血清肿瘤标志物、 $CD8^+$ 水平正相关,与 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平负相关($P<0.05$);ADC值与血清肿瘤标志物、 $CD8^+$ 水平负相关($P<0.05$),与 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平正相关($P<0.05$)。**结论** 贝伐单抗辅助三维适形放疗可显著改善老年CC患者的DCE-MRI定量参数及ADC值,抑制肿瘤标志物表达,提高治疗效果。

[关键词] 宫颈癌;贝伐单抗;三维适形放疗;动态增强磁共振成像;弥散系数;鳞状细胞癌抗原

Changes of DCE-MRI quantitative parameters and ADC values in elderly patients with cervical cancer before and after bevacizumab-assisted three-dimensional conformal radiotherapy and their relationship with efficacy

WANG Junqiao^{1*}, QI Xiaoli², ZHOU Qin¹, CAI Ruonan¹, ZHU Haipeng¹

(1. Department of Hematology and Oncology, Karamay Central Hospital, Karamay, Xinjiang, China, 834000; 2. Radiotherapy Center of Xinjiang Uyghur Autonomous Region People's Hospital, Uyghur, Xinjiang, China, 830000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the pre-and post-bevacizumab-based hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy DCE-MRI quantitative parameters, ADC value changes their correlation with efficacy in elderly patients with cervical cancer. **Methods** 96 cases of elderly CC patients at our hospital were divided into an adjuvant observation group ($n=48$) and a control group ($n=48$) from May 2020 to September 2023. The control group was treated with three-dimensional conformal radiotherapy, and the adjuvant observation group received bevacizumab in addition to the radiotherapy. The efficacy, adverse reactions, serum markers [(Squamous Cell Carcinoma, SCCA), Carbohydrate Antigen 125, CA125], (Cytokeratin Fragment Antigen 21-1, CYFRA21-1), cellular immune function indexes($CD8^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$), DCE-MRI quantitative parameters and ADC value before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate was higher in the adjuvant observation group than in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in adverse reactions ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum tumor markers decreased in both groups, and the adjuvant observation group was lower than the control group ($P<0.05$). In the adjuvant observation group, the level of $CD8^+$ decreased, and the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/$

基金项目:克拉玛依市科技计划项目(2021HZ2261A)

作者单位:1. 克拉玛依市中心医院血液肿瘤科,新疆,克拉玛依 834000

2. 新疆维吾尔自治区人民医院放疗中心,新疆,维吾尔 830000

*通信作者:王俊巧, E-mail: wangjunqiao@126.com

CD8+ increased, showing superiority over the control group ($P<0.05$). After treatment, the values of Ve, Kep and Ktrans decreased in both groups, and the adjuvant observation group showing lower values than the control group. Additionally, the ADC value increased, being higher than that of the control group ($P<0.05$). Ve, Kep, and Ktrans values were positively correlated with the levels of serum tumor markers and CD8+, and negatively correlated with the levels of CD4+ and CD4+/8+; while the ADC value was negatively correlated with the levels of serum tumor markers and CD8+, and positively correlated with the levels of CD4+ and CD4+/8+ ($P<0.05$). **Conclusion** Bevacizumab-assisted three-dimensional conformal radiotherapy can significantly improve the DCE-MRI quantitative values and ADC values of elderly CC patients. It can also inhibit the expression of tumor markers and improve the overall treatment effectiveness.

[KEY WORDS] Cervical cancer; Bevacizumab; Three-dimensional conformal radiotherapy; Dynamic enhanced magnetic resonance imaging; Diffusion coefficient; Squamous cell carcinoma antigen

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一,老年患者因并发症多、机体耐受性差,治疗选择和疗效评估面临挑战^[1]。贝伐单抗联合3D-CRT在局部晚期宫颈癌治疗中展现潜力,但其机制和疗效预测标志物尚需探索^[2]。动态对比增强磁共振成像(Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)定量参数(如Ktrans、Ve)和表观扩散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)值可无创评估肿瘤微血管通透性、血流灌注及细胞密度变化,为肿瘤治疗反应提供信息^[3-4]。然而,针对老年患者,贝伐单抗联合放疗后DCE-MRI参数与ADC值的变化及其与疗效的关联尚不明确。本研究聚焦老年宫颈癌患者,探讨贝伐单抗辅助3D-CRT治疗前后DCE-MRI定量参数与ADC值变化,并分析其与血清肿瘤标志物(SCCA、CA125、CYFRA21-1)及免疫功能指标(CD8+、CD4+、CD4+/CD8+)的关联。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年5月至2023年9月于克拉玛依市中心医院接受治疗的老年CC患者96例,采用随机数字表法将患者分为观察组($n=48$)与对照组($n=48$)。纳入标准:①符合CC诊断标准^[5];②年龄 ≥ 60 岁;③结合病史、阴道镜检查及宫颈组织活检诊断确诊;④已进展至晚期,丧失手术根治时机;⑤预计生存时间 >6 个月;⑥知情本研究并签署同意书。排除标准:①继发性CC患者;②伴严重肝肾肾功能异常者;③不能耐受放疗者;④濒死状态者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已获得本研医学伦理委员会批准。

1.2 方法

①对照组采取三维适形放疗,具体方法如下:体部固定装置固定体位,模拟定位机在体表做标记,CT扫描辅助勾画

肿瘤靶区,推测病灶体积(GTV)时注意充分考虑直肠、膀胱充盈情况;三维重建技术确认靶体形状、大小,参考附近累及器官情况;3-D治疗计划系统确认入射角、旋转或照射中心、转床角度,等剂量曲线(90%~95%)包绕,非共面区(4~8个)照射野照射靶区;对宫颈病灶及附近宫旁组织照射治疗6次/周,剂量47.5 Gy/25次/5 W,放疗15次后开始每周一次腔内后装放疗,剂量30 Gy/6 Gy/5 W。②观察组在对照组基础上采取贝伐单抗(Roche Pharma (Switzerland) Ltd, S20120069)治疗:三维适形放疗期间,同期首日放疗前4 h给1次贝伐单抗,200 mg+生理盐水100 mL,静脉滴注,滴注时间 >1 h,三周一,给药前常规予以西咪替丁、地塞米松预防过敏,贝伐单抗滴注完成后1 h实施三维适形放疗。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效比较

依据《实体瘤免疫治疗疗效评价标准》^[6]将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血清肿瘤标志物检测

采集晨空腹静脉血2 mL,4℃静置24 h,离心半径为5 cm,转速为3 000 r/min,离心处理15 min,取血清,使用相应酶联免疫试剂盒检测治疗前后SCCA、CA125、CYFRA21-1水平。SCCA试剂盒(型号规格480测试/盒;厂家:默沙克生物有限公司)、CA125试剂盒(型号:JK0975;厂家:上海晶抗生物工程有限公司)、CYFRA21-1试剂盒(型号:CYFRA21-1试剂盒;生产厂家:上海谷研实业有限公司)。

1.3.3 免疫功能比较

采集晨空腹静脉血2 mL,使用贝克曼库尔特全自动流式细胞仪检测治疗前后CD8+、CD4+、CD4+/CD8+。

1.3.4 DCE-MRI与ADC值比较

使用高场强(1.5T或3.0T)MRI设备,采集多时相动态

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

组别	n	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病理分型			KPS评分(分)	疾病类型		
				腺癌	鳞癌	鳞腺癌		菜花型	糜烂性肿	其他
观察组	48	68.43 \pm 3.44	20.86 \pm 1.03	10(20.83)	27(56.25)	11(22.92)	74.71 \pm 2.20	10(20.83)	30(62.50)	8(16.67)
对照组	48	67.96 \pm 3.34	21.03 \pm 1.06	13(27.08)	25(52.08)	10(20.83)	75.25 \pm 2.34	12(25.00)	27(56.25)	9(18.75)
χ^2/t 值		0.679	0.797		0.516		1.165		0.399	
P值		0.499	0.428		0.773		0.247		0.819	

增强图像,使用专门软件分析治疗前后 DCE-MRI 定量参数(V_e 、 K_{ep} 、 K_{trans})和 ADC 值。ADC 值使用多个 b 值(如 0、500、1 000 s/mm²)扫描,在同一 ROI 内测量,确保一致性。

1.3.5 不良反应比较

包括骨髓抑制、头痛、脱发、记忆力衰退。不良反应率=不良反应发生例数/总例数×100%。

1.3.6 关联性分析

分析 DCE-MRI 定量参数、ADC 值与血清肿瘤标志物(SCCA、CA125、CYFRA21-1)及免疫功能指标(CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)的关联性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件包分析数据,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;采用 Pearson 进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组经过治疗后,观察组总有效率为 93.75%,对照组为 77.08%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组疗效比较 [$n(\%)$]

分组	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率
观察组	48	28(58.33)	17(35.42)	3(6.67)	1(2.08)	45(93.75)
对照组	48	20(41.67)	17(37.50)	7(15.56)	4(8.33)	37(77.08)
χ^2 值						4.098
P 值						0.043

2.2 两组血清肿瘤标志物比较

两组治疗后血清 SCCA、CA125、CYFRA21-1 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	分组	n	SCCA (ng/L)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)
治疗前	观察组	48	9.62±1.83	89.16±10.68	7.29±2.03
	对照组	48	10.05±2.41	87.92±11.84	8.03±1.71
	t 值		0.985	0.539	1.932
治疗后	观察组	48	0.47±0.12 ^a	16.79±3.58 ^a	1.16±0.38 ^a
	对照组	48	1.39±0.28 ^a	29.30±6.42 ^a	2.84±0.69 ^a
	t 值		20.924	11.791	14.776
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组免疫功能比较

两组治疗后 CD8⁺水平较治疗前下降,且观察组低于对照组,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组治疗前后各指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	分组	n	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗前	观察组	48	26.74±3.86	34.25±6.42	1.28±0.45
	对照组	48	27.63±4.45	33.79±5.80	1.22±0.38
	t 值		1.047	0.368	0.706
治疗后	观察组	48	25.26±3.12 ^a	39.04±5.18 ^a	1.55±0.52 ^a
	对照组	48	28.19±3.94	33.15±4.26	1.18±0.29
	t 值		4.039	6.085	4.305
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组 DCE-MRI 定量参数、ADC 值比较

两组治疗后 V_e 、 K_{ep} 、 K_{trans} 值较治疗前下降,且观察组低于对照组,ADC 值较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组 DCE-MRI 定量参数、ADC 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	分组	n	V_e	K_{ep} (/min)	K_{trans} (/min)	ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)
治疗前	观察组	48	0.58±0.16	0.63±0.21	0.38±0.14	0.79±0.07
	对照组	48	0.60±0.14	0.66±0.18	0.40±0.17	0.80±0.09
	t 值		0.652	0.752	0.629	0.608
治疗后	观察组	48	0.33±0.09 ^a	0.25±0.12 ^a	0.08±0.03 ^a	1.31±0.14 ^a
	对照组	48	0.45±0.11 ^a	0.39±0.14 ^a	0.17±0.05 ^a	1.19±0.11 ^a
	t 值		5.850	5.260	10.694	4.670
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组并发症发生率比较

两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组并发症发生率比较 [$n(\%)$]

分组	n	骨髓抑制	头痛	脱发	记忆力衰退	总发生率
观察组	48	2(4.17)	4(8.33)	4(8.33)	3(6.00)	13(27.08)
对照组	48	1(2.00)	3(6.00)	3(6.00)	2(4.17)	9(18.75)
χ^2 值						0.943
P 值						0.331

2.6 DCE-MRI 定量参数、ADC 值与血清肿瘤标志物及细胞免疫功能指标关联性

经 Pearson 相关性分析可知, V_e 、 K_{ep} 、 K_{trans} 值与血清 SCCA、CA125、CYFRA21-1、CD8⁺水平呈正相关,与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈负相关,ADC 值与血清 SCCA、CA125、CYFRA21-1、CD8⁺水平呈负相关,与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 7。

3 讨论

本研究结果显示,三维适形放疗治疗宫颈癌的疾病控制率为 96.00%,但与常规放疗方案比较无显著差异。大量临床实践已证实^[7-9],局部治疗无法控制病灶附近肉眼不可见的微小转移灶及可能共存的全身亚临床转移。因此,从抑制新生血管形成方面进一步提高治疗效果具有重要意义。

表7 DCE-MRI定量参数、ADC值与血清肿瘤标志物及细胞免疫功能指标关联性

项目		血清 SCCA	血清 CA125	血清 CYFRA21-1	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
V _e	r值	0.652	0.547	0.594	0.449	-0.486	-0.462
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
K _{ep}	r值	0.639	0.516	0.568	0.426	-0.467	-0.448
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
K ^{trans}	r值	0.714	0.629	0.673	5.017	-0.548	-0.529
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ADC	r值	-0.618	-0.497	-0.527	-0.397	0.435	0.422
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

贝伐单抗是一种重组人源性抗VEGF单克隆抗体,能与各种VEGF家族成员高亲和性结合,阻断VEGF所介导的新生血管形成,有效抑制恶性细胞生长及转移^[10]。本研究结果显示,观察组总有效率为91.67%,高于对照组,说明贝伐单抗辅助三维适形放疗能进一步提高治疗效果。治疗后,观察组血清SCCA、CA125、CYFRA21-1水平低于对照组,表明贝伐单抗辅助三维适形放疗能抑制这些肿瘤标志物的表达。分析原因可能是,三维适形放疗可有效杀灭病灶组织,而贝伐单抗从阻断恶性组织的血氧供给角度灭活残余灶,降低血清肿瘤标志物水平,提高治疗效果^[11-12]。

多数老年宫颈癌患者免疫功能低下,而放疗一方面控制病灶,另一方面也会对机体免疫功能造成损害^[13]。本研究发现,治疗后观察组血清CD8⁺水平低于对照组,血清CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组。T细胞在免疫应答过程中作用显著,当T细胞维持平衡状态时,抗肿瘤作用才能达到最佳。观察组免疫功能显著改善,可能是因为贝伐单抗辅助三维适形放疗抑制了恶性细胞生长、转移,削弱了恶性细胞对机体免疫功能的打击作用^[14]。

DCE-MRI通过检测供血血管灌注参数变化,可反映肿瘤新生血管程度、微血管通透性,评价抗肿瘤效果^[15]。本研究结果显示,治疗后观察组V_e、K_{ep}、K^{trans}值低于对照组,ADC值高于对照组。这些定量参数与血清SCCA、CA125、CYFRA21-1、CD8⁺水平呈正相关,与CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈负相关,提示DCE-MRI定量参数和ADC值与老年宫颈癌患者血清肿瘤标志物表达、免疫功能关系密切。

综上所述,DCE-MRI定量参数、ADC值与老年CC恶性程度关系密切,贝伐单抗辅助三维适形放疗能通过改善免疫功能、抑制血清肿瘤标志物表达改善DCE-MRI定量参数、ADC值,提高治疗效果。

参考文献

[1] 闫美辰,刘丽丽.宫颈癌流行病学及发病因素研究进展[J].锦州医科大学学报,2023,44(6):103-107.
 [2] 张明旺,张恒.中晚期宫颈癌调强放疗与三维适形放疗的临

床疗效对比研究[J].川北医学院学报,2023,38(9):1227-1231.
 [3] Qiu J, Tao ZC, Deng KX, et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for distinguishing pseudoprogression from glioma recurrence: a meta-analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2021,134(21):2535-2543.
 [4] 朱雪,李可可,刘莹,等.动态增强磁共振成像对HER-2低表达乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的诊断价值[J].中国医学物理学杂志,2025,42(4):466-470.
 [5] Zhang FM, Zhuang CL, Dong QT, et al. Characteristics and prognostic impact of cancer cachexia defined by the Asian Working Group for Cachexia consensus in patients with curable gastric cancer[J]. Clin Nutr, 2024,43(6):1524-1531.
 [6] 林康强,喻亚群.实体肿瘤治疗疗效评估系统的发展及其在肝癌靶向治疗中的应用现状[J].中国普通外科杂志,2022,31(7):958-965.
 [7] 曹均,王芳,张荣欣,等.微小残留病灶在非转移性结肠直肠癌中的应用研究进展[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(7):749-755.
 [8] 郑燕彤,张彬,张黎敏,等.微小RNA-1193在宫颈组织的表达及其对宫颈癌细胞增殖和迁移的影响[J].中国临床药理学杂志,2021,37(17):2274-2277.
 [9] 惠锐,赵风云.腋窝淋巴结微小转移与肿瘤微血管计数对乳腺癌患者预后的影响[J].中国肿瘤临床,2004,31(2):106-108.
 [10] 曹淑任,张冉.CT模拟定位三维适形调强放疗对晚期食管癌患者血清肿瘤标志物及生存质量的影响[J].现代医用影像学,2024,33(1):29-32.
 [11] Moumita P, Mouchumee B, Apurba KK, et al. Dose to Dysphagia-Aspiration-related Structures and Its Effect on Dysphagia in Patients of Carcinoma Oropharynx: Three-dimensional Conformal Radiotherapy versus Intensity-modulated Radiotherapy: A Prospective Study[J]. J Radiat Cancer Res, 2024,15(2):79-84.
 [12] Bharat M, Dilson L, Abhishek K, et al. Comparison of the Dosimetric Benefits of Two Different Three-dimensional Conformal Radiotherapy Treatment Approaches for Postmastectomy Radiotherapy[J]. J Radiat Cancer Res, 2024,15(2):69-72.
 [13] Nhila O, Talbi M, Youssoufi M A, et al. Establishment of local diagnostic reference levels for breast cancer CT protocols in radiotherapy in a single Moroccan center[J]. Radioprotection, 2024,59(1):50-54.
 [14] Stephen GC, Chen H, Ritsuko UK, et al. Long-Term Prospective Outcomes of Intensity Modulated Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2024,10(8):1111-1115.
 [15] Daimu F, Jun T, Naoya H, et al. Dosimetric comparison of four-dimensional computed tomography based internal target volume against variations in respiratory motion during treatment between volumetric modulated arc therapy and three-dimensional conformal radiotherapy in lung stereotactic body radiotherapy[J]. Radiol Phys Technol, 2023,17(1):143-152.

子宫内膜异位症患者血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 对术后复发的预测价值

李雪* 李强

[摘要] **目的** 研究子宫内膜异位症(EM)患者血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 对术后复发的预测价值。**方法** 选择2022年3月至2024年1月期间在唐山市妇幼保健院接受手术治疗的86例EM患者作为研究的EM组,同期进行体检的70例健康女性作为研究的对照组,检测并比较两组血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平的差异。EM患者术后随访12个月,采用logistic回归分析术后复发的影响因素,采用ROC曲线分析 *Linc00261*、*miR-139-3p* 对术后复发的预测价值。**结果** EM组的血清 *Linc00261* 表达水平低于对照组,*miR-139-3p* 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);随着EM患者的美国生殖医学学会(ASRM)分级增加,*Linc00261* 表达水平降低、*miR-139-3p* 表达水平增加,差异有统计学意义($P<0.05$);ASRM分级Ⅲ~Ⅳ级比例、囊肿直径、*miR-139-3p* 表达水平是术后复发的危险因素,*Linc00261* 表达水平是术后复发的保护因素($P<0.05$);血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平及两者联合预测EM术后复发的曲线下面积分别为0.743、0.810、0.909,联合预测优于单一指标预测($P<0.05$)。**结论** 血清 *Linc00261* 表达降低、*miR-139-3p* 表达增加与EM术后复发相关,两者对术后复发具有预测价值。

[关键词] 子宫内膜异位症; *Linc00261*; *miR-139-3p*; 术后复发

The predictive value of serum *linc00261* and *miR-139-3p* for postoperative recurrence in patients with endometriosis

LI Xue*, LI Qiang

(Tangshan Maternal and Child Health Hospital Operating Room, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum *linc00261* and *miR-139-3p* for postoperative recurrence in patients with endometriosis (EM). **Methods** A total of 86 EM patients who underwent surgical treatment at Tangshan Maternal and Child Health Hospital between March 2022 and January 2024 were selected as the EM group, and 70 healthy women who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. The differences in serum *linc00261* and *miR-139-3p* expression levels between the two groups were detected and compared. EM patients were followed up for 12 months postoperatively. Logistic regression analysis was conducted to identify factors influencing postoperative recurrence, and ROC curve analysis was used to assess the predictive value of *Linc00261* and *miR-139-3p* for postoperative recurrence. **Results** The expression level of serum *linc00261* in the EM group was lower than that in the control group, while the expression level of *miR-139-3p* was higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). As the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) stage increased in EM patients, the expression level of *linc00261* decreased, and the expression level of *miR-139-3p* increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). ASRM stage Ⅲ~Ⅳ, cyst diameter, and *miR-139-3p* expression level were identified as risk factors for postoperative recurrence, while *Linc00261* expression level was a protective factor ($P<0.05$). The areas under the ROC curve for serum *Linc00261*, *miR-139-3p* and their combination in predicting postoperative recurrence were 0.743, 0.810, 0.908, respectively, and the combined prediction was superior to that of either single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** Decreased serum *linc00261* expres-

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20221770)

作者单位:唐山市妇幼保健院手术室,河北,唐山063000

*通信作者:李雪, E-mail: 1078987544@qq.com

sion and increased *miR-139-3p* expression are associated with postoperative recurrence in EM patients. Both markers have predictive value for postoperative recurrence.

[KEY WORDS] Endometriosis; *Linc00261*; *miR-139-3p*; Postoperative recurrence

子宫内膜异位症(Endometriosis, EM)是育龄期女性发生盆腔痛以及月经异常的常见病因,其病理生理特征是子宫内膜细胞出现与恶性肿瘤细胞相似的增殖、侵袭、迁移特性,进而导致子宫内膜组织在子宫体以外的部位生长。虽然EM是一种良性疾病,但其病灶具有侵袭性生长的特点,手术治疗后容易复发^[1]。近些年,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)以及微小RNA(microRNA, miRNA)等非编码RNA在EM发生发展中的作用受到广泛关注, lncRNA通过吸附miRNA发挥基因表达的调控作用。有研究报道^[2],血清miRNA可以作为评价EMs病情及预后的标志物,但关于lncRNA作为EM血清标志物的价值尚无充分证据。一项细胞实验显示^[3]:EM小鼠子宫内膜组织中*Linc00261*的表达水平降低、*miR-139-3p*的表达水平增加,过表达*Linc00261*通过调控*miR-139-3p*表达的方式抑制EM病灶的侵袭转移。基于此,本研究将*Linc00261*、*miR-139-3p*作为血清标志物,对两者用于EM患者术后复发的预测价值展开分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2022年3月至2024年1月唐山市妇幼保健院期间收治的86例EM患者作为研究的EM组,纳入标准:①符合指南中卵巢EM的诊断标准^[4];②接受手术治疗;③临床资料完整;④术前留取血清样本;⑤术后按要求完成随访。排除标准:①合并卵巢囊肿、子宫肌瘤等其他妇科疾病;②合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤;③存在手术禁忌症。选择同期进行体检的70例健康女性作为研究的对照组。EM组年龄(37.61±4.51)岁,体质量指数(22.59±3.41) kg/m²;对照组年龄(36.85±4.29)岁,体质量指数(22.91±3.12) kg/m²。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 血清*Linc00261*、*miR-139-3p*的检测

手术前采集EM组患者的外周静脉血3 mL,体检时采集对照组志愿者的外周静脉血3 mL,采用Trizol法(Trizol总RNA提取试剂、上海碧云天生物技术有限公司)提取两组受试者外周血样本中的总RNA,采用一步法高效逆转录试剂盒(武汉金开瑞生物工程有限公司)将总RNA反转录为cDNA,采用qPCR SYBR Green Master Mix试剂[圣圣生物

科技(上海)股份有限公司]对*Linc00261*、*miR-139-3p*的表达水平进行检测,反应程序为两步法:95℃预变性5 min、单次反应,而后95℃变性10 s、60℃退火和延伸30 s、循环40次。*Linc00261*、*miR-139-3p*及内参*U6*的引物序列见表1。反应后得到循环阈值(Ct),根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算*Linc00261*、*miR-139-3p*的相对表达水平。

1.2.2 临床资料收集

登记EM患者的年龄、孕次、产次、基础疾病(高血压、糖尿病)、体质量指数、病灶直径,根据美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)^[5]分级评估EM病情。

1.2.3 术后随访调查

EM患者手术出院后每3个月进行1次门诊复查,随访截止时间为出院后12个月或发生EM复发。EM复发的标准为门诊复查期间出现痛经或慢性盆腔痛等阳性体征,超声检查提示卵巢囊肿复发。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0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;EM复发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*Linc00261*、*miR-139-3p*对EM术后复发的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EM组与对照组血清*Linc00261*、*miR-139-3p*表达水平的比较

EM组的血清*Linc00261*表达水平低于对照组,*miR-139-3p*表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 EM组与对照组血清*Linc00261*、*miR-139-3p*表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>Linc00261</i>	<i>miR-139-3p</i>
EM组	86	0.68±0.09	1.68±0.20
对照组	70	1.00±0.12	1.00±0.13
<i>t</i> 值		19.020	24.532
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 EM组中不同ASRM分期患者血清*Linc00261*、*miR-139-3p*表达水平的比较

EM组中不同ASRM分期患者的血清*Linc00261*、

表1 PCR引物序列

名称	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
<i>Linc00261</i>	CTAGGCGGGTAGCATGCTA	CGTATCTGATTGACAGTAT
<i>miR-139-3p</i>	CGTATTATGCGCTAGCTATA	CGGCTATATGCTCAGTACG
<i>U6</i>	GCTATCTGGATTATCGGCTA	GCGTATATGCTATAGCTAG

miR-139-3p 表达水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。且血清 *Linc00261* 表达水平为 ASRM I 级>II 级>III 级>IV 级,miR-139-3p 表达水平为 ASRM I 级<II 级<III 级<IV 级,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 EM 组中不同 ASRM 分期患者血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

ASRM 分级	n	<i>Linc00261</i>	<i>miR-139-3p</i>
I 级	17	0.88±0.13	1.20±0.16
II 级	24	0.74±0.10	1.51±0.17
III 级	32	0.61±0.08	1.78±0.22
IV 级	13	0.47±0.07	2.36±0.32
F 值		36.591	22.857
P 值		<0.001	<0.001

2.3 EM 组术后复发的单因素分析

EM 组中术后复发患者和未复发患者的年龄、体质量指数、孕次、产次、高血压比例、糖尿病比例的比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后复发患者的 ASRM III~IV 级比例、囊肿直径、*miR-139-3p* 表达水平均高于未复发患者,*Linc00261* 表达水平低于未复发患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 EM 组术后复发的单因素分析 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

因素	复发患者 (n=18)	未复发患者 (n=68)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	38.01±5.68	37.50±4.12	0.429	0.669
体质量指数(kg/m ²)	22.71±4.89	22.56±3.19	0.157	0.875
孕次				
≤1 次	7(38.89)	36(52.94)	1.124	0.289
>1 次	11(61.11)	32(47.06)		
产次				
≤1 次	8(44.44)	39(57.35)	0.957	0.328
>1 次	10(55.56)	29(42.65)		
高血压	4(22.22)	10(14.71)	0.590	0.442
糖尿病	3(16.67)	12(17.65)	0.010	0.922
囊肿直径(cm)	6.59±0.89	6.71±0.82	0.542	0.589
ASRM				
I~II 期	4(22.22)	44(64.71%)		
III~IV 期	14(77.78)	24(35.29%)		
<i>Linc00261</i>	0.50±0.11	0.73±0.07	10.883	<0.001
<i>miR-139-3p</i>	1.97±0.29	1.60±0.17	6.973	<0.001

表 5 EM 组术后复发的多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
ASRM 分级(III+IV vs I+II)	0.382	0.074	8.128	1.388(1.101~1.781)	0.004
囊肿直径(有 vs 无)	0.291	0.109	7.228	1.338(1.083~2.145)	0.009
<i>Linc00261</i>	0.412	0.121	11.581	1.510(1.226~1.835)	0.001
<i>miR-139-3p</i>	0.394	0.085	12.771	1.483(1.208~1.768)	<0.001

表 6 血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平预测 EM 术后复发的预测价值

预测指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
<i>Linc00261</i>	0.743	0.612~0.873	0.841	70.00	72.22	<0.001
<i>miR-139-3p</i>	0.810	0.700~0.920	1.295	80.00	72.22	<0.001
<i>Linc00261</i> + <i>miR-139-3p</i>	0.909	0.806~1.000		90.00	88.89	<0.001

2.4 EM 组术后复发的多因素分析

以 EM 患者术后复发情况作为因变量(复发=1、未复发=0),将 ASRM 分级、囊肿直径以及 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平为自变量,进行 logistic 回归分析显示:ASRM 分级 III~IV 级比例、囊肿直径、*miR-139-3p* 表达水平是术后复发的危险因素,*Linc00261* 表达水平是术后复发的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

2.5 血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平对 EM 术后复发的预测价值

ROC 曲线显示:血清 *Linc00261*、*miR-139-3p* 表达水平及两者联合预测 EM 术后复发的曲线下面积分别为 0.743、0.810、0.909。联合预测的曲线下面积高于单一指标($P<0.05$)。见表 6、图 1。

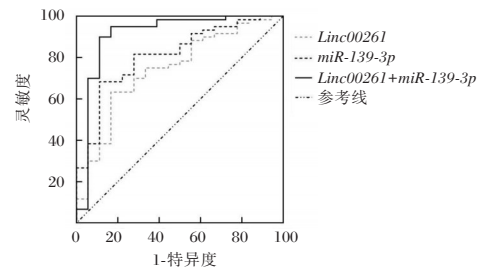


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

EM 是常见的妇科疾病,卵巢是 EM 的好发部位。EM 病灶具有形态多样、侵袭性高的特点,手术切除后容易复发,再次手术可能对卵巢功能造成不利影响。因此,深入认识 EM 的分子生物学机制,分析与卵巢 EM 术后复发的相关因素,对准确评估 EM 病情、预测 EM 预后具有重要意义^[5-7]。

EM 的发生发展过程中,异位的子宫内膜组织具有较强的黏附、浸润、增殖能力。*LincRNA* 是一类长度超过 200nt 的非编码 RNA,能够发挥“分子海绵”的作用、吸附 miRNA 并调控下游基因表达、发挥生物学效应。*Linc00261* 是在多种恶性肿瘤的发生发展中起到抑癌作用,癌组织中 *Linc00261* 的表达下降,过表达 *Linc00261* 对多种癌细胞的增殖、迁移、

侵袭均具有抑制作用^[8-10]。EM细胞的增殖、迁移、侵袭等特性与恶性肿瘤相似,张青林的研究证实EM小鼠的子宫内膜组织中 *Linc00261* 的表达下降,*Linc00261* 抑制EM的发生发展。本研究将 *Linc00261* 作为血清标志物用于EM的评估,结果显示:EM患者的血清 *Linc00261* 表达水平较健康者下降,与EM动物模型中 *Linc00261* 表达变化的趋势一致;随着EM的ASRM分级增加,血清 *Linc00261* 的表达水平降低,与EM动物模型中 *Linc00261* 抑制EM发生发展的相关实验结果一致^[3]。

LncRNA通过吸附miRNA发挥生物学作用,张青林的研究证实EM模型中 *Linc00261* 通过靶向吸附 *miR-139-3p* 发挥作用^[3]。关于 *miR-139-3p* 的相关分子生物学研究表明其在恶性肿瘤中的生物学作用存在差别,在肝癌细胞、胃癌细胞中该miRNA发挥抑癌作用^[11-12],而在肺癌细胞中该miRNA发挥促癌作用^[13]。根据张青林的研究结果,EM小鼠子宫内膜组织中 *miR-139-3p* 的表达增加,*Linc00261* 靶向抑制 *miR-139-3p* 的表达后EM组织的迁移和侵袭均受到抑制,提示 *miR-139-3p* 在EM的发生发展中起促进作用,*Linc00261* 通过靶向抑制 *miR-139-3p* 抑制EM的进程。本研究对 *miR-139-3p* 的分析结果显示:EM患者的血清 *miR-139-3p* 表达水平较健康者增加,随着EM的ASRM分级增加、血清 *miR-139-3p* 的表达水平增加,与EM动物模型中 *miR-139-3p* 表达增加的结果一致^[3]。

EM术后复发是影响患者预后的重要因素,研究资料显示^[14-15]:EM的病灶直径以及ASRM分期是术后复发的影响因素,相关原因可能是随着病灶增大、ASRM分期增加,异位子宫内膜的浸润和侵袭程度更高,手术完整剥离病灶的难度增加,进而造成较高的复发风险。本研究对EM患者的术后复发进行随访并分析其影响因素,结果显示:ASRM分级Ⅲ~Ⅳ级比例、囊肿直径、*miR-139-3p* 表达水平是术后复发的危险因素,*Linc00261* 表达水平是术后复发的保护因素。其中ASRM分级、囊肿直径与术后复发相关的结果与其他学者的研究结果显示;*Linc00261*、*miR-139-3p* 表达与术后复发相关的结果进一步提示两种分子参与EM的进展。最后,通过ROC曲线分析证实血清 *Linc00261* 和 *miR-139-3p* 是预测EM术后复发的标志物,且两者联合具有较好的预测效能。

综上所述,血清 *Linc00261* 表达降低、*miR-139-3p* 表达增加与EM术后复发相关,两者对术后复发具有预测价值。

参考文献

- [1] Al Hussaini HAD, Alatawi ESE, Shabani JAJ, et al. Management of Endometriosis-Related Pain: Comparing the Effectiveness of Hormonal Therapy, Surgical Interventions, and Complementary Therapies [J]. *Cureus*, 2024, 16(12): e75590.
- [2] Vanhie A, Caron E, Vermeersch E, et al. Circulating microRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Endometriosis Diagnosis-A Systematic Review [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4):888.
- [3] 张青林,朱紫琼,蒋子雯,等. *Linc00261* 调控 *miR-139-3p* 对子宫内膜异位症小鼠异位内膜细胞黏附、侵袭和凋亡的影响 [J]. *广西:广西医科大学学报*, 2021, 38(7): 1325-1331.
- [4] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(12): 812-824.
- [5] Moïse A, Dzeitova M, de Landsheere L, et al. Endometriosis and Infertility: Gynecological Examination Practical Guide [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(6):1904.
- [6] Zhu Y, Cheng F, Zhu L, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers and drug targets for endometriosis from a genetic perspective: a mendelian randomization study [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2025, 20: 1-22.
- [7] Chen J, Li Q, Liu X, et al. Potential biomarkers and immune infiltration linking endometriosis with recurrent pregnancy loss based on bioinformatics and machine learning [J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 3(12): 1529507.
- [8] Tao Q, Li X, Xia Y, et al. LINC00261 triggers DNA damage via the miR-23a-3p/CELF2 axis to mitigate the malignant characteristics of (131)I-resistant papillary thyroid carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 30(40): 101858.
- [9] Song H, Huang XF, Hu SY, et al. The LINC00261/MiR105-5p/SELL axis is involved in dysfunction of B cell and is associated with overall survival in hepatocellular carcinoma [J]. *PeerJ*, 2022, 9(10): e12588.
- [10] Wang L, Wang H, Chen J. Linc00261 Inhibited High-Grade Serous Ovarian Cancer Progression through miR-552-ATG10-EMT Axis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 12(2022): 9450353.
- [11] Ke H, Wu S, Zhang Y, et al. miR-139-3p/Kinesin family member 18B axis suppresses malignant progression of gastric cancer [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):4528-4536.
- [12] Wu Z, Chen S, Zuo T, et al. miR-139-3p/Wnt5A Axis Inhibits Metastasis in Hepatoblastoma [J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(12):2030-2037.
- [13] Zheng X, Zhang Y, Wu S, et al. MiR-139-3p Targets CHEK1 Modulating DNA Repair and Cell Viability in Lung Squamous Carcinoma Cells [J]. *Mol Biotechnol*, 2022, 64(7):832-840.
- [14] 于航,刘冬霞,宋易坤,等. miR-17-5p、IL-6及MCP-1联合检测对卵巢子宫内膜异位症患者术后复发的预测价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(3): 582-585+590.
- [15] Su H, Xie Z. Influencing factors and prediction model construction for recurrence in patients with ovarian endometriosis after laparoscopic conservative surgery [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(12):7458-7466.

急性冠脉综合征患者血浆高密度脂蛋白亚组分分布水平与 CETP TaqIB 基因多态性的关系

钟均华¹ 林秋伟² 朱秀龙^{2*}

[摘要] **目的** 探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血浆高密度脂蛋白亚组分分布水平与胆固醇酯转运蛋白(CETP) TaqIB 基因多态性的关系。**方法** 选取2021年9月至2023年9月在广东医科大学附属高州市人民医院收治的102例ACS患者即为ACS组,同期选择在本院健康体检者102例为对照组,HDL-C亚类通过Lipoprint系统测量;CETP TaqIB 基因型检测采用低渗透性缓冲液溶血法提取基因组DNA。**结果** 与对照组相比,ACS组患者TG、LDL-C、Lp-PLA2、HDL-3水平、B1B1型分布概率、B1等位基因分布概率显著升高,HDL-C、HDL-2b水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与B1B1型相比,B1B2型和B2B2型HDL-C、HDL-2b水平显著降低,HDL-3水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与B1B2型相比,B2B2型HDL-C、HDL-2b水平显著降低,HDL-3水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ACS患者HDL-2b水平降低,HDL-3水平增加,CETP TaqIB 基因多态性与高密度脂蛋白亚组分水平关系密切,对ACS的早期筛查具有重要的作用。

[关键词] 急性冠脉综合征; 高密度脂蛋白亚组分; 胆固醇酯转运蛋白; TaqIB 基因多态性

Study of the relationship between plasma high-density lipoprotein subfraction distribution levels with CETP TaqIB gene polymorphisms in patients with acute coronary syndromes

ZHONG Junhua¹, LIN Qiuwei², ZHU Xiulong^{2*}

(1. The First Clinical College of Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524023; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Gaozhou People's Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Gaozhou, Guangdong, China, 525200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between plasma high-density lipoprotein subfraction distribution levels with cholesteryl ester transport protein (CETP) TaqIB gene polymorphisms in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 102 ACS patients admitted to Gaozhou People's Hospital Affiliated to Guangdong Medical University from September 2021 to September 2023 were selected as the ACS group, and 102 patients who had a health checkup in our hospital were selected as the control group. HDL-C subclasses measured by Lipoprint system. Genomic DNA was extracted by CETP TaqIB genotype assay using low osmotic buffer hemolysis. **Results** Compared with the control group, the levels of TG, LDL-C, Lp-PLA2, HDL-3, B1B1 type distribution probability, and B1 allele distribution probability in ACS group patients were significantly increased, while the levels of HDL-C and HDL-2b were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with B1B1 type, HDL-C and HDL-2b levels were obviously lower and HDL-3 level was obviously higher in B1B2 and B2B2 types ($P<0.05$). Compared with type B1B2, type B2B2 had obviously lower levels of HDL-C and HDL-2b and obviously higher level of HDL-3 ($P<0.05$). **Conclusion** The decrease in HDL-2b levels and increase in HDL-3 levels in ACS patients are closely related to the CETP TaqIB gene polymorphism and high-density lipoprotein subgroup levels, which play an important role in early screening of ACS.

[KEY WORDS] Acute coronary syndrome; High-density lipoprotein subfractions; Cholesteryl ester transport protein; TaqIB gene polymorphisms

基金项目:茂名市科技专项资金医学科技创新专题项目(2021KJZXZJYX010)

作者单位:1. 广东医科大学第一临床医学院,广东,湛江 524023

2. 广东医科大学附属高州市人民医院心血管内科,广东,高州 525200

*通信作者:朱秀龙, E-mail:gzsrmyyxtzx@163.com

冠状动脉疾病根据临床体征、广泛动脉阻塞和心肌损伤分为:非阻塞性冠状动脉粥样硬化(Non-obstructive coronary atherosclerosis, NOCA)、稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)和急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)^[1]。ACS患者血清中胆固醇和甘油三酯的脂蛋白水平高,高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平降低^[2]。ACS是最常见的心血管疾病类型,通常因动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀而加重,症状才会明显^[3]。因此,寻找合适的ACS筛查指标尤为重要。HDL颗粒具有许多心脏保护作用,包括逆转胆固醇转运和抑制血管炎症^[4]。HDL亚组分中不同的蛋白质和脂质组成被证明是HDL功能多样性的原因,在2型糖尿病和动脉粥样硬化中,HDL亚组分的蛋白质分布发生了变化,这严重影响了HDL的动脉粥样硬化保护功能^[5]。胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)基因包含16个外显子和15个内含子,其中TaqIB是第一个内含子,TaqIB多态性在调控整个基因的表达中起着关键作用,这种多态性可以导致启动子区域的变化,从而直接影响CETP活性,改变胆固醇转运速度,导致血脂谱的一系列变化^[6]。本研究旨在探究ACS患者血浆HDL亚组分分布水平与CETP TaqIB基因多态性的关系,为ACS的发病风险筛查提供新的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年9月至2023年9月在广东医科大学附属高州市人民医院收治的102例ACS患者即为ACS组,男性65例(占63.73%),女性37例(占36.27%),年龄平均为(65.61±7.62)岁,身体质量指数(body mass index, BMI)为(22.17±2.42)kg/m²。同期选择在本院健康体检者102例为对照组,男性58例(占56.86%),女性44例(占43.14%),平均年龄为(65.57±7.81)岁,BMI为(22.23±2.38)kg/m²。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合2016年中华医学会心血管病学分会制定的《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[7]的有关要求;②初次确诊患者。排除标准:①患有其他心脏疾病的患者;②患有严重肝、肾功能不全的患者;③患有免疫性疾病的患者;④患有血液性疾病的患者;⑤患有严重传染性疾病的患者;⑥近3个月使用过免疫抑制剂的患者。本研究经过本院伦理委员会的批准且所有研究对象及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集所有研究对象入院时的吸烟史、饮酒史、收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白A1(Apolipoprotein

A1, Apo A1)、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、肌酸酐、血尿素氮、Lp-PLA2水平。

1.2.2 HDL亚组分检测

抽取所有研究对象入院当天的静脉血分离血浆,HDL-C亚类采用Lipoprint系统(高分辨率聚丙烯酰胺凝胶电泳和数字化扫描仪技术,上海宝藤生物公司)检测血浆脂蛋白各组分,将血浆样品、校准品在样品缓冲液中以1:50稀释,加载到芯片上之前孵育5~15 min。在微流控装置中进行分离1 h。亚类通过专有算法自动计算HDL-2b和HDL-3水平。

1.2.3 采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法进行CETP TaqIB基因型检测

采用低渗透性缓冲液溶血法提取基因组DNA。PCR(2700型PCR基因扩增仪,美国ABI公司)采用引物:TaqIB PCR正向引物:CCAGGTATAGGGATTTGTGTTTG;TaqIB PCR反向引物:CAAATATACACCAACCTCCTAATCTT-TAC,扩增CETP TaqIB基因片段。PCR反应:300 mM Tris-HCl(上海捷瑞生物工程公司),75 mM 硫酸铵(上海捷瑞生物工程公司),12.5 mM 氯化镁(上海捷瑞生物工程公司),pH 10.0。PCR循环为:95℃变性5 min,62℃退火30 s,72℃延伸60 s,35个循环,72℃ 7 min,4℃ 10 min。扩增产物用TaqI酶酶切,然后进行2%琼脂糖(MBI公司)凝胶电泳,鉴定CETP TaqIB基因型。B2B2(纯合子)型:电泳图谱中只有535 bp一条条带;B1B1(纯合子)型:电泳图谱中出现361 bp和174 bp两条条带;B1B2(杂合子)型:电泳图谱中出现535 bp、361 bp和174 bp三条条带。见图1。

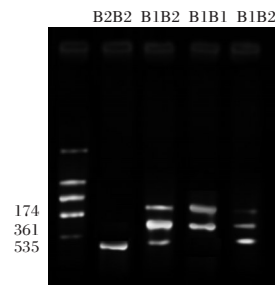


图1 电泳图谱

1.3 统计学分析

使用SPSS 22.0软件分析数据,对照组和ACS组两组计量资料经Shapiro-Wilk检验确认正态分布,Levene检验确认方差齐性后,采用独立样本 t 检验,平均数±标准差表示。计数资料比较用卡方检验, $[n(\%)]$ 表示。多组间比较行单因素方差分析,两两比较用SNK- q 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

与对照组相比,ACS组患者TG、LDL-C、Lp-PLA2水平显著升高,HDL-C水平显著降低,两组间比较有统计学意义

($P<0.05$)。对照组和 ACS 组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、SBP、DBP、TC、Apo A1、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、肌酸酐、血尿素氮水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	ACS 组 ($n=102$)	对照组 ($n=102$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	65/37	58/44	1.003	0.317
年龄(岁)	65.61±7.62	65.57±7.81	0.037	0.971
BMI(kg/m ²)	22.17±2.42	22.23±2.38	0.179	0.858
吸烟史(是/否)	22/80	18/84	0.498	0.481
饮酒史(是/否)	34/68	32/70	0.090	0.765
SBP(mmHg)	123.62±13.65	122.85±14.25	0.394	0.694
DBP(mmHg)	73.59±8.14	74.21±8.20	0.542	0.588
TG(mmol/L)	1.52±0.20	1.33±0.30	5.322	<0.001
TC(mmol/L)	4.12±0.63	3.98±0.42	1.867	0.063
HDL-C(mmol/L)	1.05±0.21	1.23±0.20	6.269	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.40±0.36	1.92±0.21	11.632	<0.001
Apo A1(g/L)	0.98±0.18	1.02±0.18	1.587	0.114
丙氨酸转氨酶(U/L)	22.14±2.65	21.96±2.62	0.488	0.626
碱性磷酸酶(IU/L)	65.25±7.91	64.68±6.87	0.549	0.583
肌酸酐(μ mol/L)	70.25±8.25	69.87±7.52	0.344	0.731
血尿素氮(mmol/L)	5.32±0.63	5.28±0.66	0.443	0.658
Lp-PLA2(ng/mL)	152.16±17.20	138.64±14.85	6.009	<0.001

2.2 两组 HDL-2b 和 HDL-3 水平比较

与对照组相比,ACS 组患者 HDL-2b 水平显著降低, HDL-3 水平显著升高,两组间比较有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 HDL-2b 和 HDL-3 水平占比比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HDL-2b(%)	HDL-3(%)
ACS 组	102	20.15±2.36	34.90±4.02
对照组	102	24.35±2.87	29.42±3.25
t 值		11.416	10.706
P 值		<0.001	<0.001

2.3 两组 CETP TaqIB 基因型分布以及等位基因分布

与对照组相比,ACS 组 B1B1 型分布概率显著升高,B1 等位基因分布概率显著升高,两组间比较有统计学意义($P<$

0.05)。见表 3。

2.4 ACS 组患者不同 CETP TaqIB 基因型 HDL-2b 和 HDL-3 水平以及血脂比较

与 B1B1 型相比,B1B2 型和 B2B2 型 HDL-C、HDL-2b 水平显著降低,与 B1B2 型相比,B2B2 型 HDL-C、HDL-2b 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 B1B1 型相比,B1B2 型和 B2B2 型 HDL-3 水平显著升高,与 B1B2 型相比,B2B2 型 HDL-3 水平显著升高($P<0.05$)。三组 TG、LDL-C、Lp-PLA2 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$) 见表 4。

3 讨论

ACS 是由冠状动脉粥样硬化斑块破裂引起的不完全或完全冠状动脉阻塞引起的,其临床表现包括不稳定心绞痛、急性心肌梗死和猝死^[1]。HDL 是 ACS 公认的重要影响因素^[2]。先前的研究已经证明 CETP 在脂质代谢中起着至关重要的作用,CETP 基因的表达决定了其功能,从而影响脂质代谢和 ACS 的发生发展^[8]。

Lp-PLA2 属于心血管炎症因子,在冠心病患者血清中水平升高,导致斑块的不稳定发生^[9]。血脂指标(TG、LDL-C、HDL-C)常受饮食习惯、环境、生活作息等因素影响,能反映体内脂质代谢情况。近年来研究显示^[10],TG、LDL-C 高水平、HDL-C 低水平与多种心血管疾病风险有关,促进动脉粥样硬化生发展。本次研究表明,与对照组相比,ACS 组患者 TG、LDL-C、Lp-PLA2 水平显著升高,HDL-C 水平显著降低。

HDL 和 HDL 亚类分布可能直接影响动脉粥样硬化过程,HDL 亚类分布的变化可能与动脉粥样硬化的发生率和患病率密切相关^[11]。大颗粒(如 HDL-2b)比例的增加具有抗动脉粥样硬化作用,相反,较小颗粒的比例增加,例如 HDL-3 和 pre-beta1-HDL,与心血管疾病呈正相关^[12]。当 HDL-2b 不存在时,胆固醇酯被转移到低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL),并导致动脉粥样硬化颗粒胆固醇酯的增

表 3 两组 CETP TaqIB 基因型分布以及等位基因分布 [n (%)]

组别	n	基因型分布			等位基因分布	
		B1B1	B1B2	B2B2	B1	B2
ACS 组	102	41(40.20)	46(45.10)	15(14.70)	64(62.75)	38(37.25)
对照组	102	22(21.57)	54(52.94)	26(25.49)	48(47.06)	54(52.94)
χ^2 值			9.321			5.068
P 值			0.009			0.024

表 4 ACS 组患者不同 CETP TaqIB 基因型 HDL-2b 和 HDL-3 水平以及血脂比较 ($\bar{x}\pm s$)

基因型	n	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Lp-PLA2(ng/mL)	HDL-2b(%)	HDL-3(%)
B1B1 型	41	1.47±0.20	1.13±0.21	2.37±0.36	148.60±17.21	21.90±2.35	32.36±4.02
B1B2 型	46	1.53±0.21	1.04±0.20 ^a	2.42±0.37	153.28±17.20	19.88±2.37 ^a	35.86±4.01 ^a
B2B2 型	15	1.60±0.20	0.84±0.21 ^{ab}	2.44±0.35	158.45±17.20	16.20±2.35 ^{ab}	38.89±4.02 ^{ab}
F 值		2.408	10.979	0.297	1.978	32.608	16.922
P 值		0.095	<0.001	0.743	0.144	<0.001	<0.001

注:与 B1B1 型相比,^a $P<0.05$;与 B1B2 型相比,^b $P<0.05$ 。

加^[13]。此外,尿毒症相关炎症导致HDL氧化和HDL亚组分异常,且慢性肾脏病患者易发生动脉粥样硬化^[14]。众所周知,HDL-2b含量的降低与冠心病的风险呈正相关^[14]。本次研究表明,与对照组相比,ACS组患者HDL-2b水平显著降低,HDL-3水平显著升高,与前人研究结果基本一致^[12],提示HDL在ACS中发挥保护作用亚组分是HDL-2b,HDL-3可能是促进ACS的有害亚组分,HDL-3高表达能够提高ACS的发生风险。

CETP活性的降低影响高密度脂蛋白大颗粒和新生的小而致密的高密度脂蛋白颗粒的积累,造成从外周细胞摄取胆固醇的能力降低,从而影响胆固醇的反向转运,导致动脉粥样硬化^[15]。CETP基因的表达在脂质转运和脂蛋白组成中起着决定性的作用,迄今为止,已发现了由CETP基因的遗传多态性和突变导致的10多种新的基因型,根据等位基因差异,TaqIB多态性可分为3个基因型:B1B1、B1B2和B2B2,分别对应于突变体纯合子、杂合子和缺陷纯合子^[16]。等位基因B1与血浆CETP水平和活性的密切相关^[17]。B1B2基因型ACS患者的HDL-C水平显著低于B1B1基因型患者^[16]。本次研究表明,与对照组相比,ACS组B1B1型分布概率显著升高,B1等位基因分布概率显著升高,与前人研究结果一致^[18]。与B1B1型相比,B1B2型和B2B2型HDL-C、HDL-2b水平显著降低,HDL-3水平显著升高;与B1B2型相比,B2B2型HDL-C、HDL-2b水平显著降低,HDL-3水平显著升高,表明HDL亚组分分布水平能够反映CETP TaqIB基因型分布状况,对内环境脂质稳态的检测有重要的价值。

综上所述,ACS患者HDL-2b水平降低,HDL-3水平增加,CETP TaqIB基因的鉴定能够反映内环境脂质状况,对ACS早期筛查有重要的作用。

参考文献

- [1] 尹萍,范例,胡靖超,等. 冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者的临床及冠脉病变特点分析[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(4):293-297.
- [2] 高扬,王贇霞,张优,等. ≤45岁急性冠脉综合征患者中超高危冠状动脉粥样硬化性心脏病人群降脂治疗后血脂达标率及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(27):3383-3387+3410.
- [3] 杨玉环,王军,缪瑾瑾,等. 健康体检人群血清尿酸与颈动脉粥样硬化斑块,10年心血管疾病风险的关系:随访研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 4(12):49-53.
- [4] 赵修振,武德梅,方军. 老年冠心病合并2型糖尿病病人血清脂蛋白残粒胆固醇,HDL颗粒及ApoCⅢ与冠状动脉病变的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(2):298-301.
- [5] 崔馨月,王群,宋因,等. 基于“脾失健运-膏脂传输障碍”探讨HDL蛋白修饰影响动脉粥样硬化发生发展的理论研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(9):1492-1495.
- [6] 朱小玲,孟焕新,李文静,等. 细胞色素B-245α链及胆固醇酯转运蛋白基因多态性与广泛型侵袭性牙周炎易感性的关系[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 54(1):18-22.
- [7] 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]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4):253-262.
- [8] 王华,何雄. 护心通络方通过干预CETP介导脂质代谢抗兔动脉粥样硬化的实验研究[J]. 天津医药, 2022, 50(8):827-831.
- [9] 王平平,张鑫,逢国娟. PAPP-A, Lp-PLA2, FGF23在冠心病患者中的表达与诱发的危险因素分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(5):619-621.
- [10] 熊静,赵丹雪,冯晓敏,等. 血清ApoB/ApoA1比值,TG/HDL-C比值,LDH及ALP水平与冠心病患者冠状动脉病变严重程度的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(19):3660-3664.
- [11] 崔馨月,王群,宋因,等. 基于“脾失健运-膏脂传输障碍”探讨HDL蛋白修饰影响动脉粥样硬化发生发展的理论研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(9):1492-1495.
- [12] 巨名飞,刘超,刘佳梅,等. 急性冠状动脉综合征患者残余胆固醇水平与冠状动脉狭窄严重程度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(1):71-75.
- [13] Lee WC, Chen JB, Moi SH, et al. Association of proportion of the HDL-cholesterol subclasses HDL-2b and HDL-3 and macrovascular events among patients undergoing hemodialysis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1871-1886.
- [14] Rani A, Marsche G. A Current Update on the Role of HDL-Based Nanomedicine in Targeting Macrophages in Cardiovascular Disease[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(5):1504-1512.
- [15] 王青,柏世玉. 超敏C反应蛋白和中性粒细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值在2型糖尿病发生急性心肌梗死中的价值分析[J]. 微循环学杂志, 2024, 34(1):78-81.
- [16] Teigen M, Laerdahl JK, Leren TP, et al. Variants in the CETP gene affect levels of HDL cholesterol by reducing the amount, and not the specific lipid transfer activity, of secreted CETP[J]. PLoS One, 2023, 18(12):294764-294775.
- [17] Guo SX, Yao MH, Ding YS, et al. Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein TaqIB Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations: A Meta-Analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 13(9):882-893.
- [18] 曹程,王庆凯,杨宝刚,等. 急性冠脉综合征患者血清胆固醇酯转运蛋白水平与CETPTaqIB基因多态性的关系研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(2):321-326.

PAR、FAR及SIRI与糖尿病足溃疡患者病情严重程度和预后的关系

李文鹏* 肖涌 张海强

[摘要] **目的** 探讨降钙素原与白蛋白比值(PAR)、纤维蛋白原与白蛋白比值(FAR)及全身炎症反应指数(SIRI)与糖尿病足溃疡(DFU)患者的病情严重程度及预后关系。**方法** 选取雅安市人民医院内分泌科于2022年1月至2024年6月收治的162例DFU患者,入院时根据Wagner分级,分为Wagner 1级组($n=56$)、Wagner 2级组($n=55$)和Wagner 3级组($n=51$),比较各组患者PAR、FAR及SIRI水平并进行相关性分析。患者根据随访结果分为预后良好组($n=106$)和预后不良组($n=56$),比较两组患者一般资料及三项指标水平,并进行多因素分析预后的独立影响因素,运用ROC曲线分析各指标预测疾病预后的价值。**结果** Wagner 3级组PAR、FAR及SIRI水平均高于Wagner 1、2级组,差异有统计学意义(P 均 <0.05),且Wagner 2级组高于Wagner 1级组,差异有统计学意义(P 均 <0.05);各水平与病情严重程度呈正相关(P 均 <0.05);预后不良组的溃疡面积 ≥ 3 cm²占比、PAR、FAR及SIRI均高于预后良好组,差异有统计学意义(P 均 <0.05),两组年龄、性别、糖尿病及足溃疡病程等差异无统计学意义(P 均 >0.05);多因素分析显示,溃疡面积、PAR、FAR及SIRI均是影响DFU患者预后不良的独立影响因素(P 均 <0.05)。ROC曲线显示,相较于单独检测,三项指标联合预测DFU患者预后情况的价值更高($AUC=0.965$, P 均 <0.05)。**结论** PAR、FAR及SIRI水平与患者溃疡程度及预后情况相关,联合三项指标可提高对DFU患者不良预后的预测价值。

[关键词] 降钙素原与白蛋白比值;纤维蛋白原与白蛋白比值;全身炎症反应指数;糖尿病足溃疡;预后

The relationship between PAR, FAR and SIRI and the severity and prognosis of foot ulcer in patients with diabetes

LI Wenpeng*, XIAO Yong, ZHANG Haiqiang

(Department of Endocrinology, Ya'an People's Hospital, Ya'an, Sichuan, China, 625000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between procalcitonin to albumin ratio (PAR), fibrinogen to albumin ratio (FAR), systemic inflammatory response index (SIRI) and the severity and prognosis of patients with diabetes foot ulcer (DFU). **Methods** 162 DFU patients who received treatment in the Endocrinology Department of Ya'an People's Hospital from January 2022 to June 2024 were selected. At admission, the patients were divided into Wagner grade 1 group ($n=56$), Wagner grade 2 group ($n=55$), and Wagner grade 3 group ($n=51$) according to Wagner grading. The levels of PAR, FAR and SIRI among the groups were compared and the correlation analysis was carried out. Patients were divided into a good prognosis group ($n=106$) and a poor prognosis group ($n=56$) based on follow-up results. General information and three indicators of the two groups were compared, and multiple factor analysis was conducted to identify the independent influencing factors of prognosis. The value of each index in predicting the prognosis of the disease was analyzed by ROC curve. **Results** The levels of PAR, FAR, and SIRI in the Wagner grade 3 group were higher than those in Wagner grade 1 and 2 groups, and the differences were statistically significant (P 均 <0.05). and the Wagner grade 2 group was higher than the Wagner grade 1 group, and the differences were statistically significant (P 均 <0.05); each level was positively correlated with the severity of the disease (P 均 <0.05). The proportion

基金项目:四川省雅安市重点科技计划项目(S1230306)

作者单位:雅安市人民医院内分泌科,四川,雅安 625000

*通信作者:李文鹏, E-mail: benteg520@163.com

of ulcer area $\geq 3 \text{ cm}^2$, PAR, FAR and SIRI in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in age, gender, diabetes and foot ulcer course between the two groups ($P > 0.05$); Multivariate analysis showed that ulcer area, PAR, FAR, and SIRI were all independent influencing factors for poor prognosis in DFU patients ($P < 0.05$). ROC curve shows that compared to individual detection, the combined prediction of the three indicators has a higher value in predicting the prognosis of DFU patients ($\text{AUC} = 0.965$, $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of PAR, FAR, and SIRI are correlated with the degree of ulcer and prognosis in patients. Combining these three indicators can improve the predictive value of adverse prognosis in DFU patients.

[KEY WORDS] Procalcitonin to albumin ratio; Fibrinogen to albumin ratio; Systemic inflammatory response index; Diabetes foot ulcer; Prognosis

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病患者的一种常见且严重的并发症,约有25%的糖尿病患者在其病程中可能面临DFU的发病风险,该疾病具有较高的复发率,截肢发生率以及死亡率,严重降低患者生活质量,并威胁其生命健康^[1]。因此,寻找灵敏且可靠的指标对于评估患者病情严重程度和预后改善意义重大。炎症反应是DFU创面持续恶化的重要促进因素^[2]。降钙素原(procalcitonin, PCT)与白蛋白(albumin, ALB)比值(procalcitonin to albumin ratio, PAR)是结合机体炎症与营养状况的一个新指标,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)可用于评估患者凝血功能及炎症状态^[3]。而全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI)是由单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等相结合而成的指标,可更全面的评估全身炎症情况以及免疫功能^[4]。炎症指标与ALB的结合以及全身炎症反应指数,在评估心血管疾病、尿路感染、癌症等多种疾病的严重程度及预后方面具有重要意义^[5]。本文对PAR、FAR及SIRI与DFU患者的病情严重程度及预后之间的关系进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取雅安市人民医院内分泌科于2022年1月至2024年6月收治的162例DFU患者,入院时根据Wagner分级^[6],分为Wagner 1级组(表现为表层溃疡, $n=56$)、Wagner 2级组(表现为溃疡较深, $n=55$)和Wagner 3级组(表现为深部溃疡, $n=51$)。其中,Wagner 1级组男性29例,女性27例,年龄(56.59 ± 7.64)岁;Wagner 2级组男性29例,女性26例,年龄(56.98 ± 7.79)岁;Wagner 3级组男性27例,女性24例,年龄(57.04 ± 8.12)岁,各组患者一般资料对比,无统计学差异($P > 0.05$)。

纳入标准:①符合糖尿病足的诊断标准^[7];②Wagner分级为1~3级;③临床资料完整;④患者知情并签署知情同意书。排除标准:①精神障碍者;②肝肾功能不全者;③滥用抗生素者;④合并其他感染疾病或恶性肿瘤疾病者。本研究经雅安市人民医院伦理委员会批准,伦理批号:YA2022-C。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集各组患者年龄、性别、溃疡面积、糖尿病病程及足溃疡病程等一般资料和实验室指标。其中,溃疡面积以 3 cm^2 为界限^[8]。

1.2.2 检测方法

采集患者诊断次日清晨的空腹肘静脉血7 mL,其中5 mL,采用3 500 r/min离心处理10 min(半径12 cm),运用全自动免疫分析系统(瑞士ROCHE公司,CobasE411),通过电化学发光法对患者血清中PCT(试剂盒由广州万孚生物技术股份有限公司提供)水平进行检测;应用全自动血凝分析仪(日本Sysmex公司,CS-5100型),通过凝固法对FIB进行检测;使用全自动生化分析仪(瑞士ROCHE公司,Cobas 6000),通过溴甲酚绿法对ALB水平进行检测,FIB与ALB检测所用试剂为仪器配套试剂。计算降钙素原与白蛋白比值(PAR)、纤维蛋白原与白蛋白比值(FAR)。另外2 mL,使用全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞医疗国际有限公司,BC-5390 CRP)对患者外周血中性粒细胞计数(neutrophils, N)、淋巴细胞计数(lymphocytes, L)和单核细胞计数(monocytes, M)进行检测,计算SIRI($\text{SIRI} = \text{N} \times \text{M} / \text{L}$),其中,各细胞计数的单位为 $\times 10^9 / \text{L}$ 。所有检测均遵循说明书操作。

1.2.3 随访及分组

于患者入院后进行6个月的随访,观察并记录患者溃疡情况,预后良好表现为局部受损组织修复,渗出液分泌减少,溃疡面愈合(有结痂或脱落),窦道变浅;预后不良表现为溃疡面未愈合,截肢或趾甚至死亡。根据随访结果,将患者分为预后良好组($n=106$)和预后不良组($n=56$)。

1.3 统计学方法

数据处理采用软件(SPSS 21.0),计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间使用单因素方差分析对比,进一步两两比较使用SNK- q 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。Spearman相关性分析PAR、FAR及SIRI与病情严重程度的关系。多因素logistics回归分析DFU患者预后的独立影响因素;绘制ROC曲线,通过曲线下面积(AUC),分析PAR、FAR及SIRI水平单独或联合检测与DFU患者预后的关系。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度DFU患者的PAR、FAR及SIRI水平比较

Wagner 3级组PAR、FAR及SIRI水平均高于Wagner 1、2级组,差异有统计学意义($P<0.05$),且Wagner 2级组高于Wagner 1级组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同程度DFU患者的PAR、FAR及SIRI水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PAR	FAR	SIRI
Wagner 1级组	56	0.03±0.01	0.16±0.05	1.26±0.56
Wagner 2级组	55	0.08±0.05 ^a	0.20±0.07 ^a	1.65±0.93 ^a
Wagner 3级组	51	0.11±0.07 ^{ab}	0.24±0.11 ^{ab}	2.72±1.25 ^{ab}
F值		36.284	13.495	33.738
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Wagner 1级组对比,^a $P<0.05$;与Wagner 2级组对比,^b $P<0.05$ 。

2.2 PAR、FAR及SIRI水平与DFU患者病情严重程度的关系

Spearman相关性分析结果显示,PAR、FAR及SIRI水平与病情严重程度呈正相关($r=0.587、0.569、0.697, P<0.001$)。

2.3 不同预后情况的DFU患者一般资料及实验指标比较

预后不良组的溃疡面积 $\geq 3\text{ cm}^2$ 占比、PAR、FAR及SIRI均高于预后良好组, ($P<0.05$);两组年龄、性别、糖尿病及足溃疡病程等差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 不同预后的DFU患者一般资料、PAR、FAR及SIRI水平比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

指标	n	预后不良组(n=56)	预后良好组(n=106)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)		56.72±7.49	56.94±8.10	0.169	0.866
性别				3.453	0.063
男	85	35(62.50)	50(47.17)		
女	77	21(37.50)	56(52.83)		
溃疡面积				6.445	0.011
<3 cm ²	59	13(23.21)	46(43.40)		
$\geq 3\text{ cm}^2$	103	43(76.79)	60(56.60)		
糖尿病病程(年)		13.32±2.76	13.14±2.68	0.402	0.688
足溃疡病程(年)		8.74±2.21	8.59±2.16	0.417	0.677
PAR		0.13±0.08	0.04±0.02	10.979	<0.001
FAR		0.29±0.15	0.15±0.06	8.434	<0.001
SIRI		3.01±1.63	1.24±0.98	8.624	<0.001

表3 DFU患者预后的多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E.值	Wald值	OR值	95% CI	P值
溃疡面积	<3 cm ² =0; $\geq 3\text{ cm}^2$ =1	0.623	0.258	5.831	1.865	1.124~3.092	0.016
PAR	原值输入	0.491	0.102	23.172	1.634	1.338~1.996	<0.001
FAR	原值输入	0.569	0.149	14.583	1.766	1.319~2.366	<0.001
SIRI	原值输入	1.039	0.327	10.096	2.826	1.489~5.365	0.001

表4 PAR、FAR及SIRI联合预测DFU患者预后的ROC特征

因素	截点值	AUC	敏感性	特异性	95% CI	P值
PAR	0.075	0.888	0.934	0.825	0.822~0.953	<0.001
FAR	0.216	0.810	0.877	0.577	0.734~0.886	<0.001
SIRI	2.525	0.758	0.792	0.742	0.676~0.841	<0.001
三者联合		0.965	0.981	0.902	0.935~0.995	<0.001

2.4 DFU患者预后的多因素分析

以DFU患者预后情况(预后良好=0,预后不良=1)作为因变量,将溃疡面积、PAR、FAR及SIRI水平作为自变量纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,溃疡面积、PAR、FAR及SIRI均是DFU患者预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.5 PAR、FAR及SIRI联合预测DFU患者预后的ROC特征

ROC曲线结果显示,PAR、FAR及SIRI单独指标预测DFU患者预后的曲线下面积分别为0.888、0.810、0.758;相较于单独检测,三项指标联合预测DFU患者预后情况的价值更高($AUC=0.965, P<0.05$)。见表4、图1。

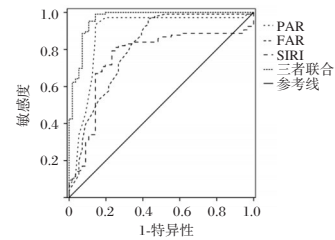


图1 ROC曲线

3 讨论

DFU是糖尿病患者因持续高血糖导致的下肢神经或血管病变所引发的严重并发症,主要表现为足部感染、溃疡,若不及时治疗,可能会出现全足坏死,是导致糖尿病患者需进

行高位截肢的主要原因,具有较高的复发率和死亡率^[9]。因此,寻找有效评估患者病情严重程度以及预后情况的方法,对指导患者的临床治疗,降低患者发病率及死亡率具有重大意义。

本研究结果显示,Wagner 3级组患者的PAR、FAR及SIRI水平显著高于其他两组,且各指标水平与疾病严重程度呈正相关。提示这三个指标水平在评估DFU患者病情严重程度方面具有重大意义,可协助临床评估DFU患者疾病进展情况。可能原因为,PCT是特异性细菌感染标志物以及炎症因子,其在机体存在细菌感染时其水平升高。可用于评估细菌感染诱发的DFU疾病严重程度^[10]。FIB是反映机体凝血功能及炎症反应的一种急性时相蛋白,可刺激促炎细胞因子的大量产生,在机体炎症反应中发挥重要作用^[11]。ALB是反映患者的营养以及全身炎症情况的指标,与疾病严重程度及死亡率相关,ALB水平降低可表明DFU患者营养状态较差,机体出现炎症反应^[12]。而PAR由PCT和ALB组合而成,可以综合评估患者免疫功能、炎症反应情况以及营养状况,PAR水平升高与PCT水平升高及ALB水平降低密切相关。表明DFU患者存在细菌感染以及营养状态较差,机体免疫力下降,进而引起感染性损伤,产生系统性后果,导致患者感染病情严重。FAR是由FIB和ALB组合而成,可以综合评估患者凝血功能、炎症反应情况以及营养状况,FAR水平升高与FIB水平升高以及ALB水平降低密切相关。提示DFU患者可能存在局部血栓形成引发的下肢血管血淤滞状态,同时,患者营养状态较差,体内存在炎症免疫损伤,导致患者病情严重^[13]。中性粒细胞可通过释放炎症介质,对机体内皮细胞造成损伤,其功能缺陷与糖尿病患者溃疡及感染有关,淋巴细胞在高糖环境以及炎症的影响下可表现出数量减少和功能抑制的特征^[14]。有研究表明^[15],中性粒细胞与淋巴细胞比值可作为评估未感染的糖尿病患者急性全身炎症潜在严重程度的一个指标。单核细胞可作为抗原呈递细胞激活T细胞,并产生细胞因子,对T细胞的分化造成影响,并且在抗原刺激后,其亚型中间单核细胞会释放多种炎症因子,促进炎症反应的发生^[16]。SIRI是由淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞组合而成的新指标,可用于评估免疫功能以及全身炎症情况,其水平升高与患者体内中性粒细胞与单核细胞数量增多,以及淋巴细胞数量减少有关。提示DFU患者免疫功能下降,出现较为严重的急性全身炎症,患者病情较为严重。

本研究结果显示,DFU预后不良患者的溃疡面积 $\geq 3\text{ cm}^2$ 占比、PAR、FAR及SIRI均高于预后良好组。进一步多因素分析,结果显示,溃疡面积、PAR、FAR及SIRI均是影响DFU患者预后不良的独立影响因素。ROC曲线分析结果显示,相较于各单项指标单独检测,三项指标联合预测DFU患者预后情况具有更高的价值。表明这三项指标联合检测能够更有效且准确预测患者的预后情况,可作为DFU患者治疗决策支持工具,有助于及时且有效的调整治疗方案,改善患者预后。

综上所述,PAR、FAR及SIRI水平与患者溃疡严重程度及预后情况相关,三项指标联合检测可显著提高对不良预后的预测效能。

参考文献

- [1] Hussein E, Theodore H, Sharan S, et al. Evaluating the prognostic performance of bedside tests used for peripheral arterial disease diagnosis in the prediction of diabetic foot ulcer healing [J]. *BMJ Open Diab Res Care*, 2023, 11(2):e003110.
- [2] Chen L, Li Y, Zhang X, et al. A one-two punch of inflammation and oxidative stress promotes revascularization for diabetic foot ulcers [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 31:101548.
- [3] Fuxing L, Zhiqiang Y, Junqi Z, et al. Early Lactate/Albumin and Procalcitonin/Albumin Ratios as Predictors of 28-Day Mortality in ICU-Admitted Sepsis Patients: A Retrospective Cohort Study.[J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29:e940654.
- [4] 李鹏飞,路鑫,周雨倩,等.系统免疫炎症指数、全身炎症综合指数及系统炎症反应指数对重症创伤后下肢深静脉血栓的预测价值(英文)[J]. *Chin Med Sci J*, 2024, 39(4):241-249.
- [5] Hee JY, Sung WC, Su YL, et al. Comparison of Prognostic Performance between Procalcitonin and Procalcitonin-to-Albumin Ratio in Post Cardiac Arrest Syndrome.[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(14):4568.
- [6] Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment[J]. *Foot Ankle*, 1981, 2(2):64-122.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南. *中华医学杂志*, 2017, 97(4):251-258.
- [8] 王冰雪,林婷,吴静,等.糖尿病足溃疡患者住院时间延长风险预测模型构建及验证[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(4):972-979.
- [9] 白立炜,王艾蒙,杨平,等.2型糖尿病患者糖尿病足发病风险筛查结果研究[J]. *华南预防医学*, 2024, 50(3):267-269+273.
- [10] J O, S N A, Naa C, et al. Serum Procalcitonin (PCT) - Is there a Role as an Early Biomarker in Infected Diabetic Foot Ulcer (IDFU) Patients?[J]. *Malays orthop J*, 2023, 17(2):62-69.
- [11] Feng LL, Lu K, Li C, et al. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and bone metabolism markers (β -CTX and PINP) in Chinese individuals with osteoporotic fracture: a cross-sectional investigation [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1):45-45.
- [12] 刘薇,李雨桐,钱婧,等. DCSI、C反应蛋白/白蛋白对糖尿病足溃疡患者全因死亡的影响和预测价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(12):2183-2189.
- [13] 秦玲,郝志华,於丽红,等.银离子敷料治疗糖尿病足感染的效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5):721-724.
- [14] 丁胜兰,邓书华,程庆丰,等.血小板/淋巴细胞比值及中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病足感染患者骨髓炎及截肢的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(7):510-516.
- [15] Scutca CA, Jugănar I, Nicoară MD, et al. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) as a Predictive Marker for Adverse Outcomes in Children with New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(9):2582.
- [16] 施晓晓,缪愿成,张燕,等.全身炎症反应指数与初诊IV期肺癌患者营养不良风险的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(11):2152-2155+2160.

一种高灵敏度、高特异性的猴痘病毒 TaqMan 实时 PCR 检测方法开发与临床验证

杨勇¹ 杨柳青² 薛哲强¹ 黄俊驹¹ 彭海龙¹ 谭瑾琳¹ 吴玉莹¹ 张嘉¹ 何利榕¹
王福祥^{2*} 谢龙^{1*}

[摘要] **目的** 开发并验证一种以猴痘病毒(MPXV)F3L为靶点的实时荧光 PCR 检测方法,助力 MPXV 的快速、准确诊断。**方法** 基于 MPXV F3L 基因序列设计特异性引物和 TaqMan 探针,构建重组质粒作为标准品。系统性评估其最低检测限(LOD)、精密度和特异性,并通过临床样本验证临床诊断效能,并与病毒培养法对比。**结果** MPXV PCR 检测方法的 LDO 为 200 copies/mL(95%CI: 152~274 copies/mL)。批内和批间变异系数均小于 5%,对 30 种相关病原体无交叉反应。临床验证(358 例疑似患者,462 份样本)显示,皮疹拭子和咽拭子样本灵敏度分别为 98.89%(95%CI: 97.36~100.00)和 86.44%(95%CI: 77.71~95.18),特异性均为 100%(95%CI: 100.00~100.00),受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)(0.99 和 0.93)均显著高于病毒培养法(0.69, DeLong test's $P < 0.05$)。**结论** 本 MPXV PCR 检测方法高灵敏、高特异,具有显著临床应用潜力,为猴痘(Mpox)诊断提供了可靠分子工具。

[关键词] 猴痘病毒; 实时荧光 PCR; F3L 基因; 临床验证

Development and clinical evaluation of a highly sensitive and specific TaqMan real-time PCR assay for monkeypox virus detection

YANG Yong¹, YANG Liuqing², XUE Zheqiang¹, HUANG Junju¹, PENG Hailong¹, TAN Jinlin¹,
WU Yuying¹, ZHANG Jia¹, HE Lirong¹, WANG Fuxiang^{2*}, XIE Long^{1*}

(1. DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510665; 2. Infectious critical care medicine department, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518112)

[ABSTRACT] **Objective** To develop and validate a real-time fluorescent PCR assay targeting the F3L gene of monkeypox virus (MPXV) for rapid and accurate diagnosis of MPXV infection. **Methods** Specific primers and TaqMan probes were designed based on the MPXV F3L gene sequence, with a recombinant plasmid constructed as a standard. The assay's limit of detection (LOD), precision, and specificity were systematically evaluated, and its clinical diagnostic performance was validated using clinical samples and compared with viral culture. **Results** The MPXV PCR assay achieved an LOD of 200 copies/mL (95% CI: 152–274 copies/mL), with intra- and inter-batch coefficients of variation below 5%. No cross-reactivity was observed with 30 related pathogens. Clinical validation (358 suspected patients, 462 samples) revealed sensitivities of 98.89% (95% CI: 97.36–100.00) for rash swabs and 86.44% (95% CI: 77.71–95.18) for throat swabs, with specificities of 100% (95% CI: 100.00–100.00) for both. The areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves (0.99 and 0.93) significantly exceeded that of viral culture (0.69, DeLong test $P < 0.05$). **Conclusion** This MPXV PCR assay demonstrates high sensitivity and specificity, offering substantial clinical utility and providing a reliable molecular tool for Mpox diagnosis.

[KEY WORDS] Monkeypox virus; Real-time PCR; F3L gene; Clinical validation

猴痘(Monkeypox, Mpox)是由猴痘病毒(Monkeypox virus, MPXV)引发的传染病。中国自2022年报告首例输入病例以来^[1],截止2025年2月累计确诊2 849例^[2]。国内MPXV主要属IIB分支,包括B.1.1到B.1.20和C.1.1等多个

亚分支^[3-4]。显示出显著的基因组多样性,对检测方法的普适性及准确性构成了严峻挑战。

MPXV感染的快速、准确诊断对疫情控制至关重要。实时荧光 PCR(Real-time PCR, qPCR)因其高灵敏度、快速性和

基金项目:深圳市医学研究专项资金资助项目(C2401021)

作者单位:1. 广州达安基因股份有限公司,广东,广州 510665

2. 深圳市第三人民医院感染重症医学科,广东,深圳 518112

*通信作者:王福祥, E-mail:wangfuxiang999@163.com; 谢龙, E-mail:long.xie768@outlook.com

操作便捷性,成为MPXV检测的首选方法^[5]。MPXV的F3L基因序列高度保守,不易突变^[6],且位于单拷贝区域,避免了多拷贝区域的重组风险^[7],成为理想的检测靶点。

本研究开发了一种基于TaqMan探针的MPXV qPCR检测方法(MPXV PCR assay),特异性靶向F3L基因,旨在提供一种可靠工具,应对当前及未来Mpox疫情的快速精准诊断需求。

1 材料与方法

1.1 研究队列和样本采集

本研究纳入2023年6月至10月期间在广州和深圳的合作医院收治疑似及确诊Mpox患者,以验证MPXV PCR assay的临床性能。依据《猴痘诊疗指南(2022年版)》^[8],Mpox疑似病例定义为:不明原因急性皮疹(面部、四肢和生殖器等部位),伴发热(>37.3℃)或淋巴结肿大,且发病前21天内满足以下任一流行病史:①有境外Mpox流行区旅居史;②与Mpox病例密切接触;③接触MPXV感染动物的血液、体液或分泌物。确诊病例需MPXV核酸检测阳性或培养分离出MPXV。纳入标准:①符合上述临床表现;②Mpox疑似或确诊病例。排除标准:①样本质量差;②基础信息不全;③其他不符合条件者。采集皮疹和口咽拭子样本,保存于病毒保存液中。检测结果以临床诊断为判断标准,并与病毒培养法比较。本研究获伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 核酸提取

核酸提取使用广州达安基因股份有限公司的核酸提取试剂盒(磁珠法),按说明书操作。

1.3 病毒培养

非洲绿猴肾细胞以 2.0×10^5 个/孔接种于12孔板中,每孔加入150 μ L含MPXV阳性样本的病毒保存液和300 μ L含10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素溶液的高糖杜尔贝科改良伊格尔培养基,混合均匀后置于5%二氧化碳和37℃的细胞培养箱中孵育。孵育1小时后,每孔加入850 μ L含2%胎牛血清的高糖杜尔贝科改良伊格尔培养基。显微镜下观察细胞是否出现细胞病变效应,至感染后6天所有细胞均出现脱落迹象时,收集上清液用于病毒滴度测定及基因组检测。

1.4 MPXV PCR assay引物和探针设计

从NCBI GenBank获取截至2023年5月1日的MPXV全基因组(GenBank号:OP440549.1)及相关正痘病毒序列。利用NCBI blast工具进行多序列比对,分析F3L基因的保守性。基于高度保守区域,使用Primer Premier 5软件设计候选引物和TaqMan探针,参数为:目标Tm值约为60℃(引物)和68~70℃(探针),GC含量40%~60%,避免引物二聚体以及与人类基因组序列的交叉同源性。最终序列如下:MPXV-F: 5'-TCCTCTCTCATTGATTTTCGCGG-3'; MPXV-R: 5'-GTATGATCTTCAACGTAAGTACTATGG-3'; MPXV-P: 5'-FAM-GAATCTGTAGGCCGTGTATCAG-CATCC-3' Eclipse(FAM为荧光基团,Eclipse为猝灭基团)。

内参基因RNase P序列:RNP-F: 5'-AGATTTGGACCT-GCGAG-3'; RNP-R: 5'-GAGCGGCTGTCTCCACAA-3';

RNP-P: 5'-VIC-TTCTGACCTGAAGGCTCTGCG-3'-BHQ-1(VIC为荧光基团,BHQ-1为猝灭基团)。引物和探针由广州达安基因股份有限公司合成。

1.5 MPXV PCR assay反应体系

反应体系(30 μ L)含:50 mM Tris-HCl(pH8.8)、8 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、3 mM MgCl_2 、50 mM KCl、0.5% Tween-20、10 pM上游引物、10 pM下游引物、5 pM探针、300 μ M dNTPs、0.1 U热启动Taq抗体酶、0.1 U Taq抗体酶、0.01 U UDG酶。1.5 μ L RNA酶稳定剂、10 μ L DNA模板,余量为ddH₂O。所有试剂均由广州达安基因股份有限公司提供。反应在ABI 7500运行,扩增反应程序为:50℃ 2 min(激活UDG);95℃ 5 min(预变性),45个循环(95℃变性5 s→60℃退火延伸35 s(收集荧光))。结果判读:若FAM通道无扩增曲线,且VIC通道有扩增曲线,Ct值 ≤ 36 ,则判为MPXV阴性;若FAM通道有扩增曲线且Ct值 ≤ 40 ,VIC通道有或无扩增曲线,则判为MPXV阳性。

1.6 最低检测限(Limit of detection, LOD)和精密度验证

通过同源重组将F3L全长序列插入经EcoRI和HindIII酶切的pUC118载体,构建质粒,经Sanger测序验证和数字PCR定量。以10倍浓度梯度(2×10^7 copies/mL~ 2×10^2 copies/mL)稀释质粒,每个浓度设3个复孔,使用MPXV PCR assay反应的Ct值绘制标准曲线。

LOD测定使用10倍浓度梯度(1×10^5 copies/mL~ 1×10^2 copies/mL),三个不同批次MPXV PCR assay试剂,每个浓度重复20次。Ct值 ≤ 40 且检出率 $\geq 95\%$ 定义为LOD。

精密度验证以 1×10^3 copies/mL和 5×10^2 copies/mL两种浓度的质粒为模板,每个浓度20个复孔,进行三次独立重复实验,计算Ct值的变异系数(Coefficient of variation, CV)。

1.7 交叉特异性

选择天花假病毒、痘苗病毒、牛痘病毒、鼠痘病毒、传染性软疣病毒、特纳河痘假病毒、亚巴猴假病毒、水痘-带状疱疹病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒I型和II型、人类疱疹病毒6/7/8型、麻疹病毒、肠道病毒71型、梅毒螺旋体、登革病毒、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌、绿脓杆菌、白色念珠菌、丙酸杆菌、类白喉杆菌、人乳头瘤病毒、粪肠球菌、棒状杆菌、大肠杆菌、生殖支原体、沙眼衣原体和100 ng/ μ L人类DNA进行交叉特异性测试。每种病原体核酸浓度为 1×10^5 copies/mL,使用MPXV PCR assay检测,重复三次。

1.8 统计学方法

采用R软件4.3.1进行绘图和数据分析。采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估MPXV PCR assay的诊断性能,DeLong检验比较ROC曲线间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPXV PCR assay分析性能实验室验证

标准曲线分析显示,Ct值与MPXV F3L质粒浓度的对数呈高度线性关系(相关系数 $R^2=0.99$),斜率为-3.05,扩增效率为112.7%。见图1A。10倍系列稀释(1×10^5 ~ 1×10^2 copies/

mL)及候选检测限浓度(5×10²、2×10³和1×10⁴copies/mL)测试表明,200 copies/mL(95%CI: 152~274 copies/mL)时检出率达100%(20/20),Ct值的CV<5%。确认为LOD。见图1B~D。精密度验证中,批内检测1×10⁴ copies/mL的Ct值CV为0.77%,5×10² copies/mL为1.54%;批间检测三个批次的Ct值CV分别为0.10%和0.51%。见表1。交叉特异性测试针对30种常见病原体,未观察到任何交叉反应,未见FAM通道扩增信号见图2。

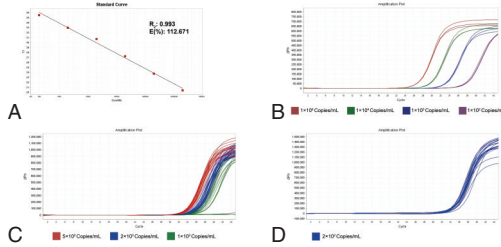


图1 MPXV PCR assay LOD 荧光曲线图

表1 MPXV PCR assay 精密度验证结果 Ct 表

样本浓度 (copies/ mL)	批内数据			批间数据					
	Ct 均值	SD	CV (%)	三批次 Ct 均值			Mean	SD	CV (%)
1×10 ⁴	29.38	0.23	0.77	29.38	29.36	29.32	29.35	0.03	0.10
5×10 ²	33.48	0.52	1.54	33.48	33.31	33.65	33.48	0.17	0.51

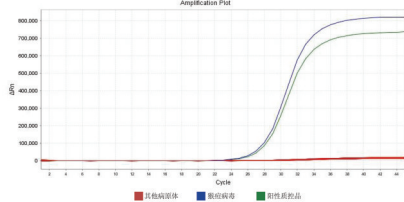


图2 交叉特异性验证荧光曲线图

2.2 MPXV PCR assay 临床性能验证

临床性能验证纳入358例研究对象,共462份样本(皮疹拭子323份,口咽拭子139份)。在临床诊断结果中,Mpox阳性共210例(58.66%),中位年龄30岁,且均为男性。Mpox阴性共148例(41.34%),中位年龄34岁,男性76例(51.35%),女性72例(48.65%)。239份样本为Mpox阳性(51.73%),223份样本为Mpox阴性(48.27%)。皮疹样本:灵敏度98.89%

(95%CI: 97.36~100.00),特异性100%(95%CI: 100.00~100.00),AUC=0.99(95%CI: 0.99~1.00)。咽拭子样本:灵敏度86.44%(95%CI: 77.71~95.18),特异性100%(95%CI: 100.00~100.00),AUC=0.93(95%CI: 0.89~0.98)。

MPXV PCR assay 检测与临床诊断比较结果见表2。MPXV PCR assay 两种样本类型的ROC曲线AUC(0.99和0.93)均显著高于病毒培养法(AUC=0.69,95%CI: 0.62~0.75, Delong 检验, P<0.05)。见图3。

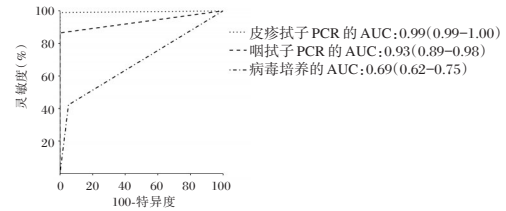


图3 ROC 分析曲线图

3 讨论

随着全球Mpox疫情持续演变,快速精准的检测方法成为疾病防控的关键。本研究开发了一种基于TaqMan探针的荧光PCR检测方法,实现了对MPXV的高灵敏度、高特异性检测。相较于传统病毒培养法,该方法操作简便,耗时仅约两小时,在临床样本中展现出优异的诊断性能,尤其在皮疹样本中表现出98.89%的灵敏度和100%的特异性,这使其成为Mpox快速诊断的理想工具。

本研究选择F3L基因作为检测靶点,其理论依据显著。F3L基因在MPXV中高度保守,不易发生基因组重排或缺失,较G2R等靶点更能确保检测稳定性^[6]。其次,F3L位于病毒基因组的单拷贝区域,避免了重复序列可能带来的假阳性^[7],这一点在正痘病毒属中尤为关键,因其基因组常含多拷贝区。相较于先前报道的检测方法使用的G2R靶点,F3L的保守性和单拷贝特性显著降低了因病毒变异或重组导致的检测失败风险,为方法的普适性提供了坚实基础。

在检测性能方面,MPXV PCR assay 表现出色。其LOD为200 copies/mL,与其他商业试剂盒的参数相当^[9],体现了高灵敏度,能在感染早期检出病毒,支持及时干预。交叉特异性测试中,该方法对30种常见病原体无交叉反应,验证范

表2 MPXV PCR assay 检测与病毒培养法的诊断指标比较

检测方法	检测 结果	诊断结果		灵敏度 (95% CI)	特异度 (95% CI)	阳性预测值 (95% CI)	阴性预测值 (95% CI)	阳性似然比 (95% CI)	阴性似然比 (95% CI)	AUC (95% CI)
		猴痘	非猴痘							
MPXV PCR assay (皮疹样本)	阳性	178	0	98.89 (97.36~100.00)	100.00 (100.00~100.00)	100.00 (100.00~100.00)	98.62 (96.72~100.00)	0.01 (0.00~0.04)	0.99 (0.99~1.00)	
	阴性	2	143							
	合计	180	143							
MPXV PCR assay (咽拭子样本)	阳性	51	0	86.44 (77.71~95.18)	100.00 (100.00~100.00)	100.00 (100.00~100.00)	90.91 (84.90~96.92)	0.14 (0.07~0.26)	0.93 (0.89~0.98)	
	阴性	8	80							
	合计	59	80							
病毒 培养法	阳性	30	5	42.25 (30.76~53.74)	94.79 (90.35~99.24)	85.71 (74.12~97.31)	68.94 (61.05~76.83)	8.11 (3.31~19.87)	0.61 (0.50~0.75)	0.69 (0.62~0.75)
	阴性	41	91							
	合计	71	96							

(下转第1172页)

硫化氢在卵巢癌发生发展中的作用及机制研究

杨文静 单海燕*

[摘要] 卵巢癌(OC)是妇科常见的一种恶性肿瘤,由于缺乏有效的早期筛查指标,大多数患者都是晚期确诊。OC目前标准治疗方案是手术联合紫杉醇、铂类等药物治疗,但复发率高,总体生存率并没有明显改善。硫化氢(H_2S)是继一氧化氮和一氧化碳之后被发现的第三种内源性气体信号分子,在人体多种的病理生理过程中起着至关重要的作用。 H_2S 在体内主要通过半胱硫氨酸 γ -裂解酶(CSE)、半胱甘氨酸 β 合酶(CBS)、巯基丙酮酸硫转移酶(3-MST)合成。研究表明, H_2S 与多种癌症的发生发展有明显相关性,其中 H_2S 生成酶-CBS在OC细胞中的高表达,与OC的生长和转移有密切联系,因而有望作为OC的一种潜在生物标志物、治疗靶点和药物载体应用于临床。本文综述了 H_2S 在OC中的作用途径,以期为更深入研究OC的发病机制和优化治疗策略提供理论依据。

[关键词] 卵巢癌;硫化氢;内源性硫化氢合成酶

Study on the role and mechanism of hydrogen sulfide in the development of ovarian cancer

YANG Wenjing, SHAN Haiyan*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Medical University Affiliated Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, China, 215008)

[ABSTRACT] Ovarian cancer (OC) is a common malignant tumor in gynecology, primarily due to the lack of effective screening markers, leading to most patients being diagnosed at an advanced stage. The current standard treatment for OC is surgery combined with paclitaxel, platinum-based drugs and other medications. However, the high recurrence rate and limited improvement in overall survival remain significant challenges. Hydrogen sulfide (H_2S) is the third endogenous gaseous signaling molecule discovered after nitric oxide and carbon monoxide. It plays a crucial role in various human physiological and pathological processes. H_2S is produced by three enzymes: cystathionine γ -cleavage enzyme (CSE), cysteoglycine β -synthase (CBS), and mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST). Studies have shown that H_2S has a significant correlation with the development and progression of many kinds of cancer. Among these, the expression of H_2S -producing enzyme-CBS is significantly increased in OC cells and is closely related to the growth and metastasis of OC. This makes CBS a promising candidate as a potential biomarker, therapeutic target, and drug carrier for OC. In this paper, the pathways of H_2S in OC are reviewed with the aim of providing a theoretical basis for a more in-depth study of the pathogenesis of OC and the development of more effective treatment strategies.

[KEY WORD] Ovarian cancer; Hydrogen sulfide; Endogenous hydrogen sulfide synthetase

卵巢癌(ovarian cancer, OC)为女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率占女性全部恶性肿瘤的2.50%,死亡率占女性全部恶性肿瘤的5%^[1]。OC早期缺乏典型症状和有效的筛查策略,患者确诊时通常是晚期。手术联合化疗是临床治疗OC的主要手段,但多数OC患者在治疗后几年内因化疗耐药而复发。因此,寻找新的OC的治疗策略极为重要。

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后被确认的第三种气体信号分子。 H_2S 在人体内可通过特定的内源性酶合成或肠道菌群代谢产生。人体内合成 H_2S 的关键酶包括半胱硫氨酸 γ -裂解酶(cystathio-

nine γ -lyase, CSE)、半胱硫氨酸 β 合酶(Cystathionine β -synthase, CBS)和3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)3种,通过CBS是人体内合成 H_2S 的主要途径。

H_2S 参与细胞生长、死亡等多种生理病理过程,并调控肿瘤进展相关过程。研究表明^[2],OC中 H_2S 的合成主要受CBS调控,OC组织中CBS表达高于正常卵巢组织,抑制CBS活性已在OC中显示出抗肿瘤作用。本文就 H_2S 在OC发生和发展中的作用进行综述,且通过线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, MFN2)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、活性氧

基金项目:江苏省妇幼健康科研项目(F202013)

作者单位:南京医科大学附属苏州市立医院妇产科,江苏,苏州215008

*通信作者:单海燕, E-mail:15051514586@163.com

(reactive oxygen species, ROS)及核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)等通路发挥促癌并促进化疗耐药的机制。为更深入的研究 OC 发病机制及后续治疗提供依据。

1 H₂S 在卵巢癌发生发展中的作用机制

1.1 H₂S 合成酶 CBS 介导 MFN2 稳定性促进卵巢癌细胞线粒体功能维持

线粒体是多细胞生物的重要组成部分,其功能对维持细胞功能有重要意义^[3]。线粒体在细胞中处于不断分裂与融合的状态,在促进肿瘤的生长和治疗抵抗中发挥关键作用^[4]。线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1, MFN1)和 MFN2 在线粒体融合过程中发挥重要作用^[5]。

CBS 作为内源性 H₂S 的主要合成酶,在 OC 组织中高表达^[6],可通过调节 MFN2 的稳定性来影响 OC 细胞的线粒体功能。有研究表明^[7],敲除 OC 细胞中的 CBS 可导致 MFN2 表达下调,线粒体融合受阻,引发线粒体功能紊乱。柠檬酸合成酶活性也随着 CBS 抑制剂氨基氧乙酸(aminooxyacetic acid, AOAA)浓度的增加而降低,这表明线粒体的氧化能力减弱^[8]。有研究^[9]使用 CBS 抑制剂作用于小鼠乳腺癌细胞系 EO771,发现 H₂S 的合成受到抑制,细胞增殖能力减弱。沉默 CBS 会诱导线粒体断裂,降低氧化磷酸化效率,增加 ROS 的产生,从而导致 MFN2 表达减少、线粒体分裂增加及线粒体自噬增强^[10],这可能对 OC 细胞生长起抑制作用。此外,CBS 敲低显著降低了线粒体耗氧率、ATP 产生和线粒体备用呼吸能力^[11]。由此可见,CBS 可维持线粒体健康,通过稳定 MFN2 有效地产生 ATP,从而促进 OC 细胞的生长。而其沉默引发的线粒体功能障碍则可抑制肿瘤细胞生长。

1.2 H₂S 增强 GSH 合成促进卵巢癌细胞存活与耐药

谷胱甘肽(glutathione, GSH)作为一种生物体内重要的抗氧化剂,在维持细胞稳态中发挥关键作用。它不仅能作为活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除剂,还可参与外源物质的代谢和半胱氨酸的储存^[12]。同时 GSH 也可能在肿瘤细胞的生长和抗药性方面发挥作用。有研究指出^[13],GSH 通过多种机制介导 OC 细胞对顺铂和卡铂的耐药,如减少药物摄取、降低细胞内药物活性和抑制药物诱导的氧化应激导致的细胞凋亡。

GSH 是半胱氨酸的重要储存形式,而半胱氨酸可参与蛋白质的化学修饰,进而调节多种代谢过程,这些过程对癌细胞在肿瘤微环境中的生存至关重要。H₂S 可促进 GSH 的合成。在细胞外,H₂S 可将胱氨酸还原为半胱氨酸,从而增强半胱氨酸转运到细胞,并促进细胞中 GSH 的产生^[14]。有研究发现^[15],二甲双胍能抑制 OC A2780 细胞的活力,显著降低 GSH 水平,减弱谷胱甘肽过氧化物酶 4 的作用,从而抑制肿瘤细胞的生长。由此可见,H₂S 可通过降低肿瘤细胞中的 GSH 含量而起到抑制 OC 细胞生长的作用。

1.3 H₂S 通过过硫化调节 NF- κ B 通路促进卵巢癌进展

蛋白质过硫化是一种由 H₂S 诱导的翻译后修饰(post-translational modification, PTM),这是 H₂S 介导的信号通路

的基本机制。NF- κ B 是一个关键的转录因子家族,在肿瘤转移、耐药和凋亡中均具有重要作用^[16]。NF- κ B 可发生过硫化修饰,这种翻译后修饰能够改变靶蛋白的局部构象和活性,从而介导 H₂S 参与的多种细胞生理过程。

H₂S 可通过过硫化 NF- κ B 的一个亚基 p65,介导其抗凋亡作用。在 OC 细胞中,NF- κ B 表达显著增高,其中 p65 亚基的上调与 OC 的细胞生长、血管生成及化疗耐药有关。研究发现^[17],与 NF- κ B 相关信号通路在 OC 细胞的增殖中具有关键作用,其在高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous ovarian cancer, HGSOV)中表现出明显致癌特性。此外,低剂量 2-乙基己基通过激活 PI3K/Akt/NF- κ B 通路,促进 OC 的进展^[18]。研究还发现^[19],CBS 敲低导致 OC 细胞增殖显著被抑制和生存能力降低,同时伴随 OC 细胞的 RelA/p65 的表达降低,提示 CBS 抑制会同时降低 NF- κ B RelA/p65 亚基的表达。由此可见,H₂S 可通过调控 NF- κ B 的表达,发挥抑制 OC 细胞生长的作用。

1.4 H₂S 介导的 ROS 稳态调控参与在卵巢癌发生发展

ROS 是细胞正常代谢过程产生的副产物,可参与调控肿瘤细胞的增殖、分化等多种生物学过程^[20]。当 ROS 的积累超过细胞内抗氧化系统的清除能力时,会导致氧化还原稳态失衡,这种生理反应被称为氧化应激。氧化应激经常导致受损的蛋白质、脂质或 DNA 的积累,这被认为是癌症的关键病理特征之一^[21]。与非恶性细胞相比,癌细胞内 ROS 生成显著增加,过量的 ROS 还可能破坏内质网功能,诱发内质网应激并导致细胞凋亡^[22]。研究表明^[23],在 OC C13 和 SKOV3 细胞系中,顺铂与克拉霉素表现出协同作用,主要通过提升线粒体内 ROS 含量而加快 OC 细胞的凋亡进程。

近年,H₂S 已被证实可与 ROS 发生相互作用并清除 ROS^[24]。此外,H₂S 还具有诱导蛋白质过硫化的作用,通过保护半胱氨酸残基免受不可逆氧化,从而发挥出细胞保护效果^[25]。综上所述,H₂S 通过介导蛋白质的过硫化,有效保护关键半胱氨酸残基免受过量 ROS 引起的永久性氧化损伤,维持蛋白质稳定与寿命,有助于维持和恢复其在细胞中的生理功能。

NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)是体内 ROS 生成的关键酶。研究发现^[26],在 OC 细胞系中,NOX-4 的上调可导致 ROS 水平显著升高^[27],而 ROS 的积累则有助于肿瘤的发生发展。也有证据表明^[28],OC 细胞内 ROS 水平的增加有助于减少耐药性。CBS 敲低可导致 OC 细胞内 ROS 的表达增加,抑制 OC 细胞增殖。由此可见,H₂S 可通过调节 ROS 的含量在 OC 的生长增殖中发挥作用。

2 H₂S 在卵巢癌化疗耐药中的作用机制

OC 的标准治疗策略是手术联合以铂类药物为基础的化疗方案。数据显示,接受联合治疗的 OC 患者复发率高达 70%^[29]。随着化疗周期的增加,患者复发间隔时间逐渐缩短,而化疗药物的毒性日益加重。

近年来,H₂S 在肿瘤化学耐药性中扮演着重要角色。有研究报道^[30],在体内顺铂耐药模型中,沉默 CBS 能够抑制 OC 细胞生长,并显著恢复 OC 细胞对顺铂敏感性。Ki-67 作

为细胞增殖标志物,CD31作为血管生成相关抗原,在经过CBS沉默处理后,两者阳性表达的细胞数量减少,提示敲低CBS可有效抑制癌细胞的增殖^[31]。

肿瘤细胞常面临间歇性缺氧的微环境,有报道指出^[32],缺氧环境下的OC细胞系更具侵袭性。半胱氨酸可促使多种癌细胞中H₂S和GSH的生成,其中H₂S可增强OC细胞对缺氧环境的适应性,进而摆脱铂类对肿瘤细胞的细胞毒性,引起耐药^[33]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(rotenin kinase B, Akt)是调控肿瘤细胞增殖和凋亡的重要信号通路。前期研究表明^[34],EGFR参与OC对顺铂的耐药调控。葛顺娜等^[35]的研究进一步发现,EGFR抑制剂、PI3K抑制剂和Akt抑制剂能阻断外源性H₂S对OC细胞的作用,削弱SKOV3/DDP细胞对顺铂耐药的效应,提示H₂S能够通过激活EGFR/PI3K/Akt信号通路促进OC的顺铂耐药。综上所述,H₂S通过调控ROS含量、CBS表达、缺氧适应性及多条信号通路,促进OC的生长、化疗耐药及侵袭性表型的维持。

3 结语与展望

H₂S是人体内一种关键的信号分子,在癌症的发生发展过程中发挥了重要作用。CSE、CBS和3-MST是哺乳动物体内产生H₂S的三种酶。这些酶在多种类型的癌症中的表达上调,有望作为新的分子标记和生物标志物用于癌症的诊断和治疗。其中,CBS已被证明在OC中高表达,这表明H₂S在调节OC细胞的增殖与侵袭中发挥关键作用,也提示其可作为潜在分子靶点用于OC的诊断和治疗。

抑制内源性H₂S的合成可抑制OC的发生和发展。在OC中,H₂S主要是通过MFN2、ATP、GSH、ROS及NF-κB等信号通路来发挥作用,同时促进了OC化疗耐药的形成。因此,H₂S抑制剂有望成为新的临床抗癌药物。然而,在将基于H₂S的治疗策略应用于临床之前,仍有诸多挑战要面对。如AOAA通常虽被用作CBS抑制剂,但它同时也会抑制CSE、3-MST等多种酶,导致实验结果变得复杂。此外,常用H₂S供体在溶液中快速解离,可能导致瞬时出现的高浓度H₂S,难以反映正常生理或病理状态。

参考文献

[1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.

[2] Liu Y, Pan L, Li Y, et al. Cystathionine-beta-synthase (cbs)/h2s system promotes lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma (escc) by activating sirt1[J]. Carcinogenesis, 2022, 43(4): 382-392.

[3] Ascensão K, Lheimeur B, Szabo C. Regulation of cyr61 expression and release by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in colon cancer cells[J]. Redox Biol, 2022, 56(1): 102466-102466.

[4] Roth KG, Mambetsariev I, Kulkarni P, et al. The mitochondrion as an emerging therapeutic target in cancer[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(1): 119-134.

[5] Chakraborty PK, Murphy B, Mustafi SB, et al. Cystathionine β-synthase regulates mitochondrial morphogenesis in ovarian cancer[J]. FASEB J, 2018, 32(8): 4145-4157.

[6] Liu N, Lin X, Huang C. Activation of the reverse transsulfuration pathway through NRF2/CBS confers erastin-induced ferroptosis resistance[J]. Br J Cancer, 2020, 122(2): 279-292.

[7] Mostafavi S, Eskandari N. Mitochondrion: main organelle in orchestrating cancer escape from chemotherapy [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2024, 7(2): 1942-1942.

[8] Balci MC, Gedikbasi A, Dogan SA, et al. Oxidative damage and mitochondrial dysfunction in cystathionine beta-synthase deficiency[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28815-28815.

[9] Santos SS, Rodrigues L, Martins V, et al. Role of Cystathionine beta-synthase and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the regulation of proliferation, migration, and bioenergetics of murine breast cancer cells[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3):647-647.

[10] Rao G, Murphy B, Dey A, et al. Cystathionine beta synthase regulates mitochondrial dynamics and function in endothelial cells[J]. FASEB J, 2020, 34(7): 9372-9392.

[11] Jia H, Ye J, You J, et al. Role of the cystathionine beta-synthase/h2s system in liver cancer cells and the inhibitory effect of quinolone-indolone conjugate qic2 on the system[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 3001-3009.

[12] 高兰, 龙世棋, 陈博鑫, 等. 还原型谷胱甘肽靶向氧化应激对肝癌干细胞的作用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(8): 887-892.

[13] 张永跟, 颜小飞, 刘锋, 等. 黄芩多糖通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路诱导卵巢癌细胞铁死亡[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(23): 6459-6467.

[14] Parsanathan R, Jain SK. Hydrogen sulfide increases glutathione biosynthesis, and glucose uptake and utilisation in c2c12 mouse myotubes[J]. Free Radic Res, 2018, 52(2): 288-303.

[15] Zhao Y, Wang Y, Zhang X, et al. Metformin - induced RBMS3 expression enhances ferroptosis and suppresses ovarian cancer progression[J]. Reprod Biol, 2024, 25(1): 100968-100968.

[16] Wu YH, Huang YF, Chang TH, et al. Col11a1 activates cancer-associated fibroblasts by modulating tgfbeta3 through the nf-kappab/igfbp2 axis in ovarian cancer cells [J]. Oncogene, 2021, 40(26): 4503-4519.

[17] Li Y, Wang S, Li P, et al. Rad50 promotes ovarian cancer progression through NF-κB activation [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(23): 10961-10972.

[18] Leng J, Li HY, Niu YQ, et al. Low-dose mono (2-ethylhexyl) phthalate promotes ovarian cancer development through PPARα-dependent PI3K/Akt/NF-κB pathway [J]. Sci Total Environ, 2021, 790(10): 147990-147990.

[19] Benzra M, Chevallier N, Morrison DJ, et al. Brca1 augments transcription by the nf-kappab transcription factor by binding to the rel domain of the p65/rela subunit [J]. J Biol Chem, 2003, 278(29): 26333-26341.

[20] 唐津天, 唐润娟, 薛峰, 等. 艾地苯醌通过调控线粒体活性氧抑制肝癌生长及转移的作用及机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(6): 354-360.

[21] Song C, Yu B, Wang J, et al. Moderate static magnet fields suppress ovarian cancer metastasis via ros-mediated oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 18(1): 7103345-7103345.

[22] 赵宇含, 曹国栋, 郭立春, 等. 硫化氢通过抑制ROS介导的内质网应激改善脓毒症心肌损伤的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(5): 798-804.

- [23] Zhou B, Xia M, Wang B, et al. Clarithromycin synergizes with cisplatin to inhibit ovarian cancer growth in vitro and in vivo[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 107-107.
- [24] 金迦西. 胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢下调诱导平滑肌细胞铁死亡是高静水压引起平滑肌细胞新表型转化的机制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [25] Walsh BJC, Giedroc DP. Proteomics profiling of s-sulfurated proteins in *acinetobacter baumannii*[J]. *Bio Protoc*, 2021, 11(9): 4000-4000.
- [26] Zhu L, Zhao Y, Liu T, et al. Inhibition of nadph oxidase-ros signal using hyaluronic acid nanoparticles for overcoming radioresistance in cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(11): 18708-18728.
- [27] Kim TW. Paconiflorin induces er stress - mediated apoptotic cell death by generating nox4- derived ros under radiation in gastric cancer[J]. *Nutrients*, 2023, 15(24): 5092-5092.
- [28] 杨丽娜, 杨宇琦, 杨恭, 等. Aurora A 调控活性氧对卵巢癌顺铂耐药的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(3): 184-190.
- [29] 郭依琳, 王武亮. 甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药复发性卵巢癌二例[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(4): 411-414.
- [30] Kawahara B, Ramadoss S, Chaudhuri G, et al. Carbon monoxide sensitizes cisplatin-resistant ovarian cancer cell lines toward cisplatin via attenuation of levels of glutathione and nuclear metallothionein[J]. *J Inorg Biochem*, 2019, 191(1): 29-39.
- [31] Bhattacharyya S, Saha S, Giri K, et al. Cystathionine beta-synthase (cbs) contributes to advanced ovarian cancer progression and drug resistance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): 79167-79167.
- [32] 马秋娟. 缺氧环境下 LncRNA HOTTIP 通过 HIF-1 α 促进卵巢癌发生发展的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [33] Ma SJ, Wang J, Cui ZW, et al. Hif-2 α -dependent tgfb1 promotes ovarian cancer chemoresistance by activating pi3k/akt pathway to inhibit apoptosis and facilitate dna repair process [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3870-3870.
- [34] Guerra F, Quintana S, Giustina S, et al. Investigation of egfr/pi3k/akt signaling pathway in seminomas [J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(2): 125-137.
- [35] 葛顺娜, 段峥峥. 外源性硫化氢通过 EGFR/PI3K/Akt 信号通路促进人卵巢癌细胞增殖, 侵袭和顺铂耐药[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2018, 38(3): 244-253.

(上接第 1168 页)

围超越已发表的同类研究^[9-10], 凸显其针对 MPXV 的卓越特异性。批内和批间 CV 均 <5%, 显示出极高的检测重复性, 确保检测结果的可靠性。

此外, 该方法无需专用仪器, 适配常规 PCR 平台, 灵敏度达到 98.89%, 优于依赖特定设备的 Xpert Mpox PCR assay (灵敏度 92%)^[11], 在灵敏度与实用性间实现了优异平衡, 适合资源有限的实验室环境。在临床应用中, MPXV PCR assay 的实际优势尤为突出。临床验证结果显示, 皮疹样本的灵敏度 (98.89%) 优于咽拭子 (86.44%), AUC 分别为 0.99 和 0.93, 反映出皮疹部位病毒载量较高^[12]。此发现提示样本类型对诊断效能的影响, 未来可优化采样策略以提升检测准确性。此外, 与病毒培养法 (AUC=0.69, 耗时 6 天) 相比, 本方法在检测周期 (2 小时)、操作简便性、生物安全性及诊断效能 (AUC 0.99) 上均占优, 其展现出显著的临床适用性, 能加速诊断流程并降低实验室操作风险, 具有广泛的推广潜力。

本研究创新在于系统论证 F3L 作为 MPXV 检测靶点的检测性能, 以及不同样本类型对检测的影响。未来仍需多中心研究验证稳健性并测试引物对变异株适应性。

综上所述, MPXV PCR assay 作为一种快速、准确的检测工具, 在实验室性能和临床验证中均表现出色, 为 Mpox 早期诊断和疫情监测提供了可靠支持, 具有重要的公共卫生意义。

参考文献

- [1] Zhao H, Wang W, Zhao L, et al. The First Imported Case of Monkeypox in the Mainland of China - Chongqing Municipality, China, September 16, 2022[J]. *China CDC Wkly*, 2022, 4(38): 853-854.
- [2] 2022 - 24 Mpox Outbreak: Global Trends. Geneva: World Health Organization, 2025. Available online[EB/OL]. <https://>

worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/.

- [3] Dou X, Li F, Ren Z, et al. Clinical, epidemiological, and virological features of Mpox in Beijing, China - May 31-June 21, 2023[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(2): 2254407.
- [4] Zhang S, Wang F, Peng Y, et al. Evolutionary trajectory and characteristics of Mpox virus in 2023 based on a large-scale genomic surveillance in Shenzhen, China [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7452.
- [5] Mills M G, Juergens K B, Gov J P, et al. Evaluation and clinical validation of monkeypox (mpox) virus real-time PCR assays[J]. *J Clin Virol*, 2023, 159: 105373.
- [6] Xu B, Xiong D, Zhang X, et al. Development of an ARMS-Quadruplex-qPCR assay for the rapid identification of MPXV and the clades Ia, Ib, IIa and IIb[J]. *J Virol Methods*, 2025, 334: 115125.
- [7] Maksyutov R A, Gavrilova E V, Shchelkunov S N. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay [J]. *J Virol Methods*, 2016, 236: 215-220.
- [8] 猴痘诊疗指南(2022年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2022, 20(8): 676-677.
- [9] Bunse T, Ziel A, Hagen P, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel real-time PCR-based detection kit for Mpox virus[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2024, 213(1): 18.
- [10] Paniz-Mondolfi A, Guerra S, Munoz M, et al. Evaluation and validation of an RT-PCR assay for specific detection of monkeypox virus (MPXV)[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28247.
- [11] Li D, Wilkins K, McCollum A M, et al. Evaluation of the GeneXpert for Human Monkeypox Diagnosis [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, 96(2): 405-410.
- [12] Ehmann R, Donoso M O, McCulloch E, et al. International external quality assessment study for detection of monkeypox virus by PCR supporting laboratory preparedness during the 2022-2023 mpox outbreak and beyond[J]. *J Clin Virol*, 2024, 175: 105741.

钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的研究进展

周小萌^{1,2} 田源^{3*} 朱通建⁴

[摘要] 全球范围内,约70%的2型糖尿病(T2DM)患者合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。合并T2DM的NAFLD患者更容易进展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH),甚至可能发展为肝硬化或肝癌(HCC)。目前已知,在针对NAFLD的干预方法里,减肥是唯一被证实有效的。尚未有药物治疗获得批准。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)作为一种新型降糖药,除了通过增加尿糖排泄和降低血糖外,SGLT-2i具有改善胰岛素抵抗、减少肝脏脂肪沉积、抗氧化应激及抗炎,减轻肝纤维化的作用,从而改善NAFLD。本文将系统评述SGLT-2i在T2DM合并NAFLD治疗中的最新研究进展,为临床治疗提供新思路。

[关键词] 钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;非酒精性脂肪性肝病;2型糖尿病

Research Progress on Sodium - Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

ZHOU Xiaomeng^{1,2}, TIAN Yuan³, ZHU Tongjian⁴

(1. Wuhan University of Science and Technology Medical School, Wuhan, Hubei, China, 430065; 2. Graduate Training Base of Wuhan University of Science and Technology Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei, China, 441021; 3. Endocrinology Department of Hubei University of Arts and Science Affiliated Hospital Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei, China, 441021; 4. Cardiology Department of Hubei University of Arts and Science Affiliated Hospital Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei, China, 441021)

[ABSTRACT] Around 70% of individuals with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) worldwide also have Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Those with both NAFLD and T2DM are at a higher risk of progressing to Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH), which may eventually lead to Liver Cirrhosis or Hepatocellular Carcinoma (HCC). Currently, weight loss remains the only proven effective intervention for NAFLD, as no pharmacological treatments have been approved. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT-2i), a new class of blood sugar-lowering drugs, not only promote glucose excretion in urine but also show potential in improving insulin resistance, reducing liver fat, combating oxidative stress, and alleviating liver fibrosis, thereby benefiting NAFLD. This article will review the latest findings on the use of SGLT-2i in treating T2DM with NAFLD, providing new perspectives for clinical practice.

[KEY WORDS] Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Type 2 Diabetes

全球范围内,非酒精性脂肪性肝病(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)已经位列最常见的慢性肝脏疾病之一。其发病率逐年上升,目前全球患病率约为30%。现阶段,尚无针对NAFLD的批准治疗药物。然而,钠-葡萄糖协

同转运蛋白2抑制剂(Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT-2i)作为一种有效的降糖药物,同时也能够改善肝脏的病理学特征^[1],具有成为T2DM合并NAFLD的潜在治疗药物的巨大前景。本文综述了NAFLD合并2型糖尿病

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2022CFB987)

作者单位:1. 武汉科技大学医学部医学院,湖北,武汉 430065

2. 武汉科技大学襄阳市中心医院研究生培养基地,湖北,襄阳 441021

3. 湖北文理学院附属医院襄阳市中心医院内分泌科,湖北,襄阳 441021

4. 湖北文理学院附属医院襄阳市中心医院心内科,湖北,襄阳 441021

*通信作者:田源, E-mail: tianyuanet@126.com

(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)的现状、SGLT-2i的作用机制、SGLT-2i对T2DM合并NAFLD的干预效果及改善机制,以及其安全性,为T2DM合并NAFLD的治疗提供参考依据。

1 NAFLD合并T2DM的现状

NAFLD是一种排除酒精、病毒、药物等其他明确肝损伤因素后,由肝细胞内脂质沉积引发的临床病理综合征。NAFLD包括单纯性脂肪肝(Non-Alcoholic Fatty Liver, NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH),最终可能发展为肝硬化,甚至肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)^[2]。NAFLD的发病率每年都在增加,目前其全球患病率约为30%^[3]。随着肥胖和代谢综合征在全球范围内流行,T2DM患者的NAFLD共患病率也显著提升。研究显示^[4],T2DM患者中NAFLD和NASH的患病率分别高达65.04%和31.55%。合并T2DM的NAFLD患者更容易进展为NASH甚至相关肝硬化、HCC,且预后较差,突显出对T2DM合并NAFLD患者进行积极干预的重要性。

目前,生活方式的调整,尤其是减重,仍是NAFLD治疗的核心策略。但患者的依从性较低,生活方式改变的影响有限。因此,药物治疗的需求愈加显著。当前,尚未有专门批准用于NAFLD治疗的药物。研究发现一些抗高血糖药物在NAFLD治疗中表现出特定效果。二甲双胍是T2DM治疗的首选药物,但它在改善NAFLD的肝病理学特征方面作用有限,因此不推荐使用二甲双胍专门治疗NAFLD。噻唑烷二酮在肝脂肪变性和NASH炎性恢复方面都具有显著改善,但因存在心血管事件等副作用,仅只推荐用于合并T2DM的NASH患者^[5]。而SGLT-2i除了显著的心肾获益,既往研究^[6]表明,SGLT-2i其能够对肝脏脂肪变性、小叶炎症和纤维化状态起到改善作用,有望成为治疗T2DM合并NAFLD的潜在药物之一。

2 SGLT-2i的作用机制

钠-葡萄糖共转运蛋白2(Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT-2)在肾脏葡萄糖重吸收中起关键作用。因为SGLT2具有高转运能力,在正常情况下承担着约97%的肾小管葡萄糖重吸收。而SGLT-2i通过特异性抑制肾小管上皮细胞中的SGLT-2,从而显著减少葡萄糖的重吸收。这一作用直接导致尿液中的葡萄糖排泄增加,从而达到降血糖的目的。

3 SGLT-2i对T2DM合并NAFLD的干预作用

3.1 控制血糖和减少糖毒性

糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)与NAFLD的发生率显著相关,即使在血糖正常的个体中,HbA1c水平升高也会增加NAFLD的风险。一项研究对713名经活体确诊患有NAFLD的参与者(其中48%为T2DM患者)进行分析,结果显示^[7],平均HbA1c每升高1%,肝纤维化的风险增加15%。因此,降低HbA1c有助于减缓T2DM合并NAFLD的

进展。Huang等^[8]研究显示,SGLT-2i在短期和中期内显著降低HbA1c水平,与安慰剂相比,HbA1c平均降低约0.37%。另一项研究显示^[9],经过18个月持续使用SGLT-2i治疗后,HbA1c中位数下降了0.9%,表明该药物在长期使用中仍表现出持久的良好效果。

3.2 减轻体重及内脏脂肪含量

肥胖是NAFLD的独立危险因素,体质量指数(Body Mass Index, BMI)为30-32.5 kg/m²的肥胖人群中,NAFLD的发生风险是正常BMI人群的5倍。研究表明^[10],体重减少5%可有效改善肝脏脂肪变性,而减重超过7%则能改善NAFLD的组织学表现,包括炎症和纤维化,支持减重作为NAFLD的重要治疗策略。Ito等^[11]研究对比了伊格列净和吡格列酮对T2DM合并NAFLD患者的效果,结果显示,伊格列净治疗24周后体重和内脏脂肪显著减少。Kahl等^[12]研究显示,接受SGLT-2i治疗的患者肝脏脂肪含量较基线减少22%,是安慰剂组的2.3倍。这引发我们的进一步思考,SGLT-2i可能通过减少内脏脂肪来降低体重。

3.3 改善肝功能异常

丙氨酸转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)能够独立预测NAFLD及其纤维化进展,且这一预测不受其他代谢因素的干扰。因此ALT可作为评估NAFLD患者肝功能状态的重要指标。而SGLT-2i对ALT水平的显著改善已在多项研究中得到证实。一项荟萃分析^[13]评估了SGLT-2i对ALT水平的影响,结果显示,SGLT-2i在降低ALT方面的效果显著优于安慰剂和其他常用口服降糖药。此外,Shao等^[14]对11,690名接受SGLT-2i治疗的T2DM患者的研究显示,治疗1年后,ALT平均下降5.0 U/L,特别是在基线ALT较高的患者中下降幅度更大。同时,在SGLT-2i治疗24个月,NAFLD患者的ALT水平仍持续显著降低,显示出SGLT-2i在改善肝功能障碍方面的持久疗效。

3.4 降低血尿酸(Uric Acid, UA)

T2DM合并NAFLD患者中常伴随高尿酸血症(Hyperuricemia, HU),可能与胰岛素抵抗,从而减少肾尿酸清除率有关。在控制潜在混杂因素后,高尿酸血症仍与NAFLD呈很强的正相关。尤其在亚洲人群中,高尿酸人群与正常人群相比,NAFLD的风险增加了约1.8倍。因此,降低UA可预防NAFLD的进展。一项荟萃分析表明所有类型的SGLT-2i均显著降低UA,且这种效果在长期治疗中得以保持。研究显示^[15],SGLT-2i可以通过抑制肾脏葡萄糖转运蛋白9(Glucose Transporter 9, GLUT9)、尿酸盐转运蛋白1(Urate Transporter 1, URAT1)的表达,对肾葡萄糖和尿酸盐的转运进行调节,从而改善代谢综合征,降低尿酸水平。

4 SGLT-2i治疗T2DM合并NAFLD的可能机制

4.1 改善胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)

NAFLD与T2DM之间存在相互促进的关系,其核心病理机制均与IR密切相关。SGLT-2i可抑制胰岛素受体前体(Insulin Receptor Substrate, IRS-1/2)上的丝氨酸磷酸化,激

活 PI3K/Akt 通路 (Phosphoinositide 3-Kinase/Akt pathway), 增强葡萄糖转运蛋白-4 (Glucose Transporter 4, GLUT4) 的表达, 从而改善 IR, 促进葡萄糖的摄取和利用^[16]。肝细胞会分泌可溶性二肽基肽酶-4 (Soluble Dipeptidyl Peptidase-4, sDPP-4), 其上调可能导致 IR 及脂肪组织的炎症反应。Aso 等^[17]研究发现, SGLT-2i 可能通过降低血清 sDPP-4 水平来减轻 IR。此外, Hüttl 等^[18]研究表明, 脂毒性中间体在细胞内的积累会激活蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC) 通路, 干扰胰岛素信号传导, 进一步加重 IR。SGLT-2i 可通过减少脂毒性中间体二酰基甘油 (Diacylglycerol, DAG) 的生成来改善 IR。

4.2 减少肝脏脂肪沉积

减少脂肪沉积是阻止 NAFLD 发生的关键措施。Lee 等^[19]研究发现, SGLT-2i 可增加内脏脂肪组织中解耦联蛋白 1 (Uncoupling Protein 1, UCP1) 等产热相关基因的表达, 推动白色脂肪棕色化, 进而促进能量负平衡, 增强脂质利用来减少肝脏脂肪堆积。在使用 T2DM 合并 NASH 的小鼠模型中的研究显示, 接受 SGLT-2i 治疗的小鼠中, 甾醇调节元件结合蛋白-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c, SREBP-1c)、脂肪酸合成酶 (Fatty Acid Synthase, Fas)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (Acetyl-CoA Carboxylase 1, ACC1) 等与脂肪从头合成相关的基因表达减少, 表明 SGLT-2i 可直接抑制肝脏新生脂肪的合成。此外, Luo 等^[20]研究表明, SGLT-2i 能够激活 AMP 激酶哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (AMP-Activated Protein Kinase/mammalian Target of Rapamycin, AMPK/mTOR) 通路, 诱导肝细胞自噬, 从而减少脂质合成并促进脂肪酸氧化。同时 SGLT-2i 可以作用于胰岛的 α 细胞, 通过 KATP 通道 (ATP-sensitive Potassium Channels, KATP channels) 增加胰高血糖素分泌, 促进肝脏糖异生, 最终通过碳水化合物代谢向脂肪酸和酮体代谢的转变, 减少肝脏脂肪沉积。

4.3 抗氧化应激和抗炎

氧化应激和炎症反应是 NAFLD 进展为 NASH 的关键因素。研究发现^[21], SGLT-2i 在糖尿病小鼠中能通过激活核因子红系 2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通过与抗氧化应激反应元件 (Antioxidant Response Element, ARE) 结合, 上调超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 等抗氧化酶的表达, 从而抵抗氧化损伤。Kabil 等^[22]实验表明, SGLT-2i 可在糖尿病和 NASH 大鼠模型中上调肝脏锌 α -2 糖蛋白 (Zinc α -2-Glycoprotein, ZAG) 水平, 减少肝脏氧化应激 (Oxidative Stress, OS)。同时 Nasiri-Ansari 等^[23]研究显示, SGLT-2i 通过降低单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎症标志物 F4/80、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor-Alpha, TNF- α) 等炎症因子的表达来减缓高脂饮食喂养的小鼠模型的肝脏 OS 和炎症反应。

4.4 减轻肝纤维化

肝纤维化是肝病进展的重要标志。在动物实验中使用

SGLT-2i 后, 观察到 I 型胶原 α 1 和 α -平滑肌肌动蛋白 (Alpha-Smooth Muscle Actin, α -SMA) 的表达减少了^[24]。同样一项对 T2DM 和 NAFLD 的临床试验研究发现^[1], SGLT-2i 治疗后, T2DM 伴 NASH 患者的肝纤维化指标如 FIB-4 (Fibrosis-4) 指数显著改善。这些研究表明 SGLT-2i 可能有助于缓解肝纤维化的进展。转化生长因子- β (Transforming Growth Factor-Beta, TGF- β)/Smad 信号通路作为肝纤维化的关键途径之一, 通过激活肝星状细胞的生成, 在肝纤维化中发挥关键作用。Shentu 等^[25]研究发现, SGLT-2i 能够显著降低 TGF- β 1 和磷酸化 Smad3 的表达, 从而抑制肝纤维化过程。

4.5 延缓肝细胞癌进展

在肝癌治疗方面, 目前尚无临床研究支持, 仅在动物实验中发现^[26], SGLT-2i 治疗后, α -胎蛋白 mRNA (Alpha-Fetoprotein, AFP, HCC 标志物) 的表达下调。同时该研究发现 SGLT-2i 能够通过直接抑制肿瘤细胞内的 SGLT2, 诱导细胞周期 G2/M 期阻滞来抑制 HepG2 肝癌细胞 (Human Hepatocellular Carcinoma G2 cells) 的增殖。然而, 这些结论仅基于动物实验结果, 仍需更多临床研究来进一步验证。

5 SGLT-2i 的安全性问题

随着 SGLT-2i 在临床中的广泛应用, 其安全性问题逐渐引起关注。临床上最常见的不良反应是泌尿生殖道感染。研究表明^[27], 与安慰剂相比, SGLT-2i 并未增加尿路感染的风险, 但生殖器感染的风险增加了 4.8%~5.7%。同时研究显示^[27], SGLT-2i 可能导致轻度至中度的体液减少, 尤其在利尿剂联合使用时更为明显, 老年患者发生直立性低血压的风险增加, 用药时应特别注意。此外, 在胰岛素缺乏、过量饮酒或低碳水化合物饮食的情况下使用 SGLT-2i 可能诱发糖尿病酮症酸中毒 (Diabetic Ketoacidosis, DKA), 需要加强监测并避免这些风险。关于 SGLT-2i 与骨折风险的关系仍存在争议。但荟萃分析发现^[28], 除卡格列净外, 其他 SGLT-2i 类药物并未显著增加骨折风险。

6 总结与展望

目前, 临床尚无针对 NAFLD 的有效治疗方案。作为一种新型降糖药, SGLT-2i 在改善肝脏病理学特征方面显示出良好的治疗效果。然而, 其安全性和有效性仍需进一步研究。目前, 大部分关于 SGLT-2i 在 NAFLD 治疗中的研究样本较小, 且试验持续时间有限。未来需要开展多中心、大样本、长期的临床研究, 以验证 SGLT-2i 在不同人群 (如不同年龄和病程的患者) 中的疗效和安全性。同时, 未来研究还应着重探讨 SGLT-2i 长期使用对肾脏、心脏及其他重要器官的潜在影响, 为临床应用提供更全面的安全性数据。随着 SGLT-2i 在治疗 T2DM 合并 NAFLD 方面研究的不断深入, 预计未来将为 NAFLD 患者提供更加有效和安全的治疗方案。

参考文献

- [1] Coelho FDS, Borges-Canha M, von Hafe M, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *DiabMetab Res Rev*, 2021, 37(6): e3413.
- [2] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.
- [3] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [4] Cho EEL, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2138-2148.
- [5] Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials [J]. *Diab Metab*, 2020, 46(6): 427-441.
- [6] Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: A 5-year follow-up study [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9): 2286-2297.
- [7] Alexopoulos AS, Crowley MJ, Wang Y, et al. Glycemic control predicts severity of hepatocyte ballooning and hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1220-1233.
- [8] Huang Y, Jiang Z, Wei Y. Short-and medium-term efficacy of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors for the treatment of type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *Endokrynol Polska*, 2020, 71(4): 325-333.
- [9] Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, et al. Long-term effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors in an Italian cohort of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabet Res*, 2019, 2019(1): 3971060.
- [10] Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2021, 115: 154455.
- [11] Ito D, Shimizu S, Inoue K, et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial [J]. *Diab Care*, 2017, 40(10): 1364-1372.
- [12] Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial [J]. *Diab Care*, 2020, 43(2): 298-305.
- [13] Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166125.
- [14] Shao SC, Chang KC, Chien RN, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on serum alanine aminotransferase levels in people with type 2 diabetes: a multi-institutional cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(1): 128-134.
- [15] Ng HY, Leung FF, Kuo WH, et al. Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(12): 1603-1612.
- [16] Cordero-Herrera I, Martín MÁ, Goya L, et al. Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 10-19.
- [17] Aso Y, Kato K, Sakurai S, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(5): e13335.
- [18] Hüttl M, Markova I, Miklankova D, et al. In a prediabetic model, empagliflozin improves hepatic lipid metabolism independently of obesity and before onset of hyperglycemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11513.
- [19] Lee JY, Lee M, Lee JY, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, ameliorates high-fat diet-induced metabolic changes by up-regulating energy expenditure through activation of the AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Diab Metab J*, 2021, 45(6): 921-932.
- [20] Luo J, Sun P, Wang Y, et al. Dapagliflozin attenuates steatosis in livers of high-fat diet-induced mice and oleic acid-treated L02 cells via regulating AMPK/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 907: 174304.
- [21] Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18: 1-13.
- [22] Kabil S L, Mahmoud N M. Canagliflozin protects against non-alcoholic steatohepatitis in type-2 diabetic rats through zinc alpha-2 glycoprotein up-regulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 828: 135-145.
- [23] Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsis K, et al. Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE (-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 818.
- [24] Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146337.
- [25] Shentu Y, Li Y, Xie S, et al. Empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, ameliorates peritoneal fibrosis via suppressing TGF-beta/Smad signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 93 (2021): 107374.
- [26] Jojima T, Wakamatsu S, Kase M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin prevents carcinogenesis in a mouse model of diabetes and non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocarcinogenesis: association with SGLT2 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5237.
- [27] Edwards S, Lam C, Thomas L. Evaluation of the safety and tolerability of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the older population: a systematic review [J]. *Sr Care Pharm*, 2023, 38(7): 276-287.
- [28] Lou Y, Yu Y, Duan J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320961599.

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。

