



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

分子诊断与治疗杂志

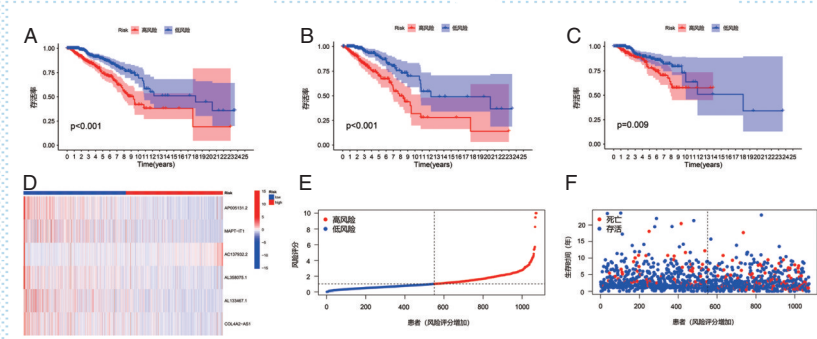
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025年8月 第17卷 第8期 总第132期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 8 August 2025



注: A-C分别为全部组、训练组、验证组的生存曲线; D-F分别为全部组的表达热图、风险曲线和临床终点散点图。

图(1390) 预后风险模型的生存和风险分析

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



9 771674 692259





中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL

FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学院技术信息研究所

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 8 月 第 17 卷 第 8 期 总第 132 期 Monthly Volume 17 Number 8 August 2025

主管 中山大学
主办 《中国家庭医生》杂志社有限公司

总编辑 张翼鹏
顾问 申子瑜
主编 李明
编辑部主任 刘悦
编辑部 《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑 李晓兰 李彩珍 莫源浩 凌茜雯 麦蔚
出版 《中国家庭医生》杂志社有限公司

地址 广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼(510620)
电话 (020) 32290789-206, 32290789-201

电子邮箱 jmdt@vip.163.com

刊号 ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号 46-283

发行单位 广东省报刊发行局

发行范围 国内外公开发售

广告发布登记通知书 440100190057

印刷 天意有福科技股份有限公司

出版日期 2025 年 8 月 18 日

定价 RMB 15.00 元

Responsible Institution Sun Yat-sen University

Sponsor China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.

Editor in Chief ZHANG Yipeng

Consultant SHEN Ziyu

Editor in Chief LI Ming

Managing Director LIU Yue

Editorial Office <JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office

Editors LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao LING Qianwen MAI Wei

Editing China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.

Add 11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620

Tel (020) 32290789-206, 32290789-201

E-mail jmdt@vip.163.com

ISSN 1674-6929

CSSN CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.

Publish Date 2025.8.18

Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2025年8月 第17卷 第8期

目次

述评

循环microRNA与心力衰竭疾病相关的研究进展 江琼瑶 刘德华 钱净(1385)

论著

乳腺癌坏死性凋亡相关lncRNA预后预测模型的建立与评估 李东旭 张晓洋 史巧玉 等(1388)

MPP患儿血清IL-18、IL-33水平与FeNO、CRP水平的关系及其临床应用价值 刘娟 汪杨 赵蓉(1392)

血培养中病原菌的耐药性及耐碳青霉烯肠杆菌目细菌的耐药基因分析 王均梅 郑楠 焦玲 等(1396)

不同麻醉方式对腹腔镜阑尾切除术患者Hb、Hct、PTX3水平的影响 李晓敏 刘未 王槐青 等(1400)

RPR对急性胰腺炎患者疾病转归的预测价值 邓卫宁 周柯 吕远 胡国鹏 等(1403)

右美托咪定联合七氟烷用于心肌缺血手术及其对血清BDNF、S100B蛋白、cTnT水平的影响
..... 崔魁 李永强 殷亚鹏 等(1407)

血清Irisin、ADAMTS-1、PCSK9与急性冠脉综合征患者冠脉病变程度及预后的关系
..... 宋晓鹏 石慧 陈华 等(1410)

血清Cys-C联合尿CTGF对罗沙司他治疗老年维持性血透患者肾性贫血临床疗效的预测价值
..... 梅林 赵大军 马丽 等(1414)

I-FABP、RIPK1、AI-2表达水平与NEC的相关性 王勇兵 左伟雪 王芸芸(1417)

超声膈肌定量参数联合血清SP-D、NT-proBNP对急性呼吸衰竭患者机械通气撤机失败的预测价值
..... 郎海静 王燕 张丛 等(1421)

miR-586、TLR7表达对老年食管癌患者同步放化疗预后的预测价值 蒋朝霞 李磊 李晓明(1425)

老年高血压合并COPD患者左室早期结构功能改变与血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平的关系
..... 张燕群 王文明 郝素芝 等(1429)

外周血miR-155、NLR及STAT3联合检测对重症肺炎患者28d死亡风险的预测价值
..... 张贵翠 赵华 李加军 等(1433)

NLR值、ESRS评分与急性脑梗死患者再发脑梗的关系研究 井超 夏玲 吴春芳(1437)

NAC联合BiPAP无创呼吸机对COPD合并呼吸衰竭患者血气指标及炎症指标水平的影响
..... 朱戈 李晓倩 白兆青(1440)

文山地区孕产妇地中海贫血基因携带情况分析 刘俊巧 陆兴热 陆昱(1444)

肇庆市中心血站无偿献血者血液核酸检测结果分析 梁剑锋 廖扬勋 余文潮 等(1447)

竖脊肌联合前锯肌平面阻滞对肺癌患者炎症因子的影响 王金权 郑立东 耿鹏程(1450)

不同方式布地奈德联合PS给药对NRDS早产儿的影响 孟伟玲 邱凯 韩慧珍 等(1454)

基线NSE、hs-CRP、IL-6及其变化值预测丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的价值
..... 尹春梅 邵子杰 刘石雷 等(1457)

CHF致心源性猝死患者QRS波群时限特点、外周血SIRT1、BNP变化及危险因素分析
..... 高金伟 王庆 张新菊 等(1461)

胸腔镜剑突下纵隔肿物切除和胸腔镜侧胸切除对NEUT、HSP90 α 的影响 李文彬 杨兵 王鑫洋(1465)

桃红四物汤联合七叶皂苷钠在骨关节术后临床转归中的应用研究 鲁珊珊 张艳 夏灿灿 等(1468)

PD-1 抑制剂与双歧杆菌四联活菌对非小细胞肺癌患者的影响	刘媛华 刘光辉 李佳(1472)
前列腺癌组织中 NRIP2、DUSP14 表达水平及与患者病理特征、预后的关系	高雯雯 赵泰 陆晓俊 等(1476)
术前肠道准备质量及血清 SII、CA125 对结肠癌患者生存预后的预测价值	应小洁 赵斌 成志刚 等(1480)
经皮椎体成形术对胸腰椎压缩骨折患者创伤应激因子、炎性因子及疗效的影响	赵高伟 张国伟 谷丰登 等(1483)
IBI、IL-6 在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者疾病转归中的预测价值	王琴 蒲成坤 王登朝 等(1487)
CALLY 在预测血液病患者化疗相关口腔黏膜炎中的临床价值	张博超 石大民 桂恒 等(1490)
信迪利单抗与卡瑞利珠单抗对中晚期肝癌患者血清 AFP、肝功能的影响	王康蕊 杨连任 刘子美 等(1494)
微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及肺功能的影响	杨庆奎 倪庆 郑金洋 等(1497)
超声联合 FNA-Tg/血清 Tg 对甲状腺癌患者淋巴结转移的预测价值	张瑜 朱凯丽 董双 等(1501)
转录因子 KLF 差异表达与前列腺癌病理特征及预后的关系	郑伟 高闰尧 李永强 等(1504)
多发性骨髓瘤患者血 NE%、LY% 及 NLR 值对靶向治疗相关肺炎的预测价值	张丽凤 陆凤妮 蓝秋慧 等(1508)
白内障患者房水中 miR-1246、IL-6 及 TGF- β 水平与后囊膜混浊的关系	肖玮 沈易权 江柯 等(1511)
尼妥珠单抗联合放化疗对 LANPC 患者 PTX3、sE-cad、PDGF、IL-17 的影响	顾培 徐朋琴 夏小春(1515)
141 例传染性单核细胞增多症临床特征分析	闫早君 陈盼盼 张艳兰 等(1519)
孕妇血浆游离 RNA 表达量与早产相关性分析	王颖 詹丽群 齐碧如(1522)
老年冠心病伴慢性心力衰竭患者血清 Metrn1、Annexin II 及 TN-C 蛋白水平变化及与心室重构的关系	黄琳琳 胡小玲 高翔荣 等(1526)
急性上呼吸道感染患儿血清维生素 A、D、K 水平与 WBC、CRP 水平的相关性	王辉 杨波(1530)
一例 APOE E1/E4 罕见变异基因型与小脑型多系统萎缩相关性的遗传学分析	陈柯霖 徐茂萍 姜文灿 等(1534)
CHF 患者外周血 MYO、ALD、RBP、 α -HBD 与心脏储备功能、心室重构的关系	周波 余凯(1537)
卡瑞利珠单抗联合化疗对 NSCLC 的疗效及血清 KLF4、ANXA1 的影响	陈冬 陈玮 李清智(1541)
基于肝素结合蛋白与炎性因子检测建立血液透析合并肺部感染患者不良预后的风险预测模型	王聪 朱润章 肖磊娟 等(1544)
心电图联合血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 检测在急性冠脉综合征预后评估中的应用	吴俊林 何伯永 何静 等(1548)
血清 GLP-1、Alarin、SFRP-4 水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值	温雨婷 颜一丹 陈炎 等(1551)
PSMA-PET/CT 联合血清 CTHRC1、PKM2 对前列腺癌诊断价值	张粤 茹飞 刘帅 等(1555)
探究吸入七氟醚联合罗哌卡因腹横肌平面(TAP)阻滞对腹腔镜子宫肌层剔除术患者血清 CK、CK-MB、cTnI 水平的影响	刘飞 程志坤 马启刚 等(1558)
儿童肺炎病原体类型、病情严重程度与 ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3 水平的关系	马克玲 厉玉鹏 王彬 等(1562)
一款便携式血红蛋白仪的准确性和易用性评价	周倩 谭扶湘 胡文心 等(1566)
外周血 circMACF1、miR-16-5p 对 AMI 介入术后心力衰竭的预测价值	余秉昌 赵展庆 曾垂旭 等(1570)
IgM、hs-CRP 与 SAA 对小儿肺炎支原体的诊断价值	牛忠鹏 许从峰 韦国栋 等(1574)
基线 NPAR、MHR、MLR 及 TG/HDL-C 与糖尿病性周围神经病变的相关性	周善磊 邓大同 张玉 等(1577)
病理性黄疸新生儿血清 α -GST、CYP7A1、PCT 与蓝光照射治疗效果的相关性	何超 黄昊 姚珩(1581)
外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子与肺癌化疗后骨髓抑制的相关性	徐瑞娥 曹雪如 葛付超 等(1585)
山东某三甲综合医院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制及流行病学特点研究	曹身云 史家文 朱莺莺 等(1589)
脑卒中患者血清 miR-3174、NLRP3 与颈动脉狭窄的关系	陈辉 郑国将 潘漪旒 等(1593)
长期抗反转录病毒治疗中 CD8 细胞计数与 HIV-1 DNA 相关性	刘燕芬 欧汝志 吴念宁 等(1597)

综 述

靶向 HER2 在治疗非小细胞肺癌中的研究进展	李晓彤 魏凤香 罗琪 等(1601)
-------------------------------	--------------------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 8 August 2025

CONTENTS

COMMENTS

- Progress of circulating microRNAs associated with heart failure disease
JIANG Qiongyao, LIU Dehua, QIAN Jing (1385)

ORIGINAL ARTICLES

- Establishment and evaluation of a prognostic model for necroptosis-associated lncRNA in breast cancer
LI Dongxu, ZHANG Xiaoyang, SHI Qiaoyu, YU Mingxia (1388)
- Relationship between serum levels of IL-18 and IL-33 and levels of FeNO and CRP in MPP subjects and their differential diagnosis value
LIU Juan, WANG Yang, ZHAO Rong (1392)
- Drug resistance of pathogenic bacteria in blood cultures and analysis of drug resistance genes in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria
WANG Junmei, ZHENG Nan, JIAO Ling, ZHANG Ran, ZHANG Tianyi, HOU Sujun, ZHU Yuanqi (1396)
- Effects of different anesthesia methods on Hb, Hct and PTX3 levels in patients undergoing laparoscopic appendectomy
LI Xiaomin, LIU Wei, WANG Huaiqing, LIU Rong, JIN Lianping (1400)
- The predictive value of RPR for the prognosis of patients with acute pancreatitis
DENG Weining, ZHOU Ke, LV Yuan, HU Guopeng, PENG Xiangying (1403)
- Effects of dexmedetomidine combined with Sevoflurane on BDNF, S100B protein and cTnT levels in patients with myocardial ischemia
CUI Kui, LI Yongqiang, YIN Yapeng, BAI Na, LANG Zhibin (1407)
- Relationship between serum irisin, ADAMTS-1, PCSK9 and the severity and prognosis of coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome
SONG Xiaopeng, SHI Hui, CHEN Hua, CHANG Hao, REN Maojia (1410)
- The predictive value of serum Cys-C combined with urine CTGF for the clinical efficacy of roxadustat in the treatment of renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients
MEI Lin, ZHAO Dajun, MA Li, WU Yicong (1414)
- Correlation of I-FABP, RIPK1, and AI-2 expression levels with NEC
WANG Yongbing, ZUO Weixue, WANG Yunyun (1417)
- Predictive value of ultrasonic diaphragm quantitative parameters combined with serum SP-D and NT-proBNP for failure of mechanical ventilation weaning in patients with acute respiratory failure
LANG Haijing, WANG Yan, ZHANG Cong, AN Guangmin (1421)
- The predictive value of miR-586 and TLR7 expression in the prognosis of elderly patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy
JIANG Zhaoxia, LI Lei, LI Xiaoming (1425)
- Relationship between early changes of left ventricular structure and function and serum levels of NT-proBNP, sST2, Gal-3 and PTX-3 in elderly patients with hypertension and COPD
ZHANG Yanqun, WANG Wenming, HAO Suzhi, WANG Shunying, CAI Shanglang (1429)
- Predictive value of miR-155, NLR and STAT3 in peripheral blood for the 28-day mortality risk in patients with severe pneumonia
ZHANG Guicui, ZHAO Hua, LI Jiajun, WANG Xiaoying (1433)
- Relationship between ESRS score, NLR and recurrent cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction
JING Chao, XIA Ling, WU Chunfang (1437)
- Effects of NAC combined with BiPAP noninvasive ventilator on blood gas indexes and inflammatory indicators in patients with COPD and respiratory failure
ZHU Ge, LI Xiaoqian, BAI Zhaoqing (1440)

Analysis of thalassemia gene carriers in pregnant women in Wenshan area <i>LIU Junqiao, LU Xingre, LU Yu</i>	(1444)
Analysis of blood nucleic acid test results of voluntary blood donors in Zhaoqing Central Blood Station <i>LIANG Jianfeng, LIAO Yangxun, YU Wenchao, LU Qianwen, LIAO Zihui, NI Wenli</i>	(1447)
Effect of erector spinae combined with serratus anterior plane block on inflammatory factors in patients with lung cancer <i>WANG Jinquan, ZHENG Lidong, GENG Pengcheng</i>	(1450)
Effects of different administration methods of budesonide combined with pulmonary surfactant on premature infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) <i>MENG Weiling, QIU Kai, HAN Huizhen, CHENG Hui, PANG Menghua, YANG Kun, MENG Liu, LIU Qingsheng</i>	(1454)
The value of baseline NSE, hs-CRP, IL-6 and their changes in predicting the prognosis of patients with acute cerebral infarction treated with butylphthalide adjuvant therapy <i>YIN Chunmei, SHAO Zijie, LIU Shilei, XU Huihui, SANG Tiantian, WAN Ning, ZHANG Ruifa</i>	(1457)
Analysis of QRS complex duration characteristics, peripheral blood SIRT1 and BNP changes and risk factors in patients with CHF-induced sudden cardiac death <i>GAO Jinwei, WANG Qing, ZHANG Xinju, YE Zhangzhang, Xin Hao</i>	(1461)
Effects of thoracoscopic subxiphoid mediastinal tumor resection and thoracoscopic lateral thoracotomy on NEUT and HSP90 α <i>LI Wenbin, YANG Bing, WANG Xinyang</i>	(1465)
Application of Taohong Siwu Decoction combined with sodium aesculin in clinical outcome after osteoarthritis <i>LU Shanshan, ZHANG Yan, XIA Cancan, LIU Bao, XU Shouliu</i>	(1468)
Effect of PD-1 inhibitors and tetravalent live bifidobacteria on patients with non-small cell lung cancer <i>LIU Yuanhua, LIU Guagnhui, LI Jia</i>	(1472)
Relationship between the expression levels of NRIP2 and DUSP14 in prostate cancer tissues and the pathological characteristics and prognosis of patients <i>GAO Wenwen, ZHAO Tai, LU Xiaojun, CUI Zhangli, PENG Lixia</i>	(1476)
Predictive value of preoperative intestinal preparation quality and serum SII and CA125 in survival and prognosis of patients with colorectal cancer <i>YING Xiaojie, ZHAO Bin, CHENG Zhigang, ZHANG Ling, HUANG Yuan</i>	(1480)
Effect of percutaneous vertebroplasty on traumatic stress factors, inflammatory factors, and therapeutic efficacy in patients with thoracolumbar compression fractures <i>ZHAO Gaowei, ZHANG Guowei, GU Fengdeng, SHI Xincheng</i>	(1483)
Relationship between the inflammatory burden index, interleukin6, and disease outcomes in carbapenem resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> infection <i>WANG Qin, PU Chengkun, WANG Dengchao, FENG Xueqin, LIANG Linlin</i>	(1487)
CALLY ratio in predicting chemotherapy-induced oral mucositis in hematological patients <i>ZHANG Bochao, SHI Damin, GUI Heng, LI Fangqi, LI Min</i>	(1490)
Effects of Sintilimab and Camrelizumab on serum AFP and liver function in patients with advanced liver cancer <i>WANG Kangrui, YANG Lianren, Liu Zimei, LI Yu, CHEN Yan</i>	(1494)
Effect of microwave deep hyperthermia assisted with Carrilizumab on tumor markers and lung function in advanced non-small cell lung cancer <i>YANG Qingxi, NI Qing, ZHENG Jinyang, LIU Yuanxun, WANG Shushan</i>	(1497)
Predictive value of ultrasound combined with FNA-Tg/serum Tg for lymph node metastasis in patients with thyroid cancer <i>ZHANG Yu, ZHU Kaili, DONG Shuang, SUN Xuemei, GAO Danhui</i>	(1501)
Relationship between differential expression of transcription factor KLF and pathological characteristics and prognosis of prostate cancer <i>ZHENG Wei, GAO Yanyao, LI Yongqiang, NAN Tao, LIU Ning, BAI Junyi</i>	(1504)
Predictive value of blood NE%, LY% and NLR on targeted therapy-related pneumonia in patients with multiple myeloma <i>ZHANG Lifeng, LU Fengni, LAN Qiuhui, RAN Yuxian, HE Sha</i>	(1508)
Relationship between the levels of <i>miR-1246</i> , IL-6 and TGF- β in aqueous humor and posterior capsule opacification in cataract patients <i>XIAO Wei, SHEN Yiquan, JIANG Ke, HUANG Hongzhang</i>	(1511)
Effect of Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy on PTX3, sE-cad, PDGF and IL-17 in LANPC patients <i>GU Pei, XU Pengqin, XIA Xiaochun</i>	(1515)

Analysis of clinical features of 141 cases of infectious mononucleosis <i>YAN Zaojun, CHEN Panpan, ZHANG Yanlan, DING Tao, TANG Kuanyin</i>	(1519)
Analysis of the correlation between the expression of cell-free RNA in pregnant women's plasma and preterm birth <i>WANG Ying, ZHAN Liqun, QI Biru</i>	(1522)
Changes of serum MetrnI, Annexin II and TN-C levels and their relationship with ventricular remodeling in elderly patients with coronary heart disease complicated with chronic heart failure <i>HUANG Linlin, HU Xiaoling, GAO Xiangrong, ZHU Jun, LEI Pan</i>	(1526)
Correlation between serum vitamin A, D, K levels and WBC, CRP levels in children with acute upper respiratory tract infection <i>WANG Hui, YANG Bo</i>	(1530)
Genetic study of a patient with cerebellar multisystem atrophy carrying <i>APOE E1/E4</i> genes <i>CHEN Kelin, XU Maoping, JIANG Wencan, LIU Ziwei, ZHOU Jin, WANG Yufei, ZHANG Guojun</i>	(1534)
Relationship of MYO, ALD, RBP, α -HBD in peripheral blood with cardiac reserve function and ventricular remodeling in patients with CHF <i>ZHOU Bo, YU Kai</i>	(1537)
Effect of Camrelizumab combined with chemotherapy on the efficacy of NSCLC and serum KLF4 and ANXA1 <i>CHEN Dong, CHEN Wei, LI Qingzhi</i>	(1541)
Establishing a risk prediction model for adverse prognosis in patients with hemodialysis and pulmonary infection based on heparin binding protein and inflammatory factor detection <i>WANG Cong, ZHU Runzhang, XIAO Leijuan, TENG Wangcheng, LOU Jizhuang, GAO Zhanhui</i>	(1544)
Electrocardiogram combined serum CK-MB, NT-proBNP, D-D levels in the application of the prognosis of acute coronary syndrome evaluation <i>WU Junlin, HE Boyong, HE Jing, FANG Yan, LIU Yingying</i>	(1548)
Prognostic value of serum GLP-1, alarin and SFRP-4 levels in adverse pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus <i>WEN Yuting, YAN Yidan, CHEN Yan, CAI Ximei</i>	(1551)
The diagnostic value of PSMA-PET/CT combined with serum CTHRC1 and PKM2 in prostate cancer <i>ZHANG Yue, MAO Fei, LIU Shuai, FU Guangbo</i>	(1555)
Influence of inhalation of sevoflurane combined with ropivacaine transversus abdominis plane (TAP) block on serum CK, CK-MB and cTnl levels in patients with laparoscopic myomectomy <i>LIU Fei, CHENG Zhikun, MA Qigang, YUAN Yihao, GAO Gui, WU Yan, YANG Ben</i>	(1558)
Relationship between pathogen types, severity of pneumonia and levels of ESR, VA, SAA, P2X7, 25 (OH) D3 in children <i>MA KeLing, LI Yupeng, WANG Bin, JI Tingting, SUN Mingming, SUN Weijie, WANG Yicai, ZHANG aimei</i>	(1562)
Evaluation of the accuracy and usability of a Portable Hemoglobin Analyzer <i>ZHOU Qian, TAN Yixiang, HU Wenxin, WANG Zili, XIANG Wei</i>	(1566)
Predictive value of peripheral blood <i>circMACF1</i> and <i>miR-16-5p</i> for heart failure after AMI interventional surgery <i>YU Bingchang, ZHAO Zhanqing, ZENG Chuixu, LAI Zhenyu, CAI Qiuyan</i>	(1570)
Diagnostic worth of IgM, hs-CRP and SAA in pediatric Mycoplasma pneumoniae <i>NIU Zhongpeng, XU Congfeng, WEI Guodong, WANG Zhen</i>	(1574)
Correlation between baseline NPAR, MHR, MLR and TG/HDL-C and diabetic peripheral neuropathy <i>ZHOU Shanlei, DENG Datong, ZHANG Yu, ZHANG Shiqi</i>	(1577)
Correlation between serum α -GST, CYP7A1, PCT and the therapeutic effect of blue light irradiation in neonates with pathological jaundice <i>HE Chao, HUANG Hao, YAO Heng</i>	(1581)
Correlation between peripheral blood T lymphocyte subsets and cytokines and myelosuppression of lung cancer after chemotherapy <i>XU Rui'e, CAO Xueru, GE Fuchao, ZHANG Bingqing</i>	(1585)
Study on the resistance mechanism and epidemiological characteristics of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae in a tertiary hospital in Shandong Province <i>Cao Shenyun, Shi Jiawen, ZHU Yingying, ZHAO Shuping, ZHANG Zhijun</i>	(1589)
The relationship between serum <i>miR-3174</i> , NLRP3 and carotid artery stenosis in stroke patients <i>CHEN Hui, ZHENG Guojiang, PAN Yili, ZHAO Li, XU Jianhua</i>	(1593)
The correlation between CD8 cell count and HIV-1 DNA in long-term antiretroviral therapy <i>LIU Yanfen, OU Ruzhi, WU Nianning, HUANG Jinping</i>	(1597)

REVIEWS

New progress in targeting <i>HER2</i> in the treatment of non-small cell lung cancer <i>LI Xiaotong, WEI Fengxiang, LUO Qi, GU Yuying, LIU Junxing</i>	(1601)
---	--------

循环 microRNA 与心力衰竭疾病相关的研究进展

江琼瑶¹ 刘德华² 钱净^{2*}

[摘要] 微小RNA(miRNA)作为一类内源性非编码单链RNA,长度约为21~25个核苷酸,以自分泌、旁分泌或远距离分泌的方式作用,在转录后水平调控基因的表达,参与心肌肥厚、心肌细胞凋亡、心肌纤维化、离子通道变化、心肌能量代谢紊乱等心衰的多种病理进程。现就 miRNA 在心力衰竭中的作用进行综述。

[关键词] microRNA 循环;心力衰竭;生物标志物;病理过程

Progress of circulating microRNAs associated with heart failure disease

JIANG Qiongyao¹, LIU Dehua², QIAN Jing^{2*}

(Department of Laboratory Medicine, The First People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan, China, 650011)

[ABSTRACT] As a class of endogenous non-coding single-stranded RNAs, with a length of about 21-25 nucleotides, microRNAs (miRNAs) act in an autocrine, paracrine, or teleocrine manner, regulating gene expression at the post-transcriptional level and participating in a variety of pathological processes of heart failure, such as myocardial hypertrophy, apoptosis of cardiomyocytes, myocardial fibrosis, changes in ion channels, and disturbances in myocardial energy metabolism. The role of miRNAs in heart failure is now reviewed.

[KEY WORDS] microRNA cycle; heart failure; biomarkers; Pathological process

心力衰竭(Heart failure, HF)是多种心血管病的终末期,随着人口老龄化的持续增加,心衰也成为全球住院率和死亡率最高的疾病之一^[1]。心衰是由于各种原因导致的心室射血和充盈功能受损,心脏排血量无法满足机体需求,静脉系统血液淤积,从而出现心功能不全的临床综合征^[2]。据调查研究显示,国内大约有400万例慢性心力衰竭患者,其住院患者的病死率为2.8%^[3];在欧美发达国家人口中,心衰的患病率在70岁以上的人群中上升到10%^[4],因此需要学者更加全面的了解心衰。生化指标B型钠尿肽(Brain natriuretic peptide, BNP)与N-末端前脑钠肽(N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP)是目前临床上应用最多的一种心力衰竭的早期预警指标,但其敏感性高,特异性相对一般,易受肥胖、年龄、心脏毒性药物等多种因素的影响^[5],因此亟需寻找与上述指标互补的心衰监测指标。研究表明,miRNAs在各种心脏疾病(如心梗,心肌肥大,心肌纤维化,遗传性心脏病等)中起重要作用,miRNA有望成为一种新型的分子标志物及药物靶标,对改善心血管病的预后具有重要意义^[6]。本文就 miRNA 在心衰中的作用进行总结,以期为中心衰的诊治和预后提供新的思路。

1 miRNA 的生物学特点

lin-4 是 1993 年在线虫中首次发现的 miRNA。自此以后,掀起了探索 miRNA 的热潮,miRNAs 作为广泛的小调节性 RNA 基因,具有极其重要的生物学功能,它是一种内源性单链非编码 RNA,是一类重要的转录因子,可与靶基因 3'UTR 特定位点相结合,调控靶基因表达^[7]。miRNAs 是一种丰富的 RNA 物种,在胚胎发育时期扮演着重要的角色和调节功能。miRNA 的异常表达会导致细胞分化异常,是细胞发育、分化和稳态的关键调节剂。据估算,在人的基因组中有 1 000 个微小 RNA 基因,占预测人类基因的 3% 以上,调节 30%~50% 的蛋白质编码基因^[8]。它可以稳定存在于血清、血浆、尿液、唾液等体液中,并以自分泌、旁分泌或长距离分泌等方式发挥功能^[9],使其成为多种疾病早期诊断、治疗和预后判断的重要生物标志物。miRNA 最先应用于肿瘤疾病的诊断与治疗及预后,从 2005 年开始应用于心血管疾病,与心衰的发生发展密切相关,与心肌肥大、心肌纤维化、能量代谢障碍等疾病过程密切相关,miRNAs 已成为心血管领域研究的热点。

基金项目:昆明医科大学研究生教育创新基金(2023S394);昆明市科技局春城计划高层次创新创业团队专项(5G+分子)(2022SCP002-C-3)

作者单位:昆明市第一人民医院检验科,云南,昆明 650011

*通信作者:钱净, E-mail: rmyyqj@163.com

2 miRNA在心力衰竭发生发展中的作用

2.1 miRNA与心肌纤维化

纤维化被认为是心脏重塑的主要决定因素之一,阻断纤维化进程是逆转心脏重塑和改善预后的关键指标之一。纤维化会损害心肌顺应性、收缩性和传导性,进一步促进心力衰竭的进展。Verjans R等^[10]研究证明,在大鼠心脏成纤维细胞中,miRNA-221/222抑制了TGF- β (转化生长因子- β)介导SMAD2的信号传导和下游基因(ETS-1, JNK1, TGF- β R1和TGF- β R2)的表达,同时这两种miRNA的过表达均抑制TGF- β 进而促进纤维化。

Medzikovic L等^[11]的小鼠体内实验证实miRNA-129-5p的下调及其靶点富含亮氨酸的小蛋白多糖Asporin(ASPIN)和转录因子(SOX9)的上调,可以减轻心肌纤维化。Gu H等^[12]发现miRNA-96-5p通过Smad7/Smad3通路调节心肌梗死诱导的心脏纤维化。

以上学者的研究表明,以纤维化为靶点的疾病治疗在未来成为可能,因此,深入研究纤维化的细胞与分子机制对于改善患者预后具有重要意义。

2.2 miRNA与心脏能量代谢

miRNA参与了各种心血管病理过程,包括心律失常、缺血再灌注损伤、血管生成失调、线粒体异常、纤维化和心室重塑^[13]。已有研究表明,miRNAs可调控心肌收缩力,血管增生,线粒体功能,胰岛素信号通路,能量底物运输/代谢,尤其是糖脂代谢,与多种心血管疾病密切相关^[14]。心肌代谢通路是由多个代谢酶组成的网络调控的。miRNAs可通过降解或抑制mRNA翻译,影响重要代谢酶、代谢产物或转录因子的表达,进而调控多条代谢通路。主要参与代谢途径:①miRNA通过调节葡萄糖转运和代谢以及胰岛素信号通路来改变心脏葡萄糖代谢;②miRNA调节脂肪酸代谢;③miRNA调控的氨基酸代谢;④miRNA调控的多胺代谢循环;其中能量代谢与心力衰竭的发生密切相关^[15]。因此,维持心脏中的糖脂代谢稳态可能对心血管疾病患者有益。

2.3 miRNA与神经体液激素激活

已知神经内分泌紊乱是心衰(HF)发生发展的关键环节。以肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)及交感神经系统为代表的两条重要的神经激素通路可显著改善心衰预后^[16]。肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)是调节血压和水平衡的人体激素系统,在RAAS中,Ang II和醛固酮是心脏肥大的重要介质^[17]。据报道,Ang II是肾素血管紧张素系统(RAS)中最重要的元素,一些临床应用表明,阻断血管紧张素II受体不仅可以抑制血压变化并降低血压,还可以降低与心血管疾病相关的发病率和死亡率^[18]。Ang II在心脏重塑、心脏肥大和心力衰竭的发展中也具有直接的作用。越来越多的微小RNA通过直接靶向RAS酶、受体、信号分子或信号通路抑制剂,作为RAS诱导心脏重塑的介质和调节因子。miRNA通过三种方式影响血管紧张素II(Ang II):①参与Ang II引起的心脏肥大过程中的miRNA;②参与Ang II引起

的心肌纤维化过程中的miRNA;③直接作用于肾素-血管紧张素系统(RAS)的组成部分的miRNA。Ang II的作用主要是通过两种受体,AT1R和AT2R来实现的^[19]。AT1R主要激活促生长途径,维持体液平衡,并引起内皮功能障碍、炎症以及心血管疾病中氧化应激的主因。而AT2R的激活则产生许多相反的效应,如血管舒张、降低血压、细胞凋亡、抗心脏肥大以及抑制AT1R的作用^[20]。在学者Liu B等^[21]的研究中,体内实验表明,在miRNA-133a和miRNA-29b下调的条件下,Ang II会导致收缩压升高和心肌纤维化;Ang II通过调节miRNA-133a表达失调来促进人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的凋亡,而增加miRNA-133a水平可能会抑制细胞凋亡。在学者Lu SY等^[22]的研究中,大鼠体内实验证明通过AngII-AT1受体轴诱导磷酸酶和张力蛋白同源物导致miRNA-320-3p表达下调,从而导致心脏细胞凋亡。在学者Liu Z等^[23]的研究中,miRNA-145的过表达驱动 β -肾上腺素能信号的改变并减弱心肌梗死后心力衰竭的心脏重塑。

2.4 miRNA与炎症反应

心衰(HF)病因复杂,发病机制复杂,炎症反应是其发病基础,是心衰发生发展的重要机制之一。慢性炎症反应是心衰发生发展的关键环节,慢性炎症可导致心肌细胞、分子及功能的改变。RNA稳定是炎症反应的重要调控因子,在转录后水平调控基因表达^[24];基于靶点,miRNAs参与炎症反应的调控,是炎症反应的关键因子。阐明miRNA与炎症因子的交互作用,对于深入理解炎性病变的发生、发展及干预具有重要意义。炎症反应的启动、扩展和消退过程受miRNAs的正向和负向调控^[25]。据研究报道,分子特征数据库中共有200个miRNA与炎症反应相关,在此200个炎症相关miRNA鉴定出16个常见miRNA,如miRNA-636、miRNA-491、miRNA-188、miRNA-518、miRNA-509、miRNA-127、miRNA-604、miRNA-139等参与炎症、氧化应激和预后相关的负调控网络^[26]。在国外学者Van de Vrie M等^[27]研究中,发现miR-146上调可增加TNF- α 、IL-1、IL-6和IFN γ 等促炎细胞因子的表达。

3 miRNA在心力衰竭中潜在的诊断价值

心力衰竭是临床上常见的一种临床综合征,主要依靠临床症状及影像学检查(如超声心动图)证实左室结构及功能异常,心电图(ECG)和胸部X线检查作为辅助检查。目前临床常用的指标NT-proBNP是心力衰竭的黄金标志物,由心肌细胞在心力衰竭发展过程中大量合成和释放,能够用于病情诊断及预后的评估^[28],虽然利钠肽的敏感性很高,但是其检测心力衰竭的特异性较差。用作诊断心力衰竭的生物标记物应优于利钠肽,或具有附加价值,循环miRNA是近年来备受关注的研究热点,其在沸腾、冷冻、高pH等条件下仍能保持良好的稳定性,提示其具备实验室检测和评价的可行性。此外,循环miRNA不受临床混杂因素(如年龄、性别、体重指数、肾功能及血压等)影响,同时,由于其特殊的序列结

构、核酸序列以及组织或病理特征,可追踪其来源,可作为潜在的生物标志物^[29-30]。

随着分子生物诊断学在疾病诊断、预后及治疗等领域的飞速发展,生物标志物已成为临床诊断、预后评估及治疗靶标的重要手段。由于 miRNA 在血清及血浆中具有较高的稳定性,因此循环 miRNA 的检测有望成为心衰等多种疾病的诊断标志物和治疗靶点^[31]。近年来,学者们进行了大量的动物实验模型预测,发现循环中的 miRNA-1、miRNA-133、miRNA-208 和 miRNA-499 在急性心肌梗死(AMI)中显示出诊断价值^[9]。学者 Zhang J^[32] 在 80 名心力衰竭患者和 40 名对照个体的外周静脉(miRNA-21-PV)和冠状窦(miRNA-21-CS)获得的血清中测量 miRNA-21,并通过 ROC 曲线确定了 miRNA-21 在 HF 中的诊断价值,灵敏度=100%,特异性=97.5% 和 AUC=0.940。学者 Li G 等^[33] 研究发现,外周血 miRNA-302b-3p,有望成为心衰早期预警及鉴别病情轻重的新指标。为了确定 miRNA-3135b、miRNA-3908 和 miRNA-5571-5p 是否能够区分 HF 组和健康对照组,学者们对每个 miRNA 进行了 ROC 分析,分析显示 miRNA-3135b、miRNA-3908 和 miRNA-5571-5p 具有显著的 AUC,这三种 miRNA 的 AUC 值范围为 0.86 至 1.00,其中 miRNA-3135b 的 AUC 最大,这意味着它们对心力衰竭具有出色的诊断潜力。为了确定其诊断价值,学者们还使用已建立的生物标志物 NT-proBNP 进行 ROC 分析,发现 miRNA-3135b 和 miRNA-5571-5p 对 HF 具有与 NT-proBNP 相似的判别能力^[34]。

4 总结与展望

本综述从 miRNAs 调控心衰(HF)的角度,探讨 miRNAs 在心衰发生发展中的作用和机制,为心衰的诊断和治疗提供新思路。miRNA 是心衰诊疗和预后评估的潜在生物标志物,但目前的研究尚存在不足。miRNA 对疾病的诊断和预后的影响尚不明确,虽然部分 miRNAs 具有较好的临床应用价值,但在今后的临床应用中,仍然需要进行大量的研究。随着新兴技术(转录组学、宏基因组学、生物信息学等)的快速发展,发现和鉴定新的特异性靶基因,阐明 miRNA 与心力衰竭等心血管疾病的关联具有重要的科学意义。

参考文献

- [1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [2] 陆再英,钟南山主编.内科学[M].第7版,北京:人民卫生出版社,2008:298-299.
- [3] 顾东风,黄广勇,吴锡桂,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003(1):6-9.
- [4] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [5] Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(11): 1891-1898.
- [6] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [7] Guo YT, Xiao YC, Xu YL, et al. The Effects of MicroRNAs in the Development of Heart Failure [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(7): 747-759.
- [8] Doench JG, Petersen CP, Sharp PA. siRNAs can function as miRNAs[J]. *Gene Dev*, 2003, 17(4): 438-442.
- [9] Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, et al. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome [J]. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 2011, 51(5): 872-875.
- [10] Verjans R, Peters T, Beaumont FJ, et al. MicroRNA-221/222 Family Counteracts Myocardial Fibrosis in Pressure Overload-Induced Heart Failure[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): 280-288.
- [11] Medzikovic L, Aryan L, Ruffenach G, et al. Myocardial fibrosis and calcification are attenuated by microRNA-129-5p targeting Asporin and Sox9 in cardiac fibroblasts [J]. *Jci Insight*, 2023, 8(9): e168655.
- [12] Gu H, Duan Y, Li S, et al. miR-96-5p regulates myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via Smad7/Smad3 pathway [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2022, 54(12): 1874-1888.
- [13] Stienen S, Ferreira Jp, Bar c, et al. Serum microRNAs and antifibrotic response to eplerenone in acute myocardial infarction complicated by systolic dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 33(2): 35-37.
- [14] Suzuki, HI. Roles of MicroRNAs in Disease Biology [J]. *JMA J*, 2023, 6(2): 104-113.
- [15] Pinti MV, Hathaway QA, Hollander JM. Role of microRNA in metabolic shift during heart failure [J]. *Am J Physiol-Heart C*, 2016, 312(1): H33-H45.
- [16] Wong LL, Wang J, Liew OW, et al. MicroRNA and Heart Failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 502.
- [17] Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Circulation*, 1991, 83(6): 1849-1865.
- [18] Messerli FH, Bangalore S. Angiotensin Receptor Blockers Reduce Cardiovascular Events, Including the Risk of Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2017, 135(22): 2085-2087.
- [19] Adamcova M, Kawano I, Simko F. The Impact of microRNAs in Renin-Angiotensin-System-Induced Cardiac Remodeling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4762.
- [20] Abdalla S, Lother H, Abdel-tawab AM, et al. The angiotensin II AT2 receptor is an AT1 receptor antagonist [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(43): 39721-39726.
- [21] Liu B, Lan M, Wei H, et al. Downregulated microRNA-133a induces HUVECs injury: Potential role of the (pro) renin receptor in angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2796-2804.
- [22] Lu SY, Hong WZ, Tsai BC, et al. Angiotensin II prompts heart cell apoptosis via AT1 receptor-augmented phosphatase and tensin homolog and miR-320-3p functions to enhance suppression of the IGF1R-PI3K-AKT survival pathway [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(12): 2502-2512.

乳腺癌坏死性凋亡相关 lncRNA 预后预测模型的建立与评估

李东旭 张晓洋 史巧玉 喻明霞*

[摘要] **目的** 利用公共数据库中的乳腺癌相关数据筛选出坏死性凋亡相关的 lncRNA 并利用其构建乳腺癌的预后模型。**方法** 从 TCGA 数据库中获得乳腺癌旁组织和乳腺癌组织样本数据。通过 Cox 回归和最小绝对收缩和选择算子方法,基于已识别的坏死性凋亡相关 lncRNAs 构建风险预测模型。预测模型经过了 Kaplan-Meier 分析、单变量 Cox 回归、多变量 Cox 回归、时间依赖性受试者操作特征等多种方法的验证。随后,构建了一个较为准确的列线图来预测 BC 患者的预后。此外,还通过基因集富集分析、ssGSEA、肿瘤微环境、免疫检查点等方法分析模型与免疫细胞与途径的相关性。**结果** 共选取 6 个坏死性凋亡相关的 lncRNA 参与构建风险模型。风险评分低危组的生存时间长于高危组 ($P < 0.05$)。单变量和多变量 Cox 回归分析显示风险评分为乳腺癌预后的危险因素 ($P < 0.05$)。GSEA、ssGSEA、肿瘤微环境及免疫检查点分析发现模型与多种免疫细胞及免疫相关通路相关 ($P < 0.05$)。**结论** 基于坏死性凋亡相关的 lncRNAs 构建的预后模型对 BC 患者的具有较好的预后预测效能,可能有助于更好地为临床 BC 患者提供个体化治疗。

[关键词] 乳腺癌; 坏死性凋亡; TCGA; lncRNA; 预后模型

Establishment and evaluation of a prognostic model for necroptosis-associated lncRNA in breast cancer

LI Dongxu, ZHANG Xiaoyang, SHI Qiaoyu, YU Mingxia*

(Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430071)

[ABSTRACT] **Objective** To screen out necroptosis-related lncRNAs and use them to construct a prognostic model for breast cancer using breast cancer-related data in public databases. **Methods** Breast cancer paracellular tissue and breast cancer tissue sample data were obtained from the TCGA database. Risk prediction models were constructed based on identified necroptosis-associated lncRNAs using Cox regression and Least Absolute Shrinkage and Selection Operator methods. The model was validated through various methods including Kaplan-Meier analysis, univariate Cox regression, multivariate Cox regression, and time-dependent subject operating characteristic analysis. Subsequently, a more accurate column-line graph was constructed to predict the prognosis of BC patients. In addition, the correlation between the model and immune cells and pathways was analyzed using gene set enrichment analysis, ssGSEA, tumor microenvironment, and immune checkpoints. **Results** Six necroptosis-related lncRNAs were chosen to be included in the development of the risk model. The low-risk group, as determined by the risk score had a longer survival time compared to the high-risk group ($P < 0.05$). Both univariate and multivariate Cox regression analyses revealed the risk score as a significant prognostic risk factor for breast cancer ($P < 0.05$). GSEA, ssGSEA, tumor microenvironment, and immune checkpoint analyses revealed that the model was linked to various immune cells and immune-related pathways ($P < 0.05$). **Conclusion** Prognostic models based on necroptosis-related lncRNAs have a higher prognostic predictive efficacy for BC patients. This may assist in better tailoring treatment for clinical BC patients.

[KEY WORDS] Breast cancer; Necroptosis; TCGA; lncRNA; Prognostic modeling

基金项目:国家自然科学基金(81472033);湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0028);湖北省卫生健康科研基金资助(WJ2019M203);湖北省卫生和计划生育委员会青年人才项目(WJ2015Q021);武汉市应用基础研究(2017060201010171);武汉大学中南医院科技创新培育基金(cxpy2018031、cxpy20160054);武汉大学大学生创新项目(MS2017045、S2018301747)

作者单位:武汉大学中南医院检验科,湖北,武汉 430071

*通信作者:喻明霞, E-mail:dewrosy520@163.com

乳腺癌(Breast cancer, BC)是女性常见的肿瘤之一,2020年全球约有230万人发病和超过685 000例的死亡^[1],可见BC仍然是严重威胁人类生命健康的癌症之一。

坏死性凋亡是一种主动的程序性细胞死亡形式,兼有凋亡和坏死两大死亡形式的特征。与其他程序性细胞死亡不同的是它可以受到具体通路的调节^[2]。越来越多的研究发现^[3-5],坏死性凋亡在脑及心肌缺血、神经退行性疾病、肿瘤等多种疾病中具有重要作用。

长非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)是指长度超过200 bp的无编码蛋白作用的DNA转录产物^[6]。研究表明^[7-8],lncRNAs的异常表达与肿瘤发生、肿瘤转移和化疗耐药性密切相关,已经发现一些lncRNA通过与miRNA相互作用来调节坏死相关基因产物。lncRNA在乳腺癌发生和发展中起着重要作用,可以影响细胞死亡、代谢、上皮-间充质转化^[9-10],并且与肿瘤的耐药性高度相关^[11]。

因此,进一步了解BC中坏死性凋亡相关的lncRNA(Necroptosis-related lncRNAs, NR-lncRNA)的功能,可能为BC患者的个体化和精确治疗提供新的手段。

1 资料与方法

1.1 数据的下载与预处理

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中下载BC患者肿瘤组织及癌旁组织的RNA-seq数据集、生存数据和临床数据。将患者的临床信息和基因表达数据进行匹配,删除信息不全的数据。对基因表达数据进行归一化处理。最终获得1 113个BC样本和113个癌旁组织样本,409位患者的临床病理信息。

1.2 与坏死性凋亡基因相关的差异lncRNA的筛选与鉴定

从坏死性凋亡基因集M24779.gmt及文献检索获取了67个坏死性凋亡相关基因(Necroptosis-related genes, NRG)。通过GENECODE注释文件识别了BC患者数据集中的14 040个lncRNAs。使用limma R包应用Pearson相关算法识别NR-lncRNA,相关系数过滤标准 >0.4 且 $P<0.001$ 。并使用limma包筛选差异lncRNA(differential lncRNA, DE-lncRNA)(标准: $|\log_2 \text{fold change (FC)}|>1.5$,错误发现率(FDR) <0.05 ,调整后 $P<0.05$)。对TCGA数据集中的1 113个BC样本和113个癌旁组织样本中NR-lncRNA的表达水平进行了分析。利用igraph、pheatmap R包绘制共表达图、火山图。

1.3 预测风险评估模型的开发和验证

先利用单因素cox(uni-Cox)回归筛选预后相关的lncRNAs,并绘制森林图、热图。然后通过Lasso回归,以10倍交叉验证筛选NR-lncRNA。筛选出的lncRNA再进行多变量风险回归和风险模型的构建。构建模型时将所有患者随机分为实验组与验证组。使用以下公式及计算风险分数:风险分数 $=\sum_{k=1}^n \text{expression}(\text{lncRNA}^k) \times \text{coefficient}(\text{lncRNA}^k)$ 。用最终得到的风险分数公式为:风险分数 $=AP005131.2 \times (-0.787991650966413) + \text{MAPT} - \text{IT1} \times$

$(-0.527591380824145) + \text{AC137932.2} \times 3.55979508692127 + \text{AL358075.1} \times (-1.22783650227984) + \text{AL133467.1} \times (-1.06690767580264) + \text{COL4A2-AS1} \times (-1.6989565943766)$ 。上述公式计算的计算得到的所有患者的风险评分的中位数将患者分为高风险组及低风险组。卡方检验用于验证临床病理特征与风险组之间的相关性。独立变量分别通过单Cox和多Cox回归分析进行评估。应用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)曲线来测量模型的精确度。

1.4 列线图的建立和校准

使用survival、regplot、rms R包,根据风险组、年龄和临床病理因素建立列线图。列线图旨在评估风险评分对1年、3年、5年总生存率的预测效果。

1.5 GSEA、ssGSEA、肿瘤微环境及免疫检查点分析

通过基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)鉴定了高风险组与低风险组中差异表达的KEGG通路,旨在研究其相关的生物学过程。KEGG基因集(c2.cp.kegg.v7.0.symbols.gmt)来自网站(<https://www.gsea-msigdb.org/>)。显著富集的生物过程和途径的阈值设定为 $P<0.05$ 和 $FDR<0.25$ 。利用gsva R包通过单样本基因集富集分析(Single-sample GSEA, ssGSEA)对高低风险组之间的肿瘤浸润免疫细胞及免疫相关功能之间进行差异分析。使用ESTIMATE R包计算了肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)评分,包括基质评分、免疫评分,以及低风险组和高风险组之间的评估评分,并分析高风险组和低风险组中免疫检查点的差异表达。

1.6 统计学方法

采用R 4.1.3版本软件进行数据统计分析和绘图。采用Pearson相关算法鉴定DE-lncRNAs。采用Lasso分析筛选相关lncRNA并构建预后模型。采用log-rank统计法进行Kaplan-Meier生存分析。独立变量分别通过单因素Cox和多因素Cox回归分析进行评估。参数变量的组间比较采用Student's *t*检验及单因素方差分析,非参数变量采用卡方检验和Mann-Whitney U检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

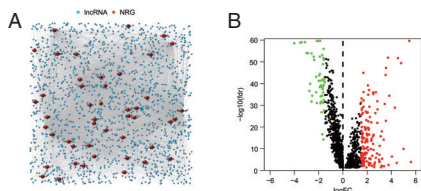
2 结果

2.1 坏死性凋亡相关的lncRNA在BC中的表达

NRG与识别出的1 627个NR-lncRNA共表达关系见图1A。可见每种NRG均与多种lncRNA具有相关性。火山图显示出筛选得到的表达上调及下调的共计190个差异表达的lncRNAs。见图1B。

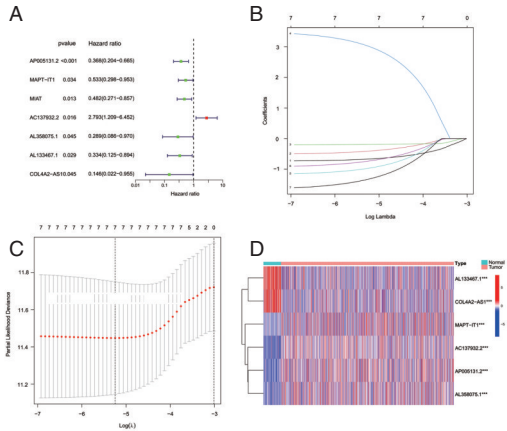
2.2 预后风险模型的构建

单变量Cox分析筛选出的7个预后相关的DE-lncRNAs的P值及风险比见图2A。Lasso回归得到的lasso系数曲线及10倍交叉验证图形见图2B~C。共有6个lncRNA纳入多Cox比例风险模型。参与模型构建的6个lncRNA在所有乳腺癌样本中的表达情况见图2D。



注:A为NRG与差异lncRNA的共表达图;B为DE-lncRNA筛选的火山图。

图1 NR-lncRNA在BC中的表达分析



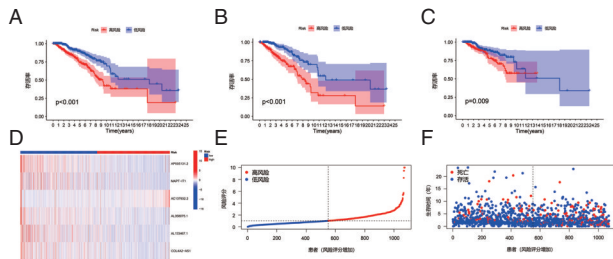
注:A为单因素cox分析得到7个相关lncRNA的森林图;B-C分别为9个相关lncRNAs的lasso系数曲线及10倍交叉验证图;D为6个模型lncRNA的表达热图。

图2 预后风险模型的构建

2.3 预后风险模型的验证

2.3.1 生存分析

总体生存分析(overall survival analysis, OS)显示低风险组的预后优于高风险组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图3A~C。热图显示,AC137932.2在高低危组的表达高于低危组,其余5个lncRNA在低危组的表达高于高危组。见图3E。风险曲线显示风险评分越低的患者存活率越低。见图3D~F。



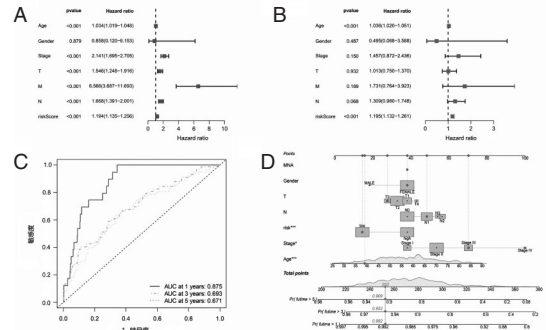
注:A~C分别为全部组、训练组、验证组的生存曲线;D~F分别为全部组的表达热图、风险曲线和临床终点散点图。

图3 预后风险模型的生存和风险分析

2.3.2 Cox回归分析及列线图的建立

根据单变量Cox回归分析,年龄、stage、T、M、N分期和风险评估均是两组患者较差生存率的独立预测因素。见图4A。多变量Cox回归分析显示年龄和风险评估是两组患者的

预测因素。见图4B。在单因素Cox和多因素Cox回归中,风险评估的风险比(Hazard ratio, HR)分别为1.194和1.195($P<0.05$)。全部组1年、3年、5年ROC曲线下面积(Area under curve, AUC)分别为0.875、0.693、0.671。见图4C。建立的列线图,可用于预测患者1年、3年、5年的生存率。见图4D。



注:A~B分别为预后模型与临床病理特征的单因素与多因素cox分析的森林图;C分别为全部组的1年、3年、5年生存ROC曲线。D为基于预后模型构建的列线图。

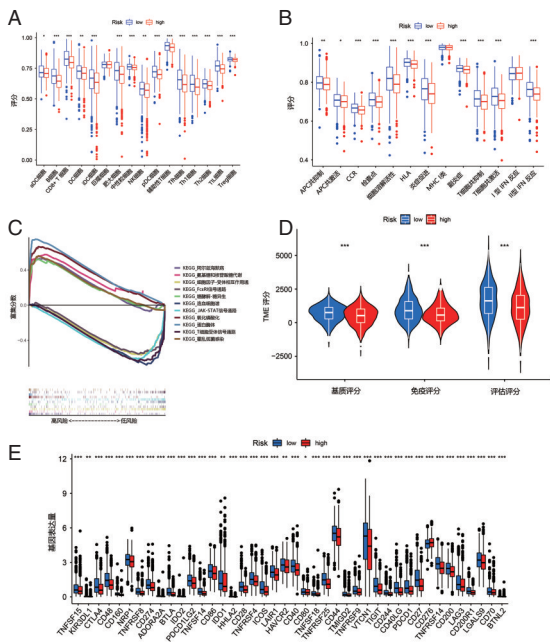
图4 风险模型的Cox分析和ROC分析

2.4 ssGSEA、GSEA、肿瘤免疫浸润、肿瘤微环境及免疫检查点分析

ssGSEA分析显示低风险组与高风险组相比,B细胞、CD8⁺T细胞、肥大细胞等多种免疫细胞富集中的差异有统计学意义($P<0.05$),在细胞因子活性、HLA、促炎等多种免疫相关功能的差异有统计学意义($P<0.05$)。见图5A~B。GSEA分析的结果显示,一些癌症和代谢相关途径得到了富集,包括阿尔兹海默病、氨基糖和核苷酸糖代谢、细胞因子-受体相互作用通路、FcεRI信号通路、糖酵解-糖异生、造血细胞谱通路与高风险组显著相关。JAK-STAT信号通路、氧化磷酸化、蛋白酶体、T细胞受体信号通路、霍乱弧菌感染通路与低风险组显著相关,见图5C。肿瘤微环境评分中的基质评分、免疫评分,以及低风险组和高风险组之间的评估评分在高低风险组间的差异有统计学意义($P<0.05$),高风险组评分均显著低于低风险组。见图5D。绝大多数分析的免疫检查点相关基因在高低风险组的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。见图5E。

3 讨论

坏死性凋亡是近年来发现的一种新型的程序性细胞死亡形式。以往研究表明,坏死性凋亡在多种癌症中发挥了作用;坏死性凋亡诱导的CXCL1和Mincle信号的平行网络可以促进巨噬细胞诱导的适应性免疫抑制进而加速胰腺癌的进展^[8]。Li等^[12]利用体外头颈鳞癌细胞模型,证明了坏死性凋亡可以通过释放损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)促进头颈鳞癌细胞的侵袭和转移。故诱导坏死性凋亡很有可能是临床癌症治疗的有效策略^[13]。研究表明^[14],部分lncRNA与坏死性凋亡、肿瘤关系密切。特别是在肝癌中,lncRNA00176的耗竭能



注：A~B 分别为免疫细胞和免疫相关功能差异的箱线图；C 为高低风险组的 KEGG 富集分析。D 为高低风险组的 TME 评分。E 为免疫检查点相关基因在高低风险组表达差异。

图 5 风险模型的列线图构建及 GSEA、ssGSEA、TME 和免疫检查点相关分析

够破坏细胞周期,并通过释放的肿瘤抑制因子 miRNA 诱导肝细胞癌中的坏死性凋亡。由 *lncRNA H19* 衍生的 *miR-675* 能下调具有死亡结构域的 Fas 相关蛋白促进肝脏的坏死性凋亡,抑制肝癌细胞的生长,可能成为肝脏炎症或肝细胞癌中的潜在的重要调节剂^[15]。*H19*、*LSINCT5* 等 lncRNA 可以通过调控增殖、转移等途径影响着 BC 的发生发展,可作为 BC 发生发展的标志物^[16]。然而到目前为止,BC 中 NR-lncRNA 的作用以及预测 BC 患者预后的潜在能力尚未阐明。

本研究利用 TCGA 数据库中 BC 患者的肿瘤数据,通过 lasso 回归构建一个由 6 个 NR-lncRNA 构成的多因素 cox 风险预后模型。总体生存分析显示低风险组的预后优于高风险组,提示风险评分在预测方面表现良好。进一步通过 ROC 分析发现风险评分具有一定的预后判断准确性,可以作为一个判断患者预后的一个标准并创的列线图来预测 BC 患者的预后。GSEA 富集分析显示 lncRNA 与许多免疫相关的生物途径中都起着重要作用,这表明 NR-lncRNA 可能与肿瘤免疫浸润有关。因此接下来尝试在风险模型中进行了及 ssGSEA、肿瘤微环境及免疫检查点分析,高危组的免疫评分和评估评分明显较低且风险模型与多种免疫细胞、免疫途径和免疫检查点相关基因表达显著相关。这些研究可能为未来免疫治疗的新靶点提供有意义的参考。

综上所述,本文运用多种生物信息学方法,系统地评估了 NR-lncRNA 在预测 BC 患者生存率方面的价值及潜在的调节机制,并进行 NR-lncRNA 预后模型的构建,发现该模型与肿瘤微环境、免疫细胞浸润、免疫检查点均有很高的相

关性。此结果可能为 BC 患者的个体化治疗和预后评估提供参考。

参考文献

[1] Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic [J]. Cell, 2023, 186(8): 1708-1728.

[2] Yan J, Wan P, Choksi S, et al. Necroptosis and tumor progression [J]. Trends Cancer, 2022, 8(1): 21-27.

[3] Yu Z, Jiang N, Su W, et al. Necroptosis: A Novel Pathway in Neuroinflammation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 701564.

[4] Lu LQ, Tian J, Luo XJ, et al. Targeting the pathways of regulated necrosis: a potential strategy for alleviation of cardio-cerebrovascular injury [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(1): 63-78.

[5] Naito M G, Xu D, Amin P, et al. Sequential activation of necroptosis and apoptosis cooperates to mediate vascular and neural pathology in stroke [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(9): 4959-4970.

[6] Tan YT, Lin JF, Li T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(2): 109-120.

[7] Jiang N, Zhang X, Gu X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 30.

[8] Su Y, Wu H, Pavlosky A, et al. Regulatory non-coding RNA: new instruments in the orchestration of cell death [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(8): e2333.

[9] Jin H, Du W, Huang W, et al. lncRNA and breast cancer: Progress from identifying mechanisms to challenges and opportunities of clinical treatment [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 25: 613-637.

[10] Amelio I, Bernassola F, Candi E. Emerging roles of long non-coding RNAs in breast cancer biology and management [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 36-45.

[11] Singh D, Assaraf YG, Gacche RN. Long non-coding RNA mediated drug resistance in breast cancer [J]. Drug Resist Updat, 2022, 63: 100851.

[12] Li J, Huang S, Zeng L, et al. Necroptosis in head and neck squamous cell carcinoma: characterization of clinicopathological relevance and in vitro cell model [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 391.

[13] Wu Y, Dong G, Sheng C. Targeting necroptosis in anticancer therapy: mechanisms and modulators [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9): 1601-1618.

[14] Tran DDH, Kessler C, Niehus SE, et al. Myc target gene, long intergenic noncoding RNA, Linc00176 in hepatocellular carcinoma regulates cell cycle and cell survival by titrating tumor suppressor microRNAs [J]. Oncogene, 2018, 37(1): 75-85.

[15] Harari-Steinfeld R, Gefen M, Simerzin A, et al. The lncRNA H19-Derived MicroRNA-675 Promotes Liver Necroptosis by Targeting FADD [J]. Cancers, 2021, 13(3).

[16] 许家瑞, 胡剑, 刘冬冬, 等. 长链非编码 RNA 在乳腺癌中的研究进展 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(1): 61-66.

MPP患儿血清IL-18、IL-33水平与FeNO、CRP水平的关系及其临床应用价值

刘娟 汪杨* 赵蓉

[摘要] **目的** 探讨肺炎支原体肺炎(MPP)患儿血清白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-33(IL-33)水平与呼出气一氧化氮(FeNO)、C-反应蛋白(CRP)水平的关系及其临床应用价值。**方法** 选择2022年1月至2023年12月邛崃市中医医院166例肺炎患儿作为感染组,根据感染病原菌分为MPP组48例与非MPP组118例,选择同期100名健康儿童作为对照组。比较三组、MPP组不同病情患儿IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平。采用Pearson线性相关分析IL-18、IL-33水平与FeNO、CRP水平的关系,采用ROC曲线分析上述指标对MPP病情严重性的诊断价值。**结果** MPP组IL-18、IL-33、FeNO、IgM均高于非MPP组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。WBC、CRP、PCT水平比较:非MPP组>MPP组>对照组,IL-18、IL-33、FeNO、IgM水平比较:MPP组>非MPP组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平比较:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示:IL-18与IL-33、FeNO、CRP呈正相关关系($P<0.05$);IL-33与FeNO、CRP呈正相关关系($P<0.05$);FeNO与CRP呈正相关关系($P<0.05$)。ROC曲线分析显示:IL-18、IL-33、FeNO、CRP单独诊断MPP病情的ROC-AUC分别为0.729(0.621~0.821)、0.750(0.651~0.850)、0.739(0.641~0.844)、0.752(0.654~0.857);联合IL-18、IL-33、FeNO、CRP诊断MPP病情的ROC-AUC为0.919(0.850~0.987),灵敏度为94.3%,特异度为89.5%。**结论** MPP患者血清IL-18、IL-33、FeNO及CRP水平与病情严重程度呈正相关,联合检测四项指标可通过协同作用显著提升诊断效能,联合诊断的结果可为MPP临床评估和诊断提供参考依据。

[关键词] 肺炎支原体肺炎;白细胞介素-18;白细胞介素-33;呼出气一氧化氮;C-反应蛋白

Relationship between serum levels of IL-18 and IL-33 and levels of FeNO and CRP in MPP subjects and their differential diagnosis value

LIU Juan, WANG Yang*, ZHAO Rong

(Department of Pediatrics, Qionglai Traditional Chinese Medicine Hospital, Qionglai, Sichuan, China, 611530)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum interleukin-18 (IL-18) and interleukin -33 (IL-33) levels and exhaled nitric oxide (FeNO) and C- reactive protein (CRP) levels in patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) and its differential diagnostic value. **Methods** From January 2022 to December 2023, 166 patients diagnosed with pneumonia were selected as the research subjects for the infection group. They were divided into the MPP group (48 cases) and the non-MPP group (118 cases) based on the pathogenic bacteria causing the infection. Meanwhile, 100 healthy children were selected as the control group. Detailed information for all subjects was recorded. The levels of IL-18 and IL-33 were measured using ELISA, FeNO was measured using an electrochemical method, and CRP was detected using an immunofluorescence dry quantitative method. Clinical differences among the three groups were compared. Pearson linear correlation was used to analyze the relationship between IL-18 and IL-33, FeNO and CRP, and ROC curve was used to analyze the differential diagnostic value of these indicators for MPP. **Results** The levels of IL-18, IL-33, FeNO, and IgM in the MPP group were higher than those in the non-MPP group and control group ($P<0.05$). Comparison of WBC, CRP, PCT levels: the non-MPP group > the MPP group > the control group. IL-1, IL-33, FeNO, and IgM levels: MPP group > non-MPP group > control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). IL-18, IL-33, FeNO, and CRP levels: severe group > moderate group > mild group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that IL-18 was positively corre-

基金项目:四川省邛崃市科技惠民技术研发项目(qlsjkjh20210029)

作者单位:邛崃市中医医院儿科,四川,邛崃 611530

*通信作者:汪杨, E-mail:2824449143@qq.com

lated with IL-33, FeNO, and CRP ($P<0.05$). IL-33 was positively correlated with FeNO and CRP ($P<0.05$). There is a positive correlation between FeNO and CRP ($P<0.05$). Diagnostic value analysis showed that the ROC-AUC of IL-18, IL-33, FeNO, and CRP alone in diagnosing MPP were 0.729 (0.621~0.821), 0.750 (0.651~0.850), 0.739 (0.641~0.844) and 0.739, respectively. The ROC-AUC of combined diagnosis of MPP was 0.919 (0.850~0.987), with a sensitivity of 94.3%, and a specificity of 89.5%. **Conclusion** The levels of serum IL-18, IL-33, FeNO, and CRP in MPP patients are positively correlated with the severity of the disease. The combined detection of these four indicators can significantly improve diagnostic efficacy through synergistic effects. The results of joint diagnosis can be used as potential biomarkers for the clinical evaluation and diagnosis of MPP.

[KEY WORDS] Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Interleukin-18; Interleukin-33; Exhaled nitric oxide; C-reactive protein

支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是儿童常见的呼吸道感染性疾病,其病程长且易引起多种并发症,给临床治疗带来了巨大挑战^[1]。近年来,炎症指标如呼出气一氧化氮 (Fractional Exhaled Nitric Oxide, FeNO) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 被广泛应用于评估 MPP 的炎症程度^[2]。然而,这些传统指标在某些情况下的敏感性和特异性仍有待提高。白细胞介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 和白细胞介素-33 (Interleukin-33, IL-33) 是近年来发现的两种重要的促炎因子,其在多种炎症性疾病中的作用已逐渐被认识,尤其是在呼吸道感染中,IL-18 和 IL-33 被认为在免疫反应中起着重要作用^[3]。IL-18 是一种典型的促炎细胞因子,主要通过激活自然杀伤细胞 (Natural killer cells, NK) 和 T 细胞,促进炎症反应^[4]。在 MPP 中,IL-18 可能通过激活局部的免疫细胞,参与支原体感染后的过度免疫反应,并且与肺部炎症的程度密切相关。IL-33 同样是一种强效的促炎细胞因子,属于 IL-1 家族,主要通过 ST2 受体介导其促炎作用^[5]。在 MPP 的免疫反应中,IL-33 可能通过诱导强烈的 Th2 型免疫反应,导致气道炎症加重,并与过敏性疾病或气道高反应性密切相关^[6]。本研究将综合探讨 IL-18、IL-33 与 FeNO、CRP 水平在 MPP 患儿中的关系,旨在揭示 IL-18、IL-33 作为新型生物标志物在 MPP 诊断和病情评估中的潜在应用价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 1 月至 2023 年 12 月邛崃市中医医院 166 例肺炎患儿作为感染组,男 103 例,女 63 例,年龄(2~14)岁,平均年龄(8.31±2.45)岁,根据患儿是否感染支原体分为 MPP 组 48 例与非 MPP 组 118 例;MPP 组参照《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)》^[7],并结合患儿临床表现、影像学检查、实验室检查对患儿病情进行分级,其中轻度 20 例,中度 14 例,重度 14 例。同期选择 100 名健康儿童作为对照组,男 66 例,女 34 例,年龄(2~14)岁,平均年龄(8.34±2.61)岁。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

MPP 组纳入标准:①年龄≥2 岁;②符合中华人民共和国国家卫生健康委员会制定的《儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版)》中对 MPP 的诊断标准^[8];③临床资料完整;④患儿监护人签署知情同意。排除标准:①年龄>14 岁;②先天性呼吸系统异常;③先天性心脏病;④合并肝肾功能

不全、恶心肿瘤、结缔组织病者;⑤精神异常或认知功能异常者;⑥临床资料不完整。

非 MPP 纳入标准:①年龄≥2 岁;②符合中华人民共和国国家卫生健康委员会制定的《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》中对非 MPP 的诊断标准^[9];③临床资料完整;④患儿监护人签署知情同意。排除标准与 MPP 组相同。

对照组纳入标准:①年龄≥2 岁;②为健康体检儿;③临床资料完整;④监护人签署知情同意。排除标准与 MPP 组相同。

1.2 方法

1.2.1 基本信息收集

研究对象入组后由责任护士负责收集相关信息,包括年龄、性别、临床症状(咳嗽、喘息、气促、鼻塞等)。

1.2.2 相关指标检测

所有入组对象均空腹抽取静脉血 3 mL,应用赛德力 Saideli 离心机离心处理血液样本,离心半径为 5 cm,离心速度为 3 000 r/min,离心时间为 3 min,离心处理完毕后收集上清液,并在 -20℃ 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 IL-18、IL-33、降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 水平,采用电化学法检测 FeNO,采用免疫荧光干式定量法检测 CRP 水平,应用免疫散射比浊法检测 IgM。IL-18 试剂盒 (厂家:上海晶抗生物工程有限公司;规格:48T/96T); IL-33 试剂盒 (厂家:上海机纯实业有限公司;规格:48T/96T); PCT 试剂盒 (厂家:厦门海菲生物技术有限公司;规格:100T)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件包处理实验数据。正态分布且方差齐的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,组内两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,采用 Pearson 线性相关性分析 MPP 组患儿 IL-18、IL-33 与 FeNO、CRP 水平的相关性,采用 ROC 曲线分析诊断价血清 IL-18、IL-33、FeNO、CRP 在预测 MPP 患儿病情进展中的应用价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿临床资料比较

三组性别比较差异有统计学意义 ($P>0.05$),非 MPP 组年龄 ≥6 岁、咳嗽比例低于 MPP 组,喘息比例、气促比例、发绀比例、鼻塞比例低于 MPP 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表1 三组患儿临床资料比较 [n(%)]

临床特征	非MAP (n=118)	MPP组 (n=48)	对照组 (n=100)	χ^2 值	P值	
年龄	≥6岁	60(50.85)	35(72.92)	58(58.00)	6.816	0.033
	<6岁	58(49.15)	13(27.08)	42(42.00)		
性别	男	73(61.86)	30(62.50)	66(66.00)	0.427	0.808
	女	45(38.14)	18(37.50)	34(34.00)		
咳嗽	有	40(33.90)	26(54.17)		5.852	0.016
	无	78(66.10)	22(45.83)			
喘息	有	74(62.71)	20(41.67)		6.153	0.013
	无	44(37.29)	28(58.33)			
发热	有	102(86.44)	40(83.33)		0.266	0.606
	无	16(13.56)	8(16.67)			
气促	有	96(81.36)	30(62.50)		6.633	0.010
发绀	是	44(37.29)	10(20.83)		4.209	0.040
	否	74(62.71)	38(79.17)			
鼻塞	是	30(25.42)	5(10.42)		4.618	0.032
	否	88(74.58)	43(89.58)			

2.2 三组患儿实验室指标比较

WBC、CRP、PCT水平比较:非MPP组>MPP组>对照组,IL-18、IL-33、FeNO、IgM水平比较:MPP组>非MPP组>对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 MPP组不同病情患儿血清IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平比较

IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平比较:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 MPP组不同病情患儿血清IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-18(pg/mL)	IL-33(pg/mL)	FeNO(ppb)	CRP(mg/L)
轻度组	20	123.85±4.36	178.22±4.98	24.78±4.02	10.47±2.02
中度组	14	139.88±3.98 ^a	195.42±4.10 ^a	28.43±4.36 ^a	12.98±2.36 ^a
重度组	14	148.82±4.77 ^{ab}	211.21±4.28 ^{ab}	32.58±3.82 ^{ab}	15.98±3.14 ^{ab}
F值		21.363	23.986	26.882	19.882
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^aP<0.05;与中度组相比,^bP<0.05。

2.4 MPP组患儿IL-18、IL-33与FeNO、CRP水平的相关性

MPP组患儿IL-18与IL-33、FeNO、CRP呈正相关关系(P<0.05);IL-33与FeNO、CRP呈正相关关系(P<0.05);FeNO与CRP呈正相关关系(P<0.05)。见表4。

2.5 IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平对MPP病情严重程度的诊断价值

各指标单独诊断MPP病情严重程度的ROC-AUC分别为0.729(0.621~0.821)、0.750(0.651~0.850)、0.739(0.641~

表4 MPP组患儿IL-18、IL-33与FeNO、CRP水平的相关性

因素	IL-18		IL-33		FeNO		CRP	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
IL-18			0.303	<0.001	0.321	<0.001	0.313	<0.001
IL-33					0.364	<0.001	0.278	0.017
FeNO							0.262	0.022
CRP								

0.844)、0.752(0.654~0.857)。联合应用上述指标对MPP病情严重程度进行诊断,结果显示,ROC-AUC为0.919(0.850~0.987),灵敏度为94.3%,特异度为89.5%。见表5、图1。

表5 IL-18、IL-33、FeNO、CRP水平对MPP病情严重程度的诊断价值

因素	AUC(0.95 CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值
IL-18	0.729(0.621~0.821)	84.5	61.0	0.452	125.68 pg/mL
IL-33	0.750(0.651~0.850)	85.4	65.5	0.505	164.36 pg/mL
FeNO	0.739(0.641~0.844)	84.3	63.1	0.471	24.31 ppb
CRP	0.752(0.654~0.857)	86.0	66.6	0.523	11.02 mg/L
联合应用	0.919(0.850~0.987)	94.3	89.5	0.831	

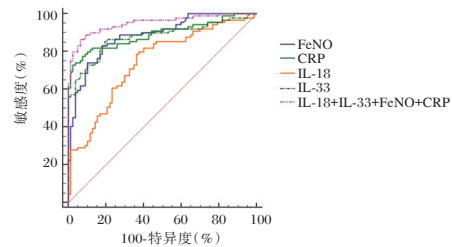


图1 ROC曲线图

3 讨论

MPP是常见的由肺炎支原体引起的儿童呼吸道感染,临床上需要依赖生物标志物来帮助诊断和评估病情^[10]。

本次研究中,MPP组患儿的IL-18、IL-33、FeNO和CRP水平显著高于非MPP组和健康对照组,表明MPP患者存在炎症因子异常升高的情况,且这些指标与MPP患儿病情严重程度呈正相关,提示IL-18、IL-33、FeNO及CRP对MPP的诊断和病情评估具有重要价值。IL-18作为促炎细胞因子,可通过激活NF-κB信号通路促进Th1细胞分化,加剧肺部炎症反应;其水平升高与肺泡上皮损伤程度密切相关,可能通过上调基质金属蛋白酶导致肺组织重构^[11]。IL-33作为警报素,在气道上皮细胞损伤时释放,通过激活ST2受体促进Th2型免疫应答,诱发嗜酸性粒细胞浸润和黏液高分泌,加

表2 三组患儿实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	IL-18(pg/mL)	IL-33(pg/mL)	FeNO(ppb)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	IgM(g/L)
非MPP组	118	14.78±2.55	102.81±15.18	136.56±16.52	22.63±4.51	18.81±2.18	2.56±0.52	0.73±0.11
MPP组	48	12.81±2.12 ^a	135.81±21.38 ^a	192.86±22.52 ^a	28.12±5.57 ^a	12.81±2.38 ^a	0.86±0.12 ^a	1.62±0.17 ^a
对照组	100	5.81±1.48 ^{ab}	40.71±6.18 ^{ab}	111.66±10.22 ^{ab}	13.72±3.17 ^{ab}	6.71±1.18 ^{ab}	0.26±0.12 ^{ab}	0.72±0.17 ^{ab}
F值		6.354	5.364	4.698	6.325	7.259	5.884	4.364
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与非MPP组相比,^aP<0.05;与MPP组相比,^bP<0.05。

重气道高反应性^[12]。FeNO作为气道炎症的生物标志物,其水平升高反映一氧化氮合酶活性上调,与气道上皮细胞损伤后诱导型NOS过度表达直接相关,可提示气道重塑风险^[13]。CRP作为急性时相反应蛋白,其浓度升高不仅反映全身炎症状态,还可能与支原体感染引发的补体激活途径有关,易导致肺组织氧化应激损伤^[14]。朱丽臻等^[15]发现,IL-18在MPP患儿中明显升高且与病情严重程度相关。温娜等^[16]证实,IL-33在MPP急性期显著升高。本研究的创新点在于系统探讨IL-18、IL-33与FeNO、CRP的联合检测价值,与倪萍等^[17]关于联合检测评估重症肺炎风险的研究结论相印证。本研究通过ROC曲线分析发现,四项指标联合检测的AUC值达0.919(灵敏度94.3%,特异度89.5%),其诊断效能显著优于单一指标检测。

综上所述,MPP患儿血清IL-18、IL-33、FeNO及CRP水平与病情严重程度呈正相关,通过检测这些指标能有效反映MPP患者病情进展及预后情况。同时,通过联合检测可有效提高诊断的准确性及特异性,对指导MPP患儿临床用药具有积极的作用。

参考文献

- [1] 刘庆业. 盐酸氨溴索联合盐酸丙卡特罗治疗对小儿支原体肺炎患儿疗效及机体细胞免疫应答的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2023,34(12):1472-1475.
- [2] 林鸿滨. 阿奇霉素序贯疗法联合布地奈德雾化吸入对支原体肺炎患儿肺功能及炎症反应的影响研究[J]. 中国医药指南, 2022,20(36):34-37.
- [3] 曹囡囡,黄莉,焦琼杰,等. 基于NLRP3/IL-1 β 、IL-18通路探讨CARDS Tx在儿童重症肺炎支原体肺炎中的作用[J]. 医学研究杂志, 2023,52(1):61-65.
- [4] 刁敏,张冲林,赵秀侠. 重组人干扰素 α -2b联合布地奈德、异丙托溴铵雾化对小儿毛细支气管炎疗效及IL-18、IL-33的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2020,42(3):485-490.
- [5] 李俊. IL-6、FeNO对儿童肺炎支原体感染伴气道高反应临床应用价值探讨[D]. 南昌:南昌大学, 2020.
- [6] 林雪芹,林君飞,周巧敏,等. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清炎症因子及免疫功能变化[J]. 中国基层医药, 2020,27(19):2361-2364.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023,50(2):79-85.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 中国合理用药探索, 2023,20(3):16-24.
- [9] 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)编写审定专家组. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019,17(9):771-777.
- [10] 张袁露,黄咏,陈婷婷,等. 肺炎支原体感染患儿血清免疫球蛋白和炎症因子水平变化及其临床意义[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2024,31(10):43-46.
- [11] 詹文丽,苏显都. CD64、CRP、PCT及NLR对儿童社区获得性肺炎的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2020,25(5):701-706.
- [12] 谢家平,李小梅,谭风华,等. 儿童肺炎支原体感染Ficolin-3、STAT3、TLR4、NF- κ B水平及其诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2025,35(4):582-586.
- [13] 朱晓晨,付迎新,赵淑青,等. 血清D-二聚体、IL-6、IL-18对儿童难治性肺炎支原体[J]. 临床与病理杂志, 2022,42(2):376-381.
- [14] 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.
- [15] 朱丽臻,范文萃,李梦瑶,等. 外周血NLRP3、IL-18和IL-1 β 在肺炎支原体肺炎患儿中的表达及检测意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023,16(6):860-863.
- [16] 温娜,费世暖,钟素红,等. IL-33及ST2在肺炎支原体肺炎患儿外周血中的表达及其与肺功能的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2024,23(8):860-863.
- [17] 倪萍,张芙蓉. 血清TLR4、IL-25、IL-33与小儿肺炎支原体肺炎病情的相关性及预测价值分析[J]. 徐州医科大学学报, 2024,44(4):307-312.
- [23] Liu Z, Tao B, Fan S, et al. Over-expression of microRNA-145 drives alterations in β -adrenergic signaling and attenuates cardiac remodeling in heart failure post myocardial infarction [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12): 11603-11622.
- [24] Davidson-Moncada J, Papavasiliou FN, Tam W. MicroRNAs of the immune system: roles in inflammation and cancer [J]. Ann Ny Acad Sci, 2010, 1183: 183-194.
- [25] Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(10): 692-703.
- [26] Yin X, Wang X, Wang S, et al. Screening for Regulatory Network of miRNA-Inflammation, Oxidative Stress and Prognosis-Related mRNA in Acute Myocardial Infarction: An in silico and Validation Study [J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 1715-1731.
- [27] Van de Vrie M, Heymans S, Schroen B. MicroRNA involvement in immune activation during heart failure [J]. Cardiovasc Drug Ther, 2011, 25(2): 161-170.
- [28] Cunningham JW, Myhre PL. NT-proBNP Response to Heart Failure Therapies: An Imperfect Surrogate [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(13): 1333-1336.
- [29] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [30] Patnaik SK, Mallick R, Yendamuri S. Detection of microRNAs in dried serum blots [J]. Anal Biochem, 2010, 407(1): 147-149.
- [31] Vogel B, Keller A, Frese KS, et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure [J]. Eur Heart J, 2013, 34(36): 2812-2822.
- [32] Zhang J, Xing Q, Zhou X, et al. Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7766-7774.
- [33] Li G, Song Y, Li YD, et al. Circulating miRNA-302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure [J]. Biomark Med, 2018, 12(8): 871-880.
- [34] Chen F, Yang J, Li Y, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure [J]. Hellenic J Cardiol, 2018, 59(4): 209-214.

(上接第1387页)

血培养中病原菌的耐药性及耐碳青霉烯肠杆菌目细菌的耐药基因分析

王均梅¹ 郑楠¹ 焦玲¹ 张然¹ 张天一¹ 侯素君^{1*} 朱元祺²

[摘要] 目的 研究血培养中病原菌的构成和耐药性及耐碳青霉烯肠杆菌目细菌(CRE)的耐药基因,指导临床合理使用抗菌药物,为院内感染的有效监控提供依据。方法 对日照市中医医院2019至2023年血培养分离的病原菌进行鉴定和药敏试验,采用改良碳青霉烯酶灭活试验(mCIM)和EDTA改良碳青霉烯酶灭活试验(eCIM)联合检测碳青霉烯酶表型;通过WHONET5.6和SPSS 25.0进行统计分析。运用聚合酶链反应(PCR)扩增耐药基因,产物进行测序分型。结果 24 855份血培养共检出病原菌3 149株,阳性率约为12.7%。非重复菌株1 222株,主要分布在监护室。革兰阴性(G^-)杆菌的分离率(69.39%)高于革兰阳性(G^+)球菌(28.64%);亚胺培南、美罗培南、替加环素、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦和头孢替坦对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌耐药率均低于5%;但对喹诺酮类、头孢唑林、氨苄西林耐药率相对较高。人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌对青霉素G、红霉素、克林霉素耐药率均超过73%;金黄色葡萄球菌对利福平、庆大霉素、喹诺酮类、复方新诺明的耐药率均不超过27%。2023年首次检出5株CRE,其中4株初步判断产金属- β 内酰胺酶;PCR扩增结果显示2株阴沟肠杆菌、1株肺炎克雷伯菌、1株大肠埃希菌产碳青霉烯酶,均携带NDM基因,1株阴沟肠杆菌未检出;基因测序确定耐药基因亚型为bla_{NDM-1}。结论 该院血培养中 G^- 杆菌分离率高于 G^+ 球菌,肠杆菌目细菌所占比例较高,对常用抗菌药物呈现不同的耐药性;检出5株CRE,耐药基因均为bla_{NDM-1}。临床应重视血培养及药敏试验结果,有针对性的合理使用抗菌药物。

[关键词] 血培养;病原菌;细菌耐药性;耐碳青霉烯肠杆菌目细菌;耐药基因

Drug resistance of pathogenic bacteria in blood cultures and analysis of drug resistance genes in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria

WANG Junmei¹, ZHENG Nan¹, JIAO Ling¹, ZHANG Ran¹, ZHANG Tianyi¹, HOU Sujun^{1*}, ZHU Yuanqi²

(1. Department of Clinical Laboratory, Department of Clinical Laboratory, Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao, Shandong, China, 276800; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 266003)

[ABSTRACT] **Objective** To study the composition and antimicrobial resistance of pathogens in blood cultures, as well as the resistance genes of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), in order to guide rational use of antimicrobial drugs and provide a basis for effective surveillance of hospital-acquired infections. **Methods** Pathogens isolated from blood cultures at Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital between 2019 and 2023 were identified and antimicrobial susceptibility tests were conducted. The modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM) were used in combination to detect carbapenemase phenotypes. Statistical analysis was performed using WHONET 5.6 and SPSS 25.0. Polymerase chain reaction (PCR) was used to amplify resistance genes, and the PCR products were sequenced for genetic typing. **Results** A total of 24 855 blood culture specimens were tested, resulting in the identification of 3 149 pathogenic strains, with a positivity rate of approximately 12.7%. A total of 1 222 unique pathogens were identified, predominantly from the intensive care unit (ICU). The isolation rate of Gram-negative (G^-) bacilli (69.39%) was higher than that of Gram-positive (G^+) cocci (28.64%). Imipenem, meropenem, tigecycline, piperacillin/tazobactam, amikacin, cefoperazone/sulbactam, and cefotetan exhibited resis-

基金项目:日照市中医医院院内立项(RZZY2021LC-09);青大附院“临床医学+X”(2019-3399)

作者单位:1.日照市中医医院检验科,山东,日照 26800

2.青岛大学附属医院检验科,山东,青岛 266003

*通信作者:侯素君, E-mail:2216496263@qq.com

tance rates of less than 5% for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; however, the resistance rates to quinolones, cefazolin, and ampicillin were relatively high. *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* exhibited resistance rates of over 73% to penicillin G, erythromycin, and clindamycin. The resistance rates of *Staphylococcus aureus* to rifampicin, gentamicin, quinolones, and trimethoprim-sulfamethoxazole were not more than 27%. In 2023, five CRE strains were detected for the first time. Four of these strains were initially identified as producing metallo- β -lactamase. PCR amplification revealed that two strains of *Enterobacter cloacae*, one of *Klebsiella pneumoniae*, and one of *Escherichia coli* were carbapenemase-producing and all carried NDM genes. One strain of *Enterobacter cloacae* did not show carbapenemase production. Gene sequencing identified the resistance gene subtype as *bla*_{NDM-1}. **Conclusion** The isolation rate of Gram-negative bacilli was higher than that of Gram-positive cocci in the blood cultures of this hospital, and Enterobacteriaceae accounted for a larger proportion. These pathogens exhibited varying degrees of resistance to commonly used antimicrobial agents. Five CRE strains were detected, and all carried the *bla*_{NDM-1} resistance gene. Clinical attention should be paid to blood culture and antimicrobial susceptibility testing results, and antimicrobial agents should be used rationally and appropriately based on these findings.

[KEY WORDS] Blood culture; Pathogens; Bacterial resistance; Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE); Resistance genes

血流感染(Bloodstream infections, BSI)作为医院内获得感染中严重的感染性疾病之一,主要由于病原菌侵入血流后繁殖并释放毒素从而引发机体出现寒战、高热、肝脾肿大、多脏器衰竭等症状^[1]。由于近年来侵入性操作的增加和广谱抗生素的临床应用,BSI率居高不下,多重耐药菌和广泛耐药菌越来越多,其中(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)引起的感染形式最为严峻^[2]。因此,研究医院血培养中的病原菌构成、耐药性以及CRE的耐药基因,能为BSI的临床治疗与院内感染的监控提供坚实的科学依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集2019年至2023年在日照市中医医院住院患者血培养分离的菌株,去除同一患者的重复分离株。本研究已通过伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细菌培养和鉴定

采用梅里埃 BacT/ALERT 3D 240 血培养仪进行培养,阳性报警后按照《全国临床检验操作规程(第四版)》进行细菌培养与分离,采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱、全自动微生物鉴定系统进行菌种鉴定。

1.2.2 药敏试验

采用 VITEK2 Compact 及配套药敏卡、纸片扩散法、E-test 等进行药敏试验。质控菌株为 ATCC29213、ATCC25922、ATCC700603 等。依据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)抗微生物药物敏感性试验执行标准进行结果判断。

1.2.3 碳青霉烯酶表型筛选试验

依据 CLSI 标准操作^[3]。如果美罗培南的抑菌圈直径在 eCIM 与 mCIM 试验中的差值 ≥ 5 mm,提示检出金属- β 内酰胺酶;如果直径差 ≤ 4 mm,判断为丝氨酸蛋白酶阳性。

1.2.4 基因检测

煮沸裂解法把 DNA 模板提取,运用 PCR 扩增耐碳青霉烯酶基因,结果在凝胶成像仪上观察。引物序列查阅文献^[4]。见表 1。由上海生工生物工程合成引物后测序分析,基因序列在 <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/blast.cgi> 比对,确定耐药基因亚型。

表 1 PCR 扩增碳青霉烯类耐药基因引物

引物	引物序列(5'-3')	目的基因	产物长度(bp)
NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC	<i>bla</i> _{NDM}	621
NDM-R	CGGAATGGCTCATCACGATC		
IMP-F	GGAATAGAGTGGCTTAAATC	<i>bla</i> _{IMP}	232
IMP-R	GGTTTAAAYAAAACAACCACC		
KPC-Fm	CGTCTAGTTCTGTCTTG	<i>bla</i> _{KPC}	798
KPC-Rm	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG		

1.3 统计学方法

使用 WHONET5.6 软件和 SPSS 25.0 进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 血培养标本数据

2019年至2023年共检测血培养24 855瓶。见表2。去除同一患者的重复菌株,共检出病原菌1 222株。

表 2 2019-2023 年血培养标本送检量及阳性率 [$n(\%)$]

	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	χ^2 值	P 值
标本量	4 104	4 722	5 246	5 080	5 703		
阳性例数	572(13.94)	537(11.37)	718(13.69)	604(11.89)	719(12.60)	20.857	<0.001

2.2 病原菌种类及构成

1 222 株病原菌中, G⁻杆菌主要是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌; G⁺球菌主要是人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌; 真菌为 1.96%。见表 3。

表 3 血培养 1 222 株病原菌种类及构成 (n, %)

病原菌	n	构成比(%)
G ⁻ 杆菌	848	69.40
大肠埃希菌	440	36.01
肺炎克雷伯菌	163	13.34
铜绿假单胞菌	29	2.37
鲍曼不动杆菌	21	1.72
阴沟肠杆菌	20	1.64
粘质沙雷氏菌	14	1.15
其他 G ⁻ 杆菌	161	13.17
G ⁺ 球菌	350	28.64
人葡萄球菌	57	4.66
金黄色葡萄球菌	54	4.42
表皮葡萄球菌	51	4.17
头状葡萄球菌	26	2.13
溶血葡萄球菌	24	1.96
腐生葡萄球菌	20	1.64
屎肠球菌	15	1.23
无乳链球菌	14	1.15
其他 G ⁺ 球菌	89	7.28
真菌	24	1.96
合计	1 222	100.00

2.3 病原菌科室分布及构成

1 222 株病原菌广泛分布在各临床科室, 主要集中在急诊科、重症医学科等监护室。见表 4。

表 4 血培养 1 222 株病原菌科室分布及构成 (n, %)

病原菌	n	构成比(%)
急诊监护室	249	20.38
重症医学科	139	11.37
脑病科	123	10.07
颅脑外科	94	7.69
肺病科	87	7.12
肿瘤科	76	6.22
脾胃病科	72	5.89
泌尿外科	48	3.93
感染科	33	2.70
儿科	33	2.70
风湿肾内科	25	2.05
心血管	25	2.05
其他	218	17.84
合计	1222	100.00

2.4 主要 G⁺球菌与 G⁻杆菌的耐药性

主要 G⁺球菌中, 耐甲氧西林的人葡萄球菌检出 64.9% (37/57); 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 检出 14.8% (8/54)。见表 5。

主要 G⁻杆菌中, 产超广谱 β 内酰胺酶 (Extended-Spectrum β-Lactamases, ESBL) 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别为 34.8% (153/440)、10.4% (17/163)。见表 6。

表 5 主要革兰阳性球菌对常用抗菌药物耐药率 (%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (n=54)	人葡萄球菌 (n=57)
万古霉素	0	0
替考拉宁	0	0
奎奴普汀/达福普汀	0	0
利奈唑胺	0	0
利福平	4.9	0.9
四环素	14.1	39.6
苯唑西林	14.8	64.9
庆大霉素	18.3	5.4
左氧氟沙星	19.0	53.2
环丙沙星	23.9	51.4
复方新诺明	26.7	34.8
红霉素	73.2	87.4
克林霉素	73.2	77.5
青霉素 G	89.1	80.0

表 6 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物耐药率 (%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=440)	肺炎克雷伯菌 (n=163)
替加环素	0	0
美罗培南	0.2	0.6
亚胺培南	0.2	0.6
哌拉西林/他唑巴坦	0.8	3.9
阿米卡星	1.0	1.1
头孢哌酮/舒巴坦	1.1	4.9
头孢替坦	2.1	4.2
阿莫西林/克拉维酸钾	5.8	4.7
头孢吡肟	6.8	8.5
头孢他啶	10.8	9.7
氨曲南	18.8	10
头孢曲松	34.8	10.4
庆大霉素	35.1	8.6
头孢呋辛	36.0	18.3
左氧氟沙星	45.7	17.5
头孢唑啉	45.9	32.6
复方新诺明	52.5	35.2
氨苄西林	79.0	100

2.5 碳青霉烯酶耐药表型筛选结果

1 222 株病原菌中, 2023 年检出 5 株 CRE 菌株, 分别是阴沟肠杆菌 3 株、肺炎克雷伯菌 1 株、大肠埃希菌 1 株, 其中 4 株 mCIM 和 cCIM 试验阳性, 产金属-β 内酰胺酶; 1 株未发现碳青霉烯酶。

2.6 碳青霉烯酶耐药基因扩增结果

PCR 扩增结果显示, 5 株 CRE 菌株中 (阴沟肠杆菌 2 株、肺炎克雷伯菌 1 株、大肠埃希菌 1 株) 产碳青霉烯酶, 均携带 NDM 基因, 1 株 (阴沟肠杆菌) 未检出。

2.7 基因测序

耐药基因扩增结果和目的基因、阳性对照条带位置的扩增产物送上海生工生物工程完成测序, 确定具体亚型均为 bla_{NDM-1}。见图 1。

3 讨论

BSI 是一种严重且病死率较高的感染性疾病^[5]。血培养是诊断 BSI 病原菌的最可靠方法^[6]。本研究近 5 年血培养送

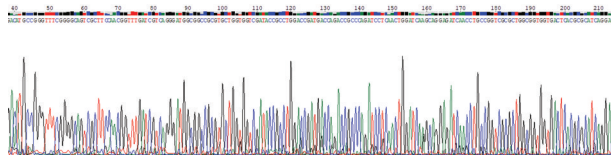


图1 菌株 *bla*_{NDM-1} 耐药基因 PCR 产物测序峰图

检量总体呈逐年上升趋势;阳性率波动在 11.4%~13.9%,高于白杨等^[7]10%的检出率,低于陈俊等的检出率 14.54%^[8],这可能与采血部位、采血量、送检套数以及患者个人差异等因素有关。

1 222 株病原菌中,G⁺杆菌为 69.39%,G⁺球菌为 28.64%,与多地医院报道一致^[9-11]。G⁺杆菌中,大肠埃希菌 36.01%,肺炎克雷伯菌 13.34%;G⁺球菌中,人葡萄球菌 4.66%,金黄色葡萄球菌 4.42%。人葡萄球菌既是引起血流感染的常见菌,也是血培养中常见的污染菌,应结合临床和采样质量综合判断^[12]。病原菌检出较高的科室主要集中在急诊科、重症医学科等监护室,早期临床医生经验用药中,如果药物使用不当,极易导致耐药菌的产生;其次监护室相对封闭,患者住院时间长、免疫力低、多数导尿、插管、呼吸机等有创操作,加大了 BSI 的发生率。监护室患者的高死亡率是全球共识,而获得性 BSI 正是其高病死率的重要原因^[13]。

1 222 株病原菌中,人葡萄球菌、金黄色葡萄球菌对青霉素 G、红霉素、克林霉素耐药率超过 73%,不推荐作为经验用药;对利福平、喹诺酮类等耐药率低于 27%。万古霉素、利奈唑胺敏感性 100%,临床选用可以覆盖大部分 G⁺球菌。MRCNS 检出 65.1%;MRSA 检出 14.8%,MRSA 明显低于本院 40% 的检出率^[12],这与医院规模发展,科室人员严格执行手卫生、实施标准预防等管理措施得当有关。

1 222 株病原菌中,G⁺杆菌主要是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌^[14],ESBL 菌株分别占 34.8%、10.8%。常见耐药基因是 CTX-M、SHV、TEM。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对替加环素耐药率为 0%,但替加环素中枢神经系统毒性大,成本高,不建议应用;对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等耐药率低于 5%,可以选择经验用药;对碳青霉烯类抗菌药物耐药性相对较低,分别为 0.2%、0.6%。2023 年首次发现 5 株 CRE,其中 4 株初步判断产金属-β 内酰胺酶,1 株未检出。需引起感控部门及临床科室的高度重视,采取适当措施,严格实施抗菌药物分级管理,控制其使用及审批。

本研究 CRE 菌株以产 NDM 型金属酶为主,头孢他啶/阿维巴坦可与氨曲南联合用药治疗产金属酶的 CRE 感染,而其他新型 β 内酰胺酶抑制剂如雷利巴坦、法硼巴坦对金属酶无效^[14]。2023 年 5 株 CRE 菌株中,4 株产碳青霉烯酶,1 株未检出,但是产 ESBL,可能为高产头孢菌素酶或 ESBL 合并膜孔蛋白缺失^[15]。基因测序确定 CRE 菌株均携带 *bla*_{NDM-1} 基因,与陆书华等一致^[16]。感染携带 *bla*_{NDM-1} 基因细菌的患者治疗难度大,常用抗生素无效,会延长病程,提高病死率,给临床带来巨大挑战。

本院监护室是 BSI 发生的主要科室,引起 BSI 的病原菌以肠杆菌目细菌为主,同时伴有 CRE 菌株出现。应提高临床血培养送检意识,优化处理流程,掌握 CRE 产生的碳青霉烯酶基因型,有助于临床实施更精准的抗感染治疗方案。

参考文献

- [1] 张瀚之,余琳,张晏栋,等.血培养中碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染特征及耐药基因分析[J].中国人兽共患病学报,2022,38(10):874-882.
- [2] 喻华,徐雪松,李敏,等.肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):671-680.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. M100-S30, CLSI, 2020.
- [4] Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes.[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011,70(1):119-123.
- [5] Lodise TP, Zhao Q, Fahrback K, et al. A systematic review of the association between delayed appropriate therapy and mortality among patients hospitalized with infections due to *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*: how long is too long?[J]. BMC infect Dis, 2018,18(1):625.
- [6] Cheng J, Zhang G, Li Q, et al. Time to positivity of *Klebsiella pneumoniae* in blood culture as prognostic indicator for pediatric bloodstream infections [J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(11):1689-1698.
- [7] 白杨,弓艳娥,李晖,等.2015-2020年晋东南地区某医院血培养病原菌分布及耐药性分析[J].长治医学院学报,2022,36(04):264-270.
- [8] 陈俊,王燕,钱耀先,等.某院血流感染常见病原菌分布特征及耐药性分析[J].检验医学与临床,2019,16(2):200-203.
- [9] 房杰,陈明慧,孙兰菊,等.2018-2020年17482例血培养病原菌分布及耐药性分析[J].中国中西医结合外科杂志,2022,28(2):166-172.
- [10] 王娜,张珍珍,张伟东.2012-2019年某医院血流感染病原菌变迁及耐药性分析[J].中国抗生素杂志,2021,46(1):62-67.
- [11] 罗国兰,李梦薇,朱虹贞,等.2017-2020年柳州某医院血流感染病原菌变迁及耐药性分析[J].国外医药抗生素分册,2022,43(4):267-271.
- [12] 候素君,李建新,王均梅,等.2125份血液标本细菌培养及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(13):1888-1890.
- [13] Zhu S, Kang Y, Wang W, et al. The clinical impacts and risk factors for non-central line-associated bloodstream infection in 5046 intensive care unit patients: an observational study based on electronic medical records [J]. Crit Care, 2019, 3(1): 10.1186/s13054-019-2353-5.
- [14] Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, et al. Emerging carbapenem-resistant enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: a review [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 4363-4374.
- [15] 任建伟,朱光发.碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌的耐药机制与快速检测[J].心肺血管病杂志,2023,42(10):1087-1091.
- [16] 陆书华,李晓哲,刘凌云,等.山东某院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床感染特征及耐药基因分析[J].检验医学,2020,8(35):757-762.

不同麻醉方式对腹腔镜阑尾切除术患者Hb、Hct、PTX3水平的影响

李晓敏¹ 刘未^{2*} 王槐青¹ 刘荣¹ 金连萍¹

[摘要] **目的** 探讨全麻与腰硬联合麻醉对腹腔镜阑尾切除术患者临床疗效及血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Hct)与长戊聚糖识别蛋白3(PTX3)水平的影响。**方法** 选取2023年7月至2024年3月上海市奉贤区中心医院收治的102例行腹腔镜阑尾切除术患者为观察对象,依据麻醉方法不同分为A组(全麻, $n=50$ 例)、B组(腰硬联合麻醉, $n=52$ 例)。比较两组麻醉相关指标(麻醉起效时长、术后清醒时间、术后住院时长)、疼痛情况[数字疼痛评分(Numerical Rating Scale, NRS)]、生命体征(平均动脉压、心率)、血液相关指标[Hb、Hct]、PTX3水平及不良反应总发生率。**结果** B组麻醉起效时长、术后清醒时间、术后住院时长均短于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后6 h、12 h、24 h、48 h时的NRS评分均出现下降,且B组术后12 h、24 h、48 h时NRS评分比A组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。B组气腹建立后平均动脉压高于A组,气腹建立后、术毕时的心率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B组术后12 h、术后24 h时的血清Hb、Hct水平高于A组,PTX3水平低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。B组不良反应总发生率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在腹腔镜阑尾切除术中,应用腰硬联合麻醉在减轻术后疼痛、促进快速康复、减轻机体炎症、减少全身血液动力学干扰中的效果均优于全麻,且安全性较高。

[关键词] 全麻;腰硬联合麻醉;腹腔镜阑尾切除术;血红蛋白;红细胞比容;长戊聚糖识别蛋白3

Effects of different anesthesia methods on Hb, Hct and PTX3 levels in patients undergoing laparoscopic appendectomy

LI Xiaomin¹, LIU Wei^{2*}, WANG Huaiqing¹, LIU Rong¹, JIN Lianping¹

(1. Department of Anesthesiology, 2. Department 1 of Cardiovascular Disease, Fengxian District Central Hospital, Shanghai, China, 201499)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of general anesthesia and combined spinal-epidural anesthesia on clinical efficacy and levels of hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and pentosan recognition protein 3 (PTX3) in patients undergoing laparoscopic appendectomy. **Methods** A total of 102 patients undergoing laparoscopic appendectomy at Shanghai Fengxian District Central Hospital from July 2023 to March 2024 were selected as observation subjects. Based on different anesthesia methods, they were divided into group A (general anesthesia, $n=50$ cases) and group B (combined spinal-epidural anesthesia, $n=52$ cases). Anesthesia-related indicators such as anesthesia onset time, postoperative awake time, and postoperative hospital stay, as well as pain levels measured by the Numerical Rating Scale (NRS), vital signs (mean arterial pressure, heart rate), blood-related indicators [Hb, Hct], PTX3 levels, and the total incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The onset time of anesthesia, recovery time of self-consciousness, postoperative awake time, extubation time, and postoperative hospitalization time in group B were shorter than those in group A, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The NRS scores of the two groups decreased at 6 h, 12 h, 24 h, and 48 h after the operation. The B group had lower scores than the A group at 12 h, 24 h, and 48 h post-operation, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The mean arterial pressure after establishing pneumoperitoneum in group B was higher than that in group A, and the heart rate after establishing pneumoperitoneum and post-operation was lower than that in group A, and the differences were

基金项目:上海市科学技术委员会“扬帆计划”(22YF1511000)

作者单位:1.上海市奉贤区中心医院麻醉科,上海201499

2.上海市奉贤区中心医院心血管一病区,上海201499

*通信作者:刘未, E-mail: pizhouliuwei@163.com

statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum Hb and Hct in group B were higher than those in group A at 12 h and 24 h post-operation, and the level of PTX3 was lower than that in group A, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in group B was lower than that in group A, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** In laparoscopic appendectomy, combined spinal-epidural anesthesia is superior to general anesthesia in reducing postoperative pain, promoting rapid recovery, decreasing body inflammation, minimizing systemic hemodynamic interference and enhancing safety. This information can serve as a reference for selecting the most appropriate anesthesia strategy.

[KEY WORDS] General anesthesia; Combined spinal-epidural anesthesia; Laparoscopic appendectomy; Hemoglobin; Hematocrit; Pentosan recognition protein 3

阑尾炎是外科常见的急性腹部疾病,主要治疗手段为手术切除术。随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜阑尾切除术已成为首选治疗方案^[1]。手术过程中麻醉的选择极其重要,可直接影响患者术后恢复进程及生物学指标变化^[2]。全麻与腰硬联合麻醉作为腹腔镜阑尾切除术常用的麻醉技术,均有一定镇痛效果。全麻可提供充分镇痛与理想的手术操作环境,但易受到呼吸、循环等生理功能干扰,增加术后康复风险;相反,腰硬联合麻醉在保障手术顺利进行的同时,展现出对患者生理功能干扰较小的优势^[3]。临床证实^[4],评估血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、红细胞比容(Hematocrit value, Hct)可全面了解患者贫血状况,为手术麻醉方案制定及术后恢复提供依据。长戊聚糖识别蛋白3(Pentraxin 3, PTX3)水平变化能够反映手术引起的炎症反应程度及组织修复情况^[5]。本研究旨在探讨不同麻醉方式对腹腔镜阑尾切除术患者Hb、Hct与PTX3的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年7月至2024年3月上海市奉贤区中心医院收治的102例行腹腔镜阑尾切除术患者为观察对象,依据麻醉方法不同分为A组(全麻, $n=50$ 例)、B组(腰硬联合麻醉, $n=52$ 例)。其中A组男29例,女21例,年龄20~55岁,平均年龄(35.22 ± 2.47)岁,平均BMI(23.25 ± 1.74) kg/m^2 ,ASA分级:I级38例、II级12例;B组男31例,女21例,年龄21~56岁,平均年龄(35.58 ± 2.30)岁,平均BMI(23.60 ± 1.52) kg/m^2 ,ASA分级:I级39例、II级13例。两组临床资料比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①患者均出现腹胀、腹痛、呕吐及发热等典型临床表现,满足腹腔镜阑尾切除术适应症,且术前检查未发现严重并发症;②对麻醉药物代谢和耐受性良好;③对本研究涉及的麻醉药物无过敏或不良反应史;排除标准:①存在心脏功能不全;②患有慢性炎症性疾病、糖尿病、高血压等慢性疾病;③存在恶性肿瘤、肝肾功能不全、严重感染性疾病等疾病或并发症;④处于妊娠期、产褥期或哺乳期妇女;⑤近一个月内接受过其他外科手术;⑥存在凝血障碍。

1.2 方法

A组实施全身麻醉方案^[6]。

B组实施腰硬联合麻醉^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组麻醉相关指标比较

包括麻醉起效时长、术后清醒时间、术后住院时长。

1.3.2 两组疼痛情况比较

运用数字疼痛评分(Numerical Rating Scale, NRS)^[8]予术后6 h、12 h、24 h、48 h评价两组疼痛情况,让患者在一条标有0~10刻度-直线上选择代表自己当前疼痛强度的数字,划分为4个等级,分别为无痛(0分)、轻度(1~3分)、中度(4~7分)、重度(8~10分),分值与疼痛程度呈正比。

1.3.3 两组生命体征比较

于麻醉前5 min、麻醉诱导后、气腹建立后、术毕,采用金科威心电监护仪UT4000Fpro(上海爱宝医疗器械有限公司)测定两组平均动脉压及心率。

1.3.4 两组血液相关指标、PTX3水平比较

于麻醉前、术毕、术后12 h、术后24 h,分别抽取患者空腹状况静脉血2 mL,行离心($3\ 000\ \text{r}/\text{min}$, 10 min, 离心半径9 cm),分离血清,使用ZC980全自动血细胞分析仪(山东赛诺菲电子科技有限公司)检测血液相关指标Hb、Hct水平,试剂盒均来自武汉艾美捷科技有限公司。采用酶联免疫吸附试验法测定血清PTX3水平,试剂盒来自北京索莱宝科技有限公司。

1.3.5 两组不良反应比较

不良反应包含呼吸抑制、低血压、头痛、恶心呕吐等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用Fisher精确检验或 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组麻醉相关指标比较

B组麻醉起效时长、术后清醒时间、术后住院时长均短于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组麻醉相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	麻醉起效时长 (min)	术后清醒时间 (min)	术后住院时长 (d)
A组	50	13.52 ± 1.77	19.13 ± 2.22	5.48 ± 1.53
B组	52	5.54 ± 0.69	10.68 ± 2.10	3.35 ± 0.76
t 值		30.215	19.754	8.956
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组疼痛情况比较

两组术后6 h、12 h、24 h、48 h时的NRS评分均下降,且术后12 h、24 h、48 h时,B组NRS评分比A组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组NRS评分比较 [$(\bar{x}\pm s)$,分]

组别	n	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
A组	50	6.74±2.07	6.22±1.83	5.63±1.43 ^{ab}	4.27±0.94 ^{abc}
B组	52	6.46±2.21	5.44±1.41 ^a	4.82±1.20 ^{ab}	3.84±0.49 ^{abc}
t值		0.659	2.416	3.103	2.913
P值		0.510	0.017	0.002	0.004

注:与同组间术后6 h相比,^a $P<0.05$;与术后12 h相比,^b $P<0.05$;与术后24 h相比,^c $P<0.05$ 。

2.3 两组生命体征比较

B组气腹建立后平均动脉压高于A组,气腹建立后、术毕时的心率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组血液相关指标、PTX3水平比较

术后12 h、术后24 h时,B组血清Hb、Hct水平高于A组,PTX3水平低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应情况比较

B组不良反应总发生率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表3 两组平均动脉压、心率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	平均动脉压(mmHg)				心率(次/min)			
		麻醉前5 min	麻醉诱导后	气腹建立后	术毕	麻醉前5 min	麻醉诱导后	气腹建立后	术毕
A组	50	92.74±13.74	85.25±13.87 ^a	89.85±14.56	92.26±14.74 ^b	70.35±11.58	63.92±11.92 ^a	67.90±11.57	79.86±11.55 ^{abc}
B组	52	93.27±13.61	89.74±13.74	95.98±15.39 ^b	95.74±14.68 ^b	70.52±10.62	62.50±10.74 ^a	62.47±10.45 ^a	72.05±10.13 ^{bc}
t值		0.195	1.642	2.064	1.194	0.077	0.632	2.489	3.634
P值		0.845	0.103	0.041	0.235	0.938	0.528	0.014	<0.001

注:与同组间麻醉前5 min相比,^a $P<0.05$;与麻醉诱导后相比,^b $P<0.05$;与气腹建立后相比,^c $P<0.05$ 。

表4 两组血液相关指标、PTX3水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hb(g/L)			
		麻醉前	术毕	术后12 h	术后24 h
A组	50	130.74±6.04	124.09±8.74 ^a	116.52±6.20 ^{ab}	111.33±4.14 ^{abc}
B组	52	131.05±6.85	125.85±8.52 ^a	120.69±5.28 ^{ab}	116.90±6.40 ^{abc}
t值		0.242	1.029	3.661	5.196
P值		0.809	0.305	<0.001	<0.001

组别	n	Hct(%)			
		麻醉前	术毕	术后12 h	术后24 h
A组	50	0.42±0.22	0.34±0.18	0.24±0.14	0.22±0.07
B组	52	0.40±0.25	0.35±0.17	0.29±0.11	0.27±0.09
t值		0.067	0.034	3.026	3.123
P值		0.946	0.975	0.003	0.002

组别	n	PTX3(ng/mL)			
		麻醉前	术毕	术后12 h	术后24 h
A组	50	1.39±0.18	2.12±0.35 ^a	4.19±1.18 ^{ab}	5.12±1.35 ^{abc}
B组	52	1.28±0.24	2.06±0.33 ^a	3.08±0.88 ^{ab}	4.06±1.23 ^{abc}
t值		0.237	0.891	5.399	4.147
P值		0.812	0.375	<0.001	<0.001

注:与同组间麻醉前相比,^a $P<0.05$,与术毕相比,^b $P<0.05$,与术后12 h比,^c $P<0.05$ 。

表5 两组不良反应总发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	呼吸抑制	低血压	头痛	恶心呕吐	总发生率
A组	50	3	3	2	2	10(20.00)
B组	52	1	1	1	0	3(5.77)
χ^2 值						4.641
P值						0.031

3 讨论

腰硬联合麻醉是将局麻药注入蛛网膜下腔和硬膜外腔以实现脊神经根阻滞;相比之下,全麻通过吸入、静脉或肌肉

注射给予麻醉药物,镇痛效果好且操作简便。有研究指出^[9],腰硬联合麻醉在髋关节置换术中能快速起效,减少患者等待时间,且术后恢复快。本研究发现,腰硬联合麻醉术后患者术后恢复进程更快,分析原因可能是:其对肠道功能干扰小,可减少术中应激反应且镇痛效果显著,使患者能更早下床活动,加快术后恢复进程。薛玉婷等^[10]研究结果显示,腰硬联合麻醉方式可降低老年骨科手术患者疼痛程度,且安全性较高。腰硬联合麻醉结合硬膜外麻醉和腰麻双重优势,通过不同药物途径和神经阻滞方式,提供了更为全面的麻醉效果,镇痛效果更为持久,有助于减少术后疼痛发生和持续时间,提高患者舒适度。

国内外研究表明^[11],腰硬联合麻醉可减少术中液体输入量和体液丢失,使血液相对浓缩。在腹腔镜阑尾切除术后,评估Hb、Hct水平可明确患者贫血状态及血液状况。Hb负责氧气运输,其浓度直接反映血液携氧效能。Hct作为红细胞在血液总体积中所占比例的量化指标,可进一步补充Hb信息。在本研究中,B组术后12 h、术后24 h血清Hb、Hct水平高于A组。分析原因可能是:相对于全身麻醉而言,腰硬联合麻醉可减少术中液体输入量或降低术中体液丢失程度,故血液相对浓缩,使得Hb、Hct水平升高。虽腹腔镜阑尾切除术属于微创手术,但术中仍存在少量出血,腰硬联合麻醉可通过其良好镇痛效果和肌松作用,减少术中应激反应、血管张力,减少术中出血量^[12]。PTX3由巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞分泌,其水平的升高常提示机体存在炎症反应^[13]。本研究结果显示,术后12 h、术后24 h时,B组PTX3水平低于A组。分析原因:腰硬联合麻醉可精确控制麻醉区域,减少全身性药物使用,对全身生理机能干扰更小,进而减少全身性炎症反应和

(下转第1406页)

RPR对急性胰腺炎患者疾病转归的预测价值

邓卫宁¹ 周柯^{2*} 吕远³ 胡国鹏⁴ 彭相颖⁵

[摘要] **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)/血小板计数(PLT)比值(RPR)对急性胰腺炎(AP)患者疾病转归的预测价值。**方法** 选取2021年3月至2024年3月西安医学院附属宝鸡医院收治的134例AP患者,均接受AP标准化治疗,根据治疗后疾病转归分入转归良好组($n=108$)和转归不良组($n=26$)。收集两组临床资料,采用全自动血细胞分析仪检测两组RDW、PLT,并计算RPR。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析RPR对AP患者疾病转归的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨AP患者疾病转归的影响因素。**结果** 转归不良组RDW、RPR明显高于转归良好组,PLT明显低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。RDW、PLT及RPR预测AP患者疾病转归的AUC分别为0.732、0.819、0.904,RPR预测AP患者疾病转归的AUC显著高于RDW、PLT单独预测的AUC($Z=7.897$ 、 10.195 , $P<0.001$)。多因素分析显示:疾病严重程度重症、APACHE II评分 ≥ 13.16 分、MPV ≥ 11.46 fL、RPR ≥ 0.10 是AP患者疾病转归的危险因素($P<0.05$)。**结论** 高RPR与AP患者疾病转归不良有关,RPR对预测AP患者疾病转归具有重要临床价值。

[关键词] 红细胞分布宽度/血小板计数比值;急性胰腺炎;疾病转归

The predictive value of RPR for the prognosis of patients with acute pancreatitis

DENG Weining¹, ZHOU Ke^{2*}, LV Yuan³, HU Guopeng⁴, PENG Xiangying⁵

(1. Department of Clinical Laboratory, 3. Department of Hepatobiliary, Pancreatico-Splenic Surgery, 4. Department of Emergency Medicine, 5. Department of Gastroenterology, Baoji Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Baoji, Shaanxi, China, 721006; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710032)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of red blood cell distribution width (RDW)/platelet count (PLT) ratio (RPR) in predicting disease outcome in patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 134 AP patients admitted to Baoji Hospital affiliated to Xi'an Medical College from March 2021 to March 2024 were selected for this study. All patients received standardized treatment for AP and were then divided into a good outcome group ($n=108$) and a poor outcome group ($n=26$) based on their disease outcomes after treatment. Clinical data for all subjects were collected and RDW and PLT of AP patients were measured using an automatic blood cell analyzer. Additionally, the RPR was calculated. The predictive value of RPR for determining disease outcome in AP patients was analyzed using ROC. The influencing factors of disease outcome in AP patients were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** RDW and RPR in the poor outcome group were higher than those in the good outcome group, while PLT was lower than those in the good outcome group, with statistical significance ($P<0.05$). The AUC of RDW, PLT, and RPR to predict the disease outcome of AP patients was 0.732, 0.819, and 0.904, respectively. The AUC of RPR for predicting disease outcomes in AP patients was significantly higher than that of RDW and PLT alone ($Z=7.897$, 10.195 , $P<0.001$). Multivariate analysis showed that the severity of the disease severe APACHE II score ≥ 13.16 , MPV ≥ 11.46 fL,

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-137)

作者单位:1. 西安医学院附属宝鸡医院医学检验科,陕西,宝鸡 721006

2. 空军军医大学第一附属医院检验科,陕西,西安 710032

3. 西安医学院附属宝鸡医院肝胆胰脾外科,陕西,宝鸡 721006

4. 西安医学院附属宝鸡医院急诊医学科,陕西,宝鸡 721006

5. 西安医学院附属宝鸡医院消化内科,陕西,宝鸡 721006

*通信作者:周柯, E-mail: susannajoke@126.com

and RPR ≥ 0.10 were risk factors for disease outcome in AP patients ($P < 0.05$). **Conclusion** High RPR levels are associated with poor disease outcomes in AP patients, indicating that RPR has significant clinical value in predicting disease outcomes in these patients.

[KEY WORDS] Red blood cell distribution width/platelet count ratio; Acute pancreatitis; Disease outcome

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的消化系统疾病,其临床症状包括腹痛、恶心、呕吐、发烧和胰酶水平升高等^[1]。根据病情严重程度,AP可分为轻症和重症,轻症通常预后良好,而重症的治疗难度较大,病死率高达30%^[2-3]。因此,早期对AP患者疾病转归进行预测尤为重要。既往临床多采用各种评分系统对AP预后进行评估,评分系统综合了多种指标,导致使用时实际操作繁琐、耗时较长,难以实现早期快速、实时、动态评估,存在一定局限性^[4]。随着检验技术的发展,血清学指标在疾病评估中的广泛应用。红细胞分布宽度(red distribution width, RDW)和血小板计数(platelet, PLT)是常见的血常规指标,有研究发现^[5], RDW/PLT 比值(RDW to PLT Ratio, RPR)是突发性耳聋高压氧治疗预后的重要预测因子。本研究拟探讨RPR对AP患者疾病转归的预测价值,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年3月至2024年3月西安医学院附属宝鸡医院收治的134例AP患者,其中男81例,女53例;年龄28~72岁,平均(48.29±12.14)岁;身体质量指数(body mass index, BMI)18.00~27.00 kg/m²,平均(23.78±3.04)kg/m²;疾病严重程度^[6]:轻症87例,重症47例。纳入标准:①患者均通过影像学检查确诊,且符合AP诊断标准^[7];②发病24 h内入院;③临床资料齐全;④首次发病;⑤患者家属签署知情同意书。排除标准:①有慢性胰腺炎、胰腺肿瘤、胆道肿瘤等既往病史;②合并恶性肿瘤患者;③合并血液系统疾病患者;④入院前3个月内接受过重大手术;⑤合并有严重的心、肝、肾等重要脏器疾病患者;⑥合并其他全身炎症性疾病患者;⑦合并有精神障碍或者认知异常患者;⑧入院24 h内死亡患者。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集AP患者的一般资料,包括性别、年龄、BMI、疾病严重程度、疾病类型、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、发病至入院时间、急性生理与慢性健康评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)等。

1.2.2 血液指标检测

抽取AP患者空腹状态下的外周静脉血3 mL。①其中1 mL采用希森美康医用电子有限公司的XN-2800全自动血细胞分析仪检测血红蛋白、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)、RDW、PLT,并计算RPR(RDW/PLT)。②另外2 mL

进行离心处理并留取血清,离心参数:3 000 r/min 离心10 min,离心半径为8 cm,采用全自动生化分析仪AU5800检测TG和TC。

1.2.3 疾病转归判断及分组

患者均依据《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》进行AP标准化治疗,在治疗结束后进行疗效评估。疗效评估标准^[8]:痊愈指治疗后腹痛、腹胀、恶心、呕吐等临床症状消失,血清淀粉酶恢复至正常范围;好转指治疗后临床症状部分缓解,血清淀粉酶有所下降但未完全恢复正常;无效指治疗后临床症状未缓解,甚至加重,血清淀粉酶无下降趋势。痊愈和好转归为疾病转归良好组,无效患者归为疾病转归不良组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,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RPR对AP患者疾病转归的预测价值,采用DeLong检验比较曲线下面积(area under curve, AUC);采用多因素Logistic回归分析AP患者疾病转归的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组RDW、PLT及RPR比较

134例AP患者转归良好108例,转归不良26例。转归不良组RDW、RPR高于转归良好组,PLT低于转归良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组RDW、PLT及RPR比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RDW(%)	PLT($\times 10^9/L$)	RPR
转归良好组	108	13.91±1.38	178.13±28.34	0.08±0.01
转归不良组	26	17.05±2.31	141.95±24.98	0.12±0.02
<i>t</i> 值		8.994	5.972	14.622
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 RPR对AP患者疾病转归的预测价值

RDW、PLT及RPR预测AP患者疾病转归的AUC分别为0.732、0.819、0.904,RPR预测AP患者疾病转归的AUC显著高于RDW、PLT单独预测的AUC($Z=7.897, 10.195, P < 0.001$)。见表2、图1。

表2 RPR对AP患者疾病转归的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
RDW	0.732	0.687~0.782	15.48%	0.808	0.648
PLT	0.819	0.774~0.869	160.04 $\times 10^9/L$	0.846	0.611
RPR	0.904	0.859~0.954	0.10	0.923	0.796

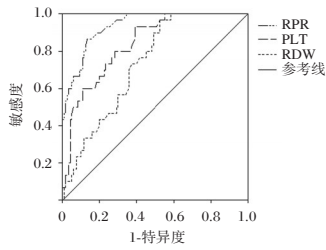


图1 ROC曲线图

2.3 AP患者疾病转归的单因素分析

转归不良组患者疾病严重程度重症比例、APACHE II评分、MPV均高于转归良好组,差异有统计学意义(P 均 <0.05),两组性别、年龄、BMI、疾病类型、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、发病至入院时间、血红蛋白、WBC、TG、TC比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 AP患者疾病转归的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

指标	转归良好组 ($n=108$)	转归不良组 ($n=26$)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	67(62.04)	14(53.85)	0.588	0.443
女	41(37.96)	12(46.15)		
年龄(岁)	47.86 \pm 12.57	48.72 \pm 10.24	0.324	0.747
BMI(kg/m^2)	23.59 \pm 3.55	23.97 \pm 2.61	0.513	0.609
疾病严重程度				
轻症	76(70.37)	11(42.31)	7.247	0.007
重症	32(29.63)	15(57.69)		
疾病类型				
酒精性	10(9.26)	4(15.38)	2.055	0.561
血脂性	13(12.04)	5(19.23)		
胆源性	46(42.59)	9(34.62)		
其他	39(36.11)	8(30.77)		
吸烟史	27(25.00)	11(42.31)	3.090	0.079
饮酒史	35(32.41)	13(50.00)	2.821	0.093
合并高血压	16(14.81)	7(26.92)	2.161	0.142
合并糖尿病	12(11.11)	4(15.38)	0.364	0.546
发病至入院时间(h)	11.81 \pm 3.15	12.73 \pm 3.93	1.272	0.206
APACHE II评分(分)	10.94 \pm 2.65	15.37 \pm 2.91	7.508	<0.001
血红蛋白(g/L)	142.51 \pm 26.13	145.03 \pm 25.64	0.443	0.658
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	11.75 \pm 3.41	12.04 \pm 3.62	0.385	0.701
MPV(fL)	10.23 \pm 1.31	12.69 \pm 1.56	8.275	<0.001
TG(mmol/L)	2.46 \pm 0.34	2.51 \pm 0.31	0.684	0.495
TC(mmol/L)	4.07 \pm 1.25	4.21 \pm 1.04	0.528	0.598

2.4 AP患者疾病转归的多因素分析

将AP患者疾病转归情况作为因变量(转归良好=0、转归不良=1),使用单因素分析中 $P<0.05$ 的指标及RPR作为自变量进行多因素logistic逐步回归分析,结果显示:疾病严重程度重症、APACHE II评分 ≥ 13.16 分、MPV $\geq 11.46\text{fL}$ 、RPR ≥ 0.10 是AP患者疾病转归的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 AP患者疾病转归的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P 值
疾病严重程度	轻症=0;重症=1	0.873	0.241	13.122	2.394(1.493~3.840)	<0.001
APACHE II评分	<13.16 分=0; ≥ 13.16 分=1	0.765	0.228	11.258	2.149(1.375~3.360)	0.001
MPV	$<11.46\text{fL}$ =0; $\geq 11.46\text{fL}$ =1	0.921	0.294	9.814	2.512(1.412~4.469)	0.002
RPR	<0.10 =0; ≥ 0.10 =1	1.096	0.257	18.187	2.992(1.808~4.952)	<0.001

3 讨论

AP是一种常见的急腹症,发病涉及胆道疾病、酗酒、高脂血症等因素,严重时可导致胰腺出血、脓肿,甚至坏死^[9]。临床上,轻症AP通常采用保守治疗方式,大多患者治疗后预后良好;而重症AP的治疗则需要重症监护、抗生素治疗和手术干预等综合措施,尽管目前的治疗手段不断进步,但预后仍然不佳^[10-11]。因此,早期的预后预测对于AP患者具有重要意义。

传统的预后预测评分系统需要综合血压、心率等临床指标,项目繁琐,导致临床应用受限。因此,寻求简单实用的标志物预测患者预后极为重要。RDW是反映红细胞体积分布异质性的指标,其升高与炎症反应、氧化应激、营养不良等病理状态有关^[12]。PLT是血液检查中最常见的参数,其减少或增多均可提示机体的炎症反应、凝血功能异常等^[13]。RPR是由RDW和PLT组成的复合指标,具有获取简单、方便快捷、性价比高等优点,已在多种疾病的预后评估中得到应用。一项研究发现,RPR可作为评估AP严重程度的预测指标^[14]。Liu等^[15]研究表明,与其他无创性检测指标相比,RPR在预测晚期肝纤维化方面具有较高的准确性。本研究中,转归不良组RDW、RPR高于转归良好组,PLT低于转归良好组,表明较高的RDW、RPR以及较低的PLT与AP患者疾病转归不良有关。其原因为,AP发病时体内释放各种炎症介质、毒素,导致自由基生成增多,进而引起红细胞膜脂质过氧化,红细胞形态和体积不一致,表现为RDW的升高;同时,炎症因子释放也会抑制骨髓功能,促进未成熟红细胞进入外周血液循环,使RDW进一步增大;体积增大的红细胞释放到外周循环时,会导致微循环灌注不足,加重胰腺组织缺血缺氧,进而增加AP患者的预后不良风险。广泛的炎症反应破坏血管内皮细胞,使血小板聚集和活化,并激活凝血途径,形成微血管血栓,血小板的大量消耗造成血小板消耗性减少;此外,炎症因子释放还会抑制骨髓中血小板的生成,导致血小板下降。RPR综合了RDW和PLT的优势,能在单一数值中同时体现这两个方面的影响,其升高提示了炎症反应的严重性和骨髓功能的受损,进而影响患者预后。

本研究ROC曲线显示,RPR预测AP患者疾病转归的AUC显著高于RDW、PLT单一预测的AUC,表明与单独使用RDW、PLT指标相比,RPR能够更准确地识别高风险患者,为临床提供更可靠的预后信息。进一步多因素结果显示,疾病严重程度重症、APACHE II评分 ≥ 13.16 分、MPV $\geq 11.46\text{fL}$ 和RPR ≥ 0.10 是AP患者疾病转归的危险因素。提示临床可通过早期检测AP患者RPR,并综合考虑疾病严重程

度、APACHE II 评分、MPV 等因素,制定更为精准的治疗方案,以改善预后。

综上所述,高 RPR 与 AP 患者疾病转归不良有关,RPR 对预测 AP 患者疾病转归具有重要临床价值。

参考文献

- [1] Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251-1276.
- [2] Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(7): 1194-1201.
- [3] 崔军利,尹华强,倪培源,等. SIRI、S II 及 HCAR 联合检测对重症急性胰腺炎患者并发感染性胰腺坏死的评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9): 1631-1634.
- [4] Hu JX, Zhao CF, Wang SL, et al. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(37): 5268-5291.
- [5] 程慧,郑洪忠,储晨晨,等. 红细胞分布宽度/血小板计数比值对突发性耳聋高压氧治疗预后的预测价值[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(10): 55-60.
- [6] 徐丹丹,肖奥齐,杨维森,等. CT 影像组学-临床指标联合模型早期预测急性胰腺炎严重程度[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(10): 1383-1389.
- [7] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(7): 578-587.
- [8] 陈良,蔡兆辉,魏国峰,等. 入院早期 SOFA 评分联合红细胞分布宽度对急性胰腺炎短期预后的预测价值分析[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(2): 216-219.
- [9] Wiley MB, Mehrotra K, Bauer J, et al. Acute Pancreatitis: Current Clinical Approaches, Molecular Pathophysiology, and Potential Therapeutics[J]. *Pancreas*, 2023, 52(6): e335-e343.
- [10] Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, et al. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(18): 2747-2763.
- [11] Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(3): 419-437.
- [12] Brown M, Nassoiy S, Plackett T, et al. Red blood cell distribution width and outcome in trauma patients[J]. *J Osteopath Med*, 2021, 121(2): 221-228.
- [13] Hua Y, Wang R, Yang J, et al. Platelet count predicts mortality in patients with sepsis: A retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(38): e35335.
- [14] Jagodić Ejubović A, Ejubović M, Jahić R, et al. The Role of Red Cell Distribution Width (RDW), RDW/Platelet Ratio, and Mean Platelet Volume as Prognostic Markers in Acute Pancreatitis Severity and Complications Based on the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score [J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e66193.
- [15] Liu L, Cao J, Zhong Z, et al. Noninvasive indicators predict advanced liver fibrosis in autoimmune hepatitis patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(7): e22922.

(上接第 1402 页)

PTX3 释放;其次,腰硬联合麻醉能有效控制手术区域的疼痛,减少术后疼痛应激反应。进一步研究结果显示,B 组不良反应总发生率低于 A 组,表明腰硬联合麻醉安全性更高。综上所述,在腹腔镜阑尾切除术中,应用腰硬联合麻醉在减轻术后疼痛、促进快速康复、减轻机体炎症、减少全身血液动力学干扰中的效果均优于全麻,且安全性较高。

参考文献

- [1] 武通帅,何佳伟,张良,等. 微血管减压术治疗典型和非典型三叉神经痛患者的不同疗效分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(4): 31-36.
- [2] 薛国剑,张国华,丁超,等. 卵巢癌肿瘤细胞减灭术中腹横肌平面阻滞和局部浸润麻醉的术后镇痛效果比较[J]. *感染、炎症、修复*, 2022, 23(4): 226-228.
- [3] 夏向锋,巫艳青,徐文庆,等. 不同麻醉方式在老年髋部骨折患者中的麻醉效果及对应激反应和免疫水平的影响研究[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(22): 2528-2531.
- [4] 周柏靖,张维森,徐琳,等. 广州中老年人血红蛋白和红细胞压积与高血压的相关性研究[J]. *实用预防医学*, 2021, 28(7): 780-784.
- [5] 董敏,丁莹,安贞,等. 正念认知干预对膝关节置换术后患者恐动心理及自我效能的影响[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(10): 108-112.
- [6] 王辉,吴磊. 腰硬联合及全麻对老年下肢骨折患者的麻醉效果及凝血功能的影响[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(3): 639-640.
- [7] 李亚东,张侃. 全麻和腰硬联合麻醉对老年下肢骨折手术患者循环功能、认知功能及疼痛的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(1): 102-105+109.
- [8] Slusher AL, Fico BG, Dodge KM, et al. Impact of acute high-intensity interval exercise on plasma pentraxin 3 and endothelial function in obese individuals-a pilot study[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2021, 121(6): 1567-1577.
- [9] 张智安,雷国栋. 腰硬联合麻醉与全身麻醉对髋关节置换术患者血流动力学及应激反应的比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(13): 80-83.
- [10] 薛玉婷曹俊浩. 全身麻醉与腰硬联合麻醉用于老年骨科手术的临床对比观察[J]. *贵州医药*, 2022, 46(10): 1603-1604.
- [11] 崔一佳,魏永川,胡乃光. 全麻或腰硬联合麻醉对老年 TKA 术后深静脉血栓形成和精神状态的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2021, 48(5): 883-886.
- [12] 马尧尧,茹金玲,周贤平. PCT 与血清 ADA, Hb 对肺部感染的诊断价值分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(3): 485-488.
- [13] 梁学进,柴红波,倪小兵. 自体牙-骨移植联合富血小板纤维蛋白影响种植体周围缺损的机制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19(3): 240-245.

右美托咪定联合七氟烷用于心肌缺血手术及其对血清BDNF、S100B蛋白、cTnT水平的影响

崔魁 李永强 殷亚鹏 白娜 郎志斌*

[摘要] **目的** 探讨右美托咪定联合七氟烷对心肌缺血手术患者BDNF、S100B、cTnT水平及术后认知功能和心功能的影响。**方法** 选取漯河市中心医院2023年1月至2024年6月142例心肌缺血手术患者,随机分为试验组(七氟烷+右美托咪定)和对照组(七氟烷+安慰剂),比较两组术前后BDNF、S100B、cTnT、LVEF、CO、CV及MMSE评分。**结果** 两组手术时间及术中出血量比较差异无统计学意义($P>0.05$);试验组术后6h、12hBDNF水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),S100B、cTnT水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后6h、12h试验组CO、CV、LVEF、MMSE评分均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定联合七氟烷能改善心肌缺血手术患者术后认知及心功能,可能通过提高BDNF水平、降低S100B和cTnT水平发挥作用。

[关键词] 右美托咪定;七氟烷;心肌缺血;脑源性神经营养因子;S100钙结合蛋白B;心肌损伤标志物

Effects of dexmedetomidine combined with Sevoflurane on BDNF, S100B protein and cTnT levels in patients with myocardial ischemia

CUI Kui, LI Yongqiang, YIN Yapeng, BAI Na, LANG Zhibin*

(Anesthesia Department of Luohe Central Hospital, Luohe, Henan, China, 462300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine combined with sevoflurane on the levels of NF, S100B, and cTnT in patients undergoing myocardial ischemia surgery and its effect on postoperative cognitive function and cardiac function. **Methods** 142 cases of patients undergoing myocardial ischemia surgery were randomly divided into the experimental group (sevoflurane dexmedetomidine) and the control group (sevoflurane placebo). The levels of BDNF, S100B, cTnT, LVEF, CV, and MMSE scores were compared between the two groups before and after the operation. **Results** There was no significant difference in the operation time and intraoperative blood loss between the two groups ($P>0.05$). The BDNF levels at 6 and 12 hours after the operation in the experimental group were significantly higher than in the control group ($P<0.05$), and the S100B and cTnT levels were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The CO, CV, LVEF, and MMSE scores at 6 and 12 hours after the operation in the experimental group were like those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with sevoflurane can enhance cognitive and cardiac function in patients undergoing myocardial ischemia surgery. This combination may work by increasing BDNF levels and decreasing S100B and TnT levels.

[KEY WORDS] Dexmedetomidine; Sevoflurane; Myocardial ischemia; Brain-derived neurotrophic factor; S100 calcium-binding protein B; Biomarkers of myocardial injury

近年来,随着心血管疾病的高发,心肌缺血手术的需求不断增加^[1]。然而,心肌缺血手术过程中的麻醉管理一直是临床关注的重点和难点^[2]。但传统麻醉方法在手术安全和术后恢复方面存在局限。右美托咪定作为一种选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑及麻醉辅助作用,已被

证明在麻醉实践中具有较好的安全性和有效性^[3]。七氟烷则因其良好的麻醉效果和少有不良反应被广泛应用^[4]。两者联合使用,既能发挥右美托咪定的镇静镇痛作用,又能利用七氟烷的稳定麻醉效果,为心肌缺血患者麻醉管理提供优化选择。血清脑源性神经营养因子(BDNF)^[5]、S100B蛋白^[6]和cTnT^[7]

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220124)

作者单位:漯河市中心医院麻醉科,河南,漯河 462300

*通信作者:郎志斌, E-mail: dr.lang@zzu.edu.cn

是评估神经和心肌损伤的重要生物标志物。本研究通过监测这些标志物,探讨右美托咪定联合七氟烷对神经和心肌保护机制的影响,为临床麻醉管理提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取漯河市中心医院2023年1月至2024年6月拟行心肌缺血手术的患者142例,基于随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组均为71例。纳入标准:①因心肌缺血需接受手术者;②年龄40岁~70岁;③患者均自愿参与并签署知情同意书。排除标准:①严重肝肾疾病、精神系统疾病、近期服用抗抑郁药、镇静药、严重器质性疾病等。两组在一般资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组患者进入手术室后,通过面罩吸氧5 min,维持血氧饱和度(SpO₂)在98%左右。麻醉诱导阶段通过静脉途径给予芬太尼(生产企业:羚锐制药,批准文号H42022076),按5 μg/kg剂量给药。随后联合应用咪达唑仑(生产单位:江苏恩华药业股份有限公司,批准文号H20050079)0.3 mg/kg与罗库溴铵(生产商:成都美域高制药有限公司,批准文号H202003700)0.8 mg/kg实施静脉注射,完成气管插管操作。术中采用双通道麻醉维持方案:经呼吸回路持续吸入2%浓度七氟烷(生产企业:杭州哈药集团,批准文号H20052056),同时建立芬太尼静脉输注通道,按3 μg/kg·h速率进行持续镇痛给药,通过药效协同作用确保术中麻醉深度维持在BIS40-60的适宜范围。

试验组在麻醉诱导阶段静脉注射右美托咪定(生产厂家:江苏扬子江药业集团有限公司,批号:国药准字H20183220)1 μg/kg。而对照组则注射等量的生理盐水进行对照,其余阶段与对照组相同。

1.3 观察指标

1.3.1 血液生物标志物检测

分别在手术前及术后6 h、12 h三个时间节点采集患者

静脉血样本5 mL,离心半径设置为5 cm,经3 000转/分钟离心5 min后分离血清,样本于-20℃低温环境保存备用。采用ELISA法检测血清脑源性神经营养因子(BDNF)、钙结合蛋白S100B及心肌肌钙蛋白T(cTnT)浓度,其中BDNF检测试剂购自上海仁捷生物,S100B蛋白试剂由上海恒远生物供应,cTnT检测系统来自上海谷研实业。

1.3.2 神经认知功能评估

运用简明精神状态检查量表(Mini Mental State Examination, MMSE)^[8]在术前、术后6小时及12小时进行动态评估。该量表涵盖时间空间定向(10分)、短期记忆(3分)、注意力与计算(5分)、语言表达(8分)及图形复现(4分)五大维度,共计30个测评项,总分≥24分判定为认知功能正常。量表Cronbach's α系数为0.825,效度系数为0.841,提示量表信效度理想。

1.3.3 心功能

分别在术前、术后6 h、术后12 h应用心脏彩超测量两组左心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、每搏输出量(CV)。

1.4 统计学方法

数据分析通过SPSS 21.0软件完成,计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式描述,组间差异使用成组 t 检验,组内不同时间比较使用方差分析,计数资料以 $n(\%)$,用卡方(χ^2)检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间点的血清BDNF、S100B蛋白、cTnT水平比较

术前试验组与对照组比较,血清BDNF、S100B蛋白、cTnT水平差异无统计学意义($P>0.05$),术后6 h、12 h,试验组血清BDNF水平显著高于对照组($P<0.05$),而观察组血清S100B蛋白水平、cTnT水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组不同时间点认知评分比较

术前试验组与对照组进行对比,MMSE评分差异不显

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		ASA分级			年龄(岁)	手术时间(min)	术中出血量(mL)
		男	女	I级	II级	III级			
试验组	71	41	30	22	20	29	47.82±3.25	179.96±32.93	225.25±22.78
对照组	71	39	32	23	21	27	47.91±2.56	182.05±28.71	227.98±23.36
χ^2/t 值		0.114		0.118			0.183	0.403	0.705
P值		0.735		0.943			0.855	0.687	0.482

表2 两组不同时间点的血清BDNF、S100B蛋白、cTnT水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF(mg/L)			S100B(ng/L)			cTnT(U/L)		
		术前	术后6 h	术后12 h	术前	术后6 h	术后12 h	术前	术后6 h	术后12 h
试验组	71	4.58±0.36	5.22±0.55 ^a	5.98±0.96 ^{ab}	102.98±3.78	104.33±2.94 ^a	108.02±2.77 ^{ab}	1.35±0.36	1.38±0.29	1.41±0.35 ^{ab}
对照组	71	4.60±0.41	4.78±0.37	5.02±0.82 ^{ab}	102.77±3.86	114.52±3.23	120.11±2.63 ^{ab}	1.34±0.34	1.78±0.45	2.98±0.49 ^{ab}
F值		12.982	15.263	16.782	9.986	13.256	14.978	10.445	12.782	15.983
P值		<0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与术前相比较,^a $P<0.05$;与术后6 h相比,^b $P<0.05$ 。

著($P>0.05$), 术后 6 h、12 h, 试验组 MMSE 评分显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组不同时间点心功能比较

术前试验组与对照组相比较, CO、SV、LVEF 差异不具有统计学意义($P>0.05$); 试验组术后 6 h、12 h CO、SV、LVEF 显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组不同时间点认知评分比较 [$(\bar{x}\pm s)$, 分]

组别	n	MMSE 评分		
		术前	术后 6 h	术后 12 h
试验组	71	23.02±1.78	26.23±2.03 ^a	28.56±2.55 ^{ab}
对照组	71	23.10±1.96	24.55±2.21 ^a	25.98±2.63 ^{ab}
F 值		21.023	22.789	24.256
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 与术前相比较, ^a $P<0.05$; 与术后 6 h 相比, ^b $P<0.05$ 。

表 4 两组不同时间点心功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CO(L/min)			SV(mL)			LVEF (%)		
		术前	术后 6 h	术后 12 h	术前	术后 6 h	术后 12 h	术前	术后 6 h	术后 12 h
试验组	71	5.36±0.63	5.28±0.44	5.20±0.58 ^{ab}	66.78±3.02	58.25±3.11 ^a	55.25±4.02 ^{ab}	41.52±2.96	52.89±3.22 ^a	53.98±3.44 ^{ab}
对照组	71	5.32±0.54	4.98±0.39 ^a	4.70±0.62 ^{ab}	66.82±2.56	62.45±2.89 ^a	61.78±4.10 ^{ab}	41.25±3.23	45.23±3.10 ^a	48.20±3.56 ^{ab}
F 值		17.256	22.363	28.963	24.252	27.022	31.982	23.420	28.963	32.758
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与术前相比较, ^a $P<0.05$; 与术后 6 h 相比, ^b $P<0.05$ 。

3 讨论

右美托咪定是一种 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 具有镇静、镇痛、抗焦虑和麻醉辅助作用^[9]。七氟烷是一种吸入麻醉剂, 广泛用于全身麻醉。研究表明^[10], 这两种药物联合使用可能对心肌缺血患者的心脏保护具有积极作用。BDNF 是一种广泛存在于中枢神经系统的神经营养因子, 参与神经元的生长、发育和功能维持, 在心肌缺血和再灌注损伤中, BDNF 水平的变化可能反映神经系统的应激和损伤程度^[11]。S100B 是一种钙结合蛋白, 主要由星形胶质细胞分泌, 作为神经损伤的标志物被广泛研究, 心肌缺血手术中, S100B 水平升高通常与神经元损伤和血脑屏障功能障碍有关^[12]。cTnT 是心肌损伤的高度特异性标志物, 其在血清中的升高通常提示心肌细胞膜的破裂和心肌细胞的坏死^[13]。本研究结果显示, 右美托咪定联合七氟烷能有效降低心肌缺血手术患者血清 BDNF、S100B、cTnT 水平。这是因为, 右美托咪定通过抑制炎症反应和氧化应激, 而七氟烷通过增强细胞保护机制, 两者协同作用, 进一步减少术中和术后心肌和神经的损伤。同时, 右美托咪定通过调节神经递质的平衡, 减少术中神经损伤^[14]。此外, 七氟烷作为一种吸入麻醉剂, 在提供麻醉效果的同时, 也通过激活 PI3K/Akt 通路、MAPK 通路等细胞保护通路, 减少细胞凋亡, 增强细胞的生存能力, 同时可通过减轻缺血再灌注损伤, 降低 S100B 蛋白的释放, 具有神经保护作用^[15]。

MMSE 评分是一种用于评估短期认知功能的常用工具, 常用于筛查和监测疾病患者的认知状态。本研究结果说明右美托咪定联合七氟烷可改善心肌缺血手术患者认知功能。这是因为, 右美托咪定是一种选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂, 具有镇静、镇痛和抗焦虑作用^[16]。其通过减少交感神经活动和降低去甲肾上腺素的释放, 右美托咪定能够稳定血流动力学, 减少心肌氧耗, 改善心肌缺血情况^[17]。而七氟烷是一种吸入性麻醉药, 具有快速起效和快速恢复的特点。它通过增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体的活性, 抑制中枢神经系统,

从而提供麻醉效果。右美托咪定和七氟烷联合使用可能具有更强的脑保护效果, 右美托咪定通过减少神经炎症和氧化应激, 七氟烷通过减少脑代谢率和脑缺血损伤^[18]。

本研究结果表明, 右美托咪定联合七氟烷可改善心肌缺血手术患者心功能。这是因为右美托咪定的镇静和抗焦虑作用能够减少患者的应激反应, 从而降低交感神经系统的活性。七氟烷通过扩张冠状动脉, 改善心肌的供氧状况, 右美托咪定则通过减少交感神经活性降低心肌耗氧。两者均具有抗炎和抗氧化应激的作用, 可以减少手术过程中和术后的心肌损伤, 联合应用可以通过不同的保护机制, 对心肌进行多重保护, 提高手术患者的心功能预后。

右美托咪定联合七氟烷在心肌缺血手术中应用可有效改善患者术后认知功能及心功能, 其作用机制可能与其提高 BDNF 水平, 降低 S100B 蛋白及 cTnT 水平有关。

参考文献

- [1] 胡瑛, 肖小兵, 黄鹏. 血清肌钙蛋白 T 及心肌酶在预测轮状病毒性肠炎患儿心肌损伤的应用[J]. 黑龙江医学, 2023, 47(22): 2716-2719+2723.
- [2] 王明明, 胡礼宏, 何莲莲. 不同浓度七氟烷预处理对肝脏手术缺血再灌注损伤的影响[J]. 重庆医学, 2023, 52(10): 1525-1529.
- [3] 金辉, 肖志博, 葛树胜, 等. 七氟烷后处理联合右美托咪定对心肌缺血/再灌注损伤小鼠的心肌保护作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(21): 3908-3915.
- [4] 孙芳, 杜凯, 杨露, 等. 右美托咪定联合舒芬太尼对老年心脏瓣膜置换术患者 H-FABP、CK-MB、cTnI 等指标水平及认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23): 5706-5709.
- [5] 贾苗云. 阿托伐他汀联合美托洛尔对心肌梗死合并室性心律失常患者血清 cTnI、CK 及血管内皮功能的影响研究[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(5): 729-731.
- [6] 谢嘉平, 张波, 尧鹏, 等. 维持性血液透析患者血清肌钙蛋白 T、hs-CRP 表达与心血管并发症的关系研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(6): 942-947+977.

(下转第 1413 页)

血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 与急性冠脉综合征患者冠脉病变程度及预后的关系

宋晓鹏 石慧 陈华 常浩 任茂佳*

[摘要] **目的** 分析血清鸢尾素(Irisin)、金属肽酶含血小板反应蛋白元-1(ADAMTS-1)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)与急性冠脉综合征(ACS)患者冠脉病变程度及预后的关系。**方法** 选取2020年2月至2024年3月内蒙古自治区人民医院收治的146例ACS患者设为观察组,按照Gensini积分将患者分为轻度组($n=52$)、中度组($n=55$)、重度组($n=39$),另选取80名同期体检无冠脉病变的志愿者为对照组,比较对照组与观察组以及不同冠脉病变程度ACS患者血清Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平,并分析上述血清指标与冠脉病变程度的关系;对ACS患者进行为期6个月随访,依据预后情况将其分为预后良好组($n=98$)及预后不良组($n=48$),分析不同预后ACS患者血清Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平,并以受试者工作特征(ROC)曲线分析以上血清指标对预后的预测价值。**结果** 观察组血清Irisin水平低于对照组,ADAMTS-1、PCSK9水平高于对照组($P<0.05$);血清Irisin水平:轻度组>中度组>重度组;血清ADAMTS-1、PCSK9水平:轻度组<中度组<重度组($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,血清Irisin与冠状病变程度呈负相关,血清ADAMTS-1、PCSK9与冠状病变程度呈正相关($P<0.05$);预后良好组血清Irisin水平高于预后不良组,血清ADAMTS-1、PCSK9水平低于预后不良组($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,血清Irisin、ADAMTS-1、PCSK9联合预测ACS患者预后不良的曲线下面积、特异度、灵敏度分别为0.928、0.917、0.939,均高于单一指标检测($P<0.05$)。**结论** ACS患者血清Irisin水平下降、ADAMTS-1、PCSK9水平升高,三指标与冠脉病变程度及预后密切相关,对预后具有良好的预测价值。

[关键词] 急性冠脉综合征;冠脉病变程度;鸢尾素;金属肽酶含血小板反应蛋白元-1;前蛋白转化酶枯草溶菌素9

Relationship between serum irisin, ADAMTS-1, PCSK9 and the severity and prognosis of coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome

SONG Xiaopeng, SHI Hui, CHEN Hua, CHANG Hao, REN Maojia*

(Department of Cardiovascular Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010010)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between serum irisin, ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 1 (ADAMTS-1), proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) and the severity and prognosis of coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 146 patients with ACS admitted to Inner Mongolia People's Hospital from February 2020 to March 2024 were selected as the observation group. According to the Gensini score, the patients were divided into mild group ($n=52$), moderate group ($n=55$) and severe group ($n=39$). Meanwhile, 80 volunteers without coronary artery lesions were selected as the control group. Serum irisin, ADAMTS-1 and PCSK9 levels were compared between the control group and the observation group as well as between ACS patients with different severity of coronary artery lesions. The relationship between the above serum indicators and the severity of coronary artery lesions was discussed. Patients with ACS were followed up for 6 months and were divided into the good prognosis group ($n=98$) and the poor prognosis group ($n=48$). Serum irisin, ADAMTS-1 and PCSK9 levels in patients with different prognoses were compared. The prognostic value of the above serum indicators was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum irisin level was

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2023WZ12)

作者单位:内蒙古自治区人民医院心血管内科,内蒙古,呼和浩特 010010

*通信作者:任茂佳, E-mail:rmj1128@163.com

lower, and the levels of ADAMTS-1 and PCSK9 were higher in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). The serum irisin level decreased in sequence, while the serum ADAMTS-1 and PCSK9 levels increased in sequence from the mild group, to the moderate group, and finally to the severe group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis found that serum irisin was negatively correlated with the severity of coronary artery lesions, while serum ADAMTS-1 and PCSK9 were positively correlated with the severity of coronary artery lesions ($P<0.05$). The serum irisin level in the good prognosis group was higher than that in the poor prognosis group, while the serum ADAMTS-1 and PCSK9 levels were lower than those in the poor prognosis group ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve, specificity and sensitivity of the combination of serum irisin, ADAMTS-1 and PCSK9 for predicting poor prognosis of patients with ACS were 0.928, 0.917 and 0.939, respectively, which were higher than those of prediction with a single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** The serum irisin level is decreased, and the levels of ADAMTS-1 and PCSK9 are elevated in patients with ACS. These three factors are closely related to the severity and prognosis of coronary artery lesions, and they have good prognostic value.

[KEY WORDS] Acute coronary syndrome; Severity of coronary artery lesion; Irisin; Metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1; Proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9

作为常见的心血管疾病,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发病率及致死率呈逐年升高趋势,其具有发病迅速、病情变化快等特点^[1]。该疾病的病理基础为动脉粥样硬化致使易损斑块形成,故早期诊断及评估冠状动脉病变程度具有重要的临床意义^[2]。动脉粥样斑块形成与破裂与多种血清指标存在关联。血清鸢尾素(Irisin)为肽类激素,在抗动脉粥样硬化发生及发展中发挥重要作用^[3]。金属肽酶含血小板反应蛋白元-1(metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1, ADAMTS-1)对内皮细胞增殖具有抑制作用,能促进血管平滑肌迁移,影响动脉粥样斑块的不稳定性^[4]。研究发现^[5],前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK9)可能通过诱导细胞凋亡及炎症反应等方式对动脉粥样硬化的形成或破裂产生影响。本研究主要分析血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 与急性冠脉综合征患者冠脉病变程度及预后的关系,以期为临床诊断及病情评估提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2024年3月内蒙古自治区人民医院收治的146例急性冠脉综合征患者为设为观察组。纳入标准:①纳入对象均符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[6]中的相关诊断标准;②经冠状动脉造影确诊;③均获得患者家属签署的知情同意书。排除标准:①存在自身免疫性疾病;②存在肝、肾等器质异常;③存在恶性肿瘤;④合并急性、慢性感染性疾病者。另选取80名同期体检无冠脉病变的志愿者为对照组。观察组男性、女性分别为85例、61例,年龄42~71岁,平均年龄(56.59±5.98)岁;对照组男性、女性分别为46名、34名,年龄40~73岁,平均年龄(57.02±5.79)岁;两组受试对象基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 检测

采集受试对象入院后的空腹静脉血5 mL,于离心机中以3 000 r/min离心15 min后(离心半径10 cm),取上清液,使用酶联免疫吸附法对血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 水平进行检测,试剂盒来源于上海晶抗生物有限公司。

1.2.2 冠脉病变严重程度评估

以 Gensini 积分^[7]评价冠脉病变严重程度,Gensini 积分包括狭窄程度评分及病变部分系数,其中无狭窄、狭窄<25%、狭窄26%~50%、狭窄51%~75%、狭窄76%~90%、狭窄91%~99%、完全闭塞分别对应0分、1分、2分、4分、8分、16分、32分;不同病变部分加权系数:左主干病变为5;左前降支近段为2.5,中段为1.5,远段为1;第一对角支为1;第二对角支为0.5;左回旋支近段为2.5,远段和后降支均为1,后侧支为0.5;右冠近、中、远段和后降支均为1;最终 Gensini 积分为狭窄程度评分与病变部分系数的乘积。0<Gensini 积分≤20分、20分<Gensini 积分≤40分、Gensini 积分>40分分别对应轻度病变、中度病变、重度病变。分为轻度组($n=52$)、中度组($n=55$)、重度组($n=39$)。

1.2.3 预后评估

对 ACS 患者进行为期6个月的随访,方式为门诊复查或者电话随访,随访终点为发生主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE),将 MACE 定义为再次血运重建、心力衰竭、再发心肌梗死以及死亡等^[8]。分为预后良好组($n=98$)及预后不良组($n=48$)。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析处理,其中符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验,多组间采用单因素方差分析,组间两两比较采用 $LSD-t$ 比较;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 Pearson 相关性分析血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 与冠脉病变程度之间的关系;运用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清指标对 ACS 患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS患者与健康对照组的血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平比较

观察组血清 Irisin 水平低于对照组, ADAMTS-1、PCSK9 水平高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 ACS患者与健康对照组的血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/mL]

组别	n	Irisin	ADAMTS-1	PCSK9
对照组	80	281.35±30.25	10.29±1.14	165.58±20.36
观察组	146	191.51±27.88	33.48±5.27	260.51±29.44
t值		22.474	38.827	25.662
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同冠脉病变程度 ACS 患者血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平比较

血清 Irisin 水平:轻度组>中度组>重度组;血清 ADAMTS-1、PCSK9 水平:轻度组<中度组<重度组($P<0.05$)。见表2。

表2 不同冠脉病变程度 ACS 患者血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/mL]

组别	n	Irisin	ADAMTS-1	PCSK9
轻度组	52	213.52±22.51	28.71±3.15	249.63±26.31
中度组	55	189.22±20.12 ^a	34.65±3.59 ^a	261.25±28.42 ^a
重度组	39	165.39±18.43 ^{ab}	38.18±4.32 ^{ab}	273.99±29.69 ^{ab}
F值		61.447	79.311	8.422
P值		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.3 血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9与冠状病变程度相关性分析

Pearson 相关性分析显示,血清 Irisin 与冠状病变程度呈负相关($r=-0.523, P<0.05$),血清 ADAMTS-1、PCSK9 与冠状病变程度呈正相关($r=0.571, 0.618, P<0.05$)。

2.4 不同预后 ACS 患者血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平比较

预后良好组血清 Irisin 水平高于预后不良组,血清 ADAMTS-1、PCSK9 水平低于预后不良组($P<0.05$)。见表3。

2.5 血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9对 ACS 患者预后的预测效能

ROC 曲线分析结果显示,血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 联合预测 ACS 患者预后不良的曲线下面积、特异度、灵敏度分别为 0.928、0.917、0.939,均高于单一指标检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表3 不同预后 ACS 患者血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/mL]

组别	n	Irisin	ADAMTS-1	PCSK9
预后良好组	98	195.99±28.46	31.83±4.47	252.68±26.64
预后不良组	48	182.37±24.47	36.87±5.18	276.51±28.65
t值		3.774	7.333	6.128
P值		<0.001	<0.001	<0.001

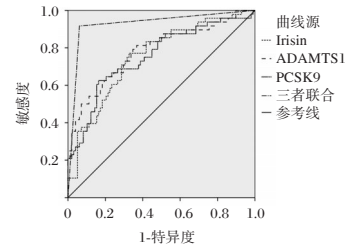


图1 ROC 曲线图

3 讨论

Irisin 与血脂代谢异常具有一定的联系,而血脂代谢异常与心血管疾病显著相关。研究指出^[9],高水平 Irisin 可对蛋白激酶信号通路产生激活作用,继而心脏血管生成发挥促进作用,最终改善心脏功能。ADAMTS-1 属于水解酶,对于蛋白酶的释放有促进作用,继而引发纤维帽的破裂,造成稳定斑块向不稳定转变。近些年研究发现^[10],ADAMTS-1 与心肌梗死的发生显著相关,对动脉粥样硬化斑块稳定可产生影响。PCSK9 可影响患者脂质代谢,同时具有一定的促炎作用,其通过参与斑块内的炎症反应导致斑块的不稳定性^[11]。本研究中,观察组血清 Irisin 水平低于对照组,ADAMTS-1、PCSK9 水平高于对照组,表明血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 与 ACS 的发生密切相关。

Irisin 可改善机体胰岛素抵抗,且能下调动脉粥样硬化中炎症因子水平,同时还能对血管内皮细胞凋亡发挥抑制作用^[12]。以上机制均能对抵抗动脉粥样硬化。而该指标的下降,可引起胰岛素抵抗加强,导致糖代谢及脂代谢的紊乱,增强炎症反应,增加冠脉病变程度。ADAMTS-1 存在于心脏、肝脏中,能与血管内皮生长因子结合,对内皮细胞的增殖发挥抑制作用;同时,ADAMTS-1 可通过降解细胞外基质蛋白参与多种生理过程,如促进血管平滑肌增殖和移位。以上过程均参与动脉粥样硬化斑块的形成及破裂,故 ADAMTS-1 水平升高,冠状动脉病变风险更大。PCSK9 可调控脂质代谢,文献表明该指标为冠状动脉粥样硬化发生的危险因素^[13]。PCSK9 与肝细胞表面的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)结合后,LDLR 水平下降,减少了肝脏低密度脂蛋白的清除作用,导致 LDL-C 水平显著升高,促

表4 血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9对 ACS 患者预后的预测效能

指标	曲线下面积	SE 值	95% CI	临界值	敏感度	特异度	P 值
Irisin	0.754	0.042	0.671~0.837	188.00 ng/mL	0.771	0.673	<0.001
ADAMTS-1	0.782	0.043	0.698~0.866	33.03 ng/mL	0.813	0.633	<0.001
PCSK9	0.753	0.045	0.666~0.841	271.88 ng/mL	0.625	0.837	<0.001
指标联合	0.928	0.027	0.875~0.981		0.917	0.939	<0.001

进动脉粥样硬化的发生^[14]。另一方面,动脉粥样硬化斑块中的 PCSK9 可上调 CD36 的表达,且对 TLR4/NF- κ B 信号通路有激活作用,继而进一步加剧促进炎症因子分泌及巨噬细胞脂质沉积。本文研究结果显示,血清 Irisin 与冠状病变程度呈负相关,血清 ADAMTS-1、PCSK9 与冠状病变程度呈正相关,表示以上血清指标与冠脉病变程度密切相关,与廖占玲等^[15]研究结论一致。在预后方面,血清 Irisin、ADAMTS-1、PCSK9 联合预测 ACS 患者预后不良的曲线下面积、特异度、灵敏度分别为 0.928、0.917、0.937,均高于单一指标检测,说明上述指标对预后具有一定的预测价值,且三者联合检测的预测价值更高。

综上所述,ACS 患者血清 Irisin 水平下降、ADAMTS-1、PCSK9 水平升高,三指标与冠脉病变程度及预后密切相关,对预后具有良好的预测价值,具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] 丁友谊,高刻,朱月梅,等. CYP2C19、B4GALT2 基因多态性与 ACS 患者氯吡格雷抵抗及预后的关系[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(9):30-37.
- [2] 王保东. 老年冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者临床特征及预后特点的研究[J]. 感染. 炎症. 修复, 2022, 23(1):24-27.
- [3] 耿丽,李兴华,安辉,等. 血清鸢尾素与非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变严重程度及预后关系研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(9):1030-1033+1041.
- [4] 张文婷,李方江,要彤,等. 血清 hs-CRP, ADAMTS-1, Lp-PLA2 及 GRACE 评分, fQRS 对急诊 PCI 后 AMI 患者预后的预测价值[J]. 山东医药, 2021, 61(23):47-50.
- [5] 邹新亮,景涛,何国祥. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在 ACS 早期应用前景[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4):378-381.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4):421-428.
- [7] 吕盛龙,蒋桔泉,夏啸,等. 急性冠脉综合征患者凝血指标及炎症因子水平与 Gensini 评分的相互关系研究[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(1):32-36.
- [8] 周奕,薛青,李玥. HEART 评分联合 NT-proBNP 对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者心血管不良事件的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(3):374-378.
- [9] 王开开,侯倩,杨晓莉,等. 白脂素和鸢尾素与急性缺血性脑卒中发病及颈动脉斑块的关系[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(6):624-629.
- [10] 李宝亮,苏华,马俊帅,等. 氧化修饰低密度脂蛋白和 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶的表达式与急性心肌梗死患者冠状动脉斑块稳定性的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17):1841-1843+1847.
- [11] Ferri N, Ruscica M, Lupo MG, et al. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9[J]. Pharmacol Res, 2022, 184:106439.
- [12] 孙素清,周元丽,耿庆信,等. 老年稳定型心绞痛患者血清 Irisin, Preptin 水平与 PCI 术预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3):221-225.
- [13] 廖占玲,安国印,吴晶晶,等. 老年不稳定型心绞痛患者血清 Irisin, Angptl 2, CTRP1 水平与血脂和冠状动脉病变的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3):566-569+600.
- [14] 林润杰,魏锦坤,周丽红. 冠心病患者血清循环 PCSK9 水平与脂代谢和颈动脉粥样硬化的关系分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(6):684-687.
- [15] 刘玠廷,杨茹歆,徐丽华. 急性冠脉综合征患者 PCSK9 与冠脉病变程度的相关性[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2020, 21(4):488-492.
- [7] Li S, Li X, Xie F, et al. Melatonin reduces myocardial cell damage in myocardial ischemia/reperfusion rats by inhibiting NLRP3 activation.[J]. Cell Mol Biol, 2023, 69(15):259-264.
- [8] Rubial-Alvarez S, Machado MC, Sintas E, et al. A preliminary study of the mini-mental state examination in a Spanish child population[J]. J Child Neurol, 2007, 22(11):1269-1273.
- [9] 杜守峰,孙君隽,朱津峰. 七氟烷吸入在体外循环心脏瓣膜置换术中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2023, 32(20):3780-3784.
- [10] 李磊,王鹏程,张国庆,等. 基于 NLRP3 炎症小体介导的铁死亡探究七氟烷诱导的大鼠术后认知功能障碍的作用机制[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(19):1825-1833.
- [11] 罗文文,罗文姿,张满和,等. 七氟烷联合丙泊酚全凭静脉麻醉对老年食管癌患者术中血流动力学及免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18):4394-4397.
- [12] 张成江,霍建臻,刘宏飞,等. 右美托咪定联合超声引导下臂丛神经阻滞麻醉对老年肱骨骨折手术患者镇静评分与血流动力学指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(24):1894-1898.
- [13] 李培培,曹飞,尚晓峰. 普拉克索片联合丁苯酞治疗帕金森病的效果及对血清 CysC、 α -synuclein、BDNF 和神经递质水平的影响[J]. 临床医学, 2024, 44(10):87-89.
- [14] 杜东辉,李军,赵伟. 银杏叶提取物联合 rt-PA 溶栓对急性脑梗死患者血清 BDNF 和 NGF 水平及神经功能的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(12):1422-1424+1428.
- [15] 姜小花,陈利娟,陈敏,等. RAGE 受体阻断剂对癫痫幼鼠脑电图、神经元损伤及 S100B 蛋白表达的影响[J]. 中国医疗设备, 2023, 38(5):156-160.
- [16] 李月,郑燎源. 脑胶质瘤患者手术前后血清 S100B、髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6):119-123.
- [17] Yayan N, Amsalem O, Zorbaz T, et al. High-throughput morphometric and transcriptomic profiling uncovers composition of naïve and sensory-deprived cortical cholinergic VIP/CHAT neurons.[J]. TEMBO J, 2022, 42(1):e110565-e110565.
- [18] Shuo W, Minghui G, Yuwei Z, et al. Cryo-EM structure of the type III-E CRISPR-Cas effector gRAMP in complex with TPR-CHAT[J]. Cell Res, 2022, 32(12):1128-1131.

(上接第 1409 页)

血清 Cys-C 联合尿 CTGF 对罗沙司他治疗老年维持性血透患者肾性贫血临床疗效的预测价值

梅林* 赵大军 马丽 吴易聪

[摘要] **目的** 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)联合尿结缔组织生长因子(CTGF)对罗沙司他治疗老年维持性血透(MHD)患者肾性贫血(RA)临床疗效的预测价值。**方法** 选取2021年1月至2024年7月于自贡市第四人民医院接受罗沙司他治疗的182例老年MHD伴RA患者作为本次研究对象,连续治疗3个月后进行临床疗效评价,分为有效组64例、无效组118例。比较两组血清Cys-C、尿CTGF水平;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清Cys-C、尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的影响因素。**结果** 无效组血清Cys-C、尿CTGF水平高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清Cys-C、尿CTGF及两指标联合预测罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的曲线下面积(AUC)分别为0.849、0.757、0.903。无效组透析龄大于有效组,血红蛋白、血钙、血磷水平低于有效组,尿素清除指数、尿素下降率小于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,尿素清除指数小、血清Cys-C水平升高、尿CTGF水平升高是罗沙司他治疗老年MHD患者RA无效的危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清Cys-C、尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效具有一定的预测价值,且两指标联合预测的效能更高。

[关键词] 胱抑素C; 尿结缔组织生长因子; 罗沙司他; 维持性血透; 肾性贫血

The predictive value of serum Cys-C combined with urine CTGF for the clinical efficacy of roxadustat in the treatment of renal anemia in elderly maintenance hemodialysis patients

MEI Lin*, ZHAO Dajun, MA Li, WU Yicong

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

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum cystatin C (Cys-C) combined with urine connective tissue growth factor (CTGF) for the clinical efficacy of roxadustat in the treatment of renal anemia (RA) in elderly maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 182 elderly patients with MHD and RA who received treatment with Rosuvastatin at the Fourth People's Hospital of Zigong City from January 2021 to July 2024 were selected as the subjects of this study. After 3 months of continuous treatment, clinical efficacy was evaluated and divided into an effective group of 64 cases and an ineffective group of 118 cases. Serum Cys-C and urinary CTGF levels were compared between the two groups of patients. The predictive value of serum Cys-C and urine CTGF for the clinical efficacy of roxadustat in the treatment of RA in elderly MHD patients was evaluated by ROC analysis. The influencing factors of the clinical efficacy of roxadustat in the treatment of RA in elderly MHD patients were explored by multivariate logistic regression analysis. **Results** The levels of serum Cys-C and urinary CTGF in the ineffective group were higher than those in the effective group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) for serum Cys-C, urine CTGF, and their combined prediction of the clinical efficacy of roxadustatin in elderly MHD patients with RA were 0.849, 0.757, and 0.903, respectively. The dialysis age of the ineffective group was greater than that of the effective group, and their levels of hemoglobin, blood calcium, and blood phosphorus were lower than those of the effective group. The urea clearance index and urea reduction rate were also lower in the ineffective group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that a low urea clearance index, elevated serum Cys-C levels, and elevated urinary CTGF levels were risk factors for ineffective treatment of RA in elderly MHD patients using roxadustatin ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Cys-C and uri-

基金项目:四川省医学会专项科研项目(2024SY06)

作者单位:自贡市第四人民医院肾脏内科,四川,自贡 643000

*通信作者:梅林, E-mail: 13698252383@163.com

nary CTGF have a certain predictive value for the clinical efficacy of rosuvastatin in the treatment of RA in elderly MHD patients. The combined prediction of the two indicators has even higher efficacy.

[KEY WORDS] Cystatin C; Urine connective tissue growth factor; Roxadustat; Maintenance hemodialysis; Renal anemia

维持性血透(maintenance hemodialysis, MHD)是终末期肾脏病患者有效的救治手段之一,随着透析时间的延长,容易引发肾性贫血(renal anemia, RA),从而导致患者死亡风险增加^[1]。罗沙司他是治疗RA的常用药物,能够有效改善患者的贫血状况^[2]。然而由于个体之间的遗传差异,部分患者对罗沙司他治疗反应性的异质性较大,有可能会造成治疗效果欠佳甚至失败,从而影响患者预后。胱抑素C(cystatin C, Cys-C)通常用于评价肾功能。研究表明,血清Cys-C水平升高是非透析慢性肾脏病患者发生RA的影响因素^[3]。结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)具有促进组织纤维化的作用,其水平升高与MHD患者肾功能损伤加重有关^[4]。本研究主要探讨血清Cys-C联合尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2024年7月于自贡市第四人民医院接受罗沙司他治疗的182例老年MHD伴RA患者作为本次研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②接受MHD治疗,透析龄 ≥ 6 个月;③临床诊断为RA^[5];④病例数据完整。排除标准:①合并肿瘤、心血管疾病、严重肝功能障碍等其他疾病者;②非MHD相关的RA;③对罗沙司他过敏或存在用药禁忌症;④长期服用免疫抑制剂者;⑤治疗期间死亡或中途退出研究者。本院医学伦理委员会已审核批准本次试验,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

根据病历报告收集患者的临床资料,包括人口学资料、原发疾病、透析龄、血常规指标、肾功能指标、甲状旁腺激素等。

1.2.2 实验室指标检测

采集患者入院次日的空腹静脉血标本2 mL、中段尿液标本6 mL,血液标本加速离心(转速3 600 rpm、离心半径12 cm,时间10 min)后分离血清,尿液标本高速离心(转速3 000 rpm, 15 min)后取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清Cys-C(上海科翰盛生物科技有限公司)、尿CTGF(上海心语生物科技有限公司)水平,检测流程参考说明书。

1.2.3 临床疗效^[6]评估及分组

患者接受3个月罗沙司他治疗(3次/周),体重 < 60 kg、 ≥ 60 kg的患者分别口服100 mg、120 mg,治疗有效是指治疗后血红蛋白浓度为110~130 g/L(有效组, $n=118$),否则视为治疗无效(无效组, $n=64$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据。计量资料用

($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清Cys-C、尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清Cys-C、尿CTGF水平比较

无效组血清Cys-C、尿CTGF水平高于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清Cys-C、尿CTGF水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cys-C(mg/L)	CTGF(ng/mg)
有效组	118	1.63 \pm 0.28	30.52 \pm 4.36
无效组	64	3.14 \pm 0.51	39.48 \pm 5.15
t 值		25.813	12.407
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 血清Cys-C、尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的预测价值

血清Cys-C联合尿CTGF预测罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的价值更高。见表2、图1。

表2 血清Cys-C、尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度
Cys-C	0.849	0.795~0.903	2.89 mg/L	0.682	0.931
CTGF	0.757	0.703~0.811	34.99 ng/mg	0.567	0.931
两指标联合	0.903	0.849~0.957		0.863	0.839

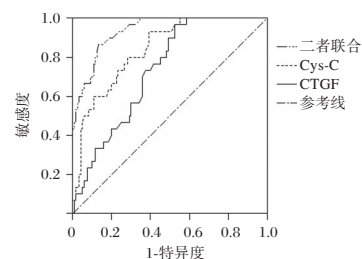


图1 ROC曲线图

2.3 罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的单因素分析

无效组透析龄大于有效组,血红蛋白、血钙、血磷水平低于有效组,尿素清除指数、尿素下降率小于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的多因素分析

以罗沙司他治疗老年MHD患者RA的临床疗效为因变量(有效=0;无效=1),以表3中比较差异的指标、血清Cys-C、

表3 罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	有效组 (n=118)	无效组 (n=64)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	69(58.47)	36(56.25)	0.084	0.772
女	49(41.53)	28(43.75)		
年龄(岁)	63.48±7.25	63.51±7.28	0.027	0.979
体质指数(kg/m ²)	22.74±3.56	22.71±3.55	0.054	0.957
吸烟	49(41.53)	28(43.75)	0.084	0.772
高血压史	25(21.19)	13(20.31)	0.019	0.890
糖尿病史	12(10.17)	8(12.50)	0.230	0.631
原发疾病				
慢性肾小球肾炎	63(53.39)	35(54.69)	0.269	0.966
糖尿病肾病	35(29.66)	17(26.56)		
高血压肾病	14(11.86)	8(12.50)		
其他	6(5.09)	4(6.25)		
透析龄(个月)	11.65±2.05	12.76±2.28	3.080	0.002
透析方式				
血液透析	68(57.63)	39(60.94)	0.188	0.665
腹膜透析	50(42.37)	25(39.06)		
透析通路				
导管	44(37.29)	22(34.37)	0.152	0.696
瘘管	74(62.71)	42(65.63)		
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.12±1.34	6.23±1.41	0.519	0.604
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	3.66±0.59	3.58±0.51	0.915	0.361
血红蛋白(g/L)	95.33±10.54	89.71±9.46	3.558	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	213.47±22.61	214.31±22.87	0.238	0.812
血尿素氮(mmol/L)	14.25±2.67	15.04±2.85	1.861	0.064
血钙(mmol/L)	2.36±0.41	2.14±0.33	3.691	<0.001
血磷(mmol/L)	1.31±0.16	1.24±0.13	3.002	0.003
甲状旁腺激素(pg/mL)	211.45±23.12	210.71±23.06	0.206	0.837
尿素清除指数	1.34±0.25	1.16±0.17	5.147	<0.001
尿素下降率(%)	72.35±8.15	66.49±7.39	4.783	<0.001

尿CTGF为自变量,结果显示,尿素清除指数小、血清Cys-C水平升高、尿CTGF水平升高是罗沙司他治疗老年MHD患者RA无效的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	<i>P</i> 值
透析龄	以原数值输入	0.319	0.179	3.176	1.376(0.969~1.954)	0.075
血红蛋白	以原数值输入	-0.451	0.245	3.389	1.570(0.971~2.538)	0.066
血钙	以原数值输入	-0.428	0.236	3.289	1.534(0.966~2.436)	0.070
血磷	以原数值输入	-0.385	0.212	3.298	1.470(0.970~2.227)	0.069
尿素清除指数	以原数值输入	-0.956	0.219	19.056	0.384(0.250~0.591)	<0.001
尿素下降率	以原数值输入	-0.356	0.198	3.233	0.700(0.475~1.033)	0.072
Cys-C	<2.89 mg/L=0; ≥2.89 mg/L=1	1.012	0.223	20.595	2.751(1.777~4.259)	<0.001
CTGF	<34.99 ng/mg=0; ≥34.99 ng/mg=1	0.864	0.206	17.591	2.373(1.584~3.553)	<0.001

激活转化生长因子- β /Smad信号通路间接抑制低氧诱导因子-1 α 的表达,进一步削弱药物刺激下EPO的代偿性生成,从而影响罗沙司他的治疗效果。

ROC曲线分析结果提示,血清Cys-C联合尿CTGF预测罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效的价值更高。进一步多因素分析显示,尿素清除指数小、血清Cys-C水平升高、尿CTGF水平升高是罗沙司他治疗老年MHD患者RA无效的危险因素。结果提示在罗沙司他治疗老年MHD患者RA期间需要重点关注上述风险群体的治疗反应性,适时调整治疗方案,以优化治疗效果。

3 讨论

与传统注射促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)相比,罗沙司他治疗RA的优势显著,可减少不良反应,减轻疼痛,且具有良好的耐受性^[7]。但是不同患者的罗沙司他治疗效果存在显著差异,这种差异会影响疾病转归。因此,探索与罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效相关的标记物至关重要。

Cys-C属于溶酶体蛋白酶抑制剂,当肾功能受损时,其分解代谢过程受阻,在血液循环中的水平显著升高^[8]。研究发现^[9],血清Cys-C可作为脓毒性休克患者肾功能损伤的预测因子。研究发现^[10],给予罗沙司他治疗后RA患者血清Cys-C水平明显降低,可改善患者贫血症状。本研究结果提示,血清Cys-C水平升高可能与罗沙司他治疗老年MHD患者RA治疗反应低下有关。分析原因是,血清Cys-C水平升高提示患者残余肾功能进一步下降,可能会影响罗沙司他在体内的代谢和分布;同时,Cys-C水平与患者体内炎症水平升高有关,可通过抑制EPO的促红细胞生成作用,从而影响罗沙司他的治疗效果^[11]。

CTGF可参与细胞的增殖与分化、血管生成、组织纤维化等过程^[12]。研究显示^[13],尿CTGF可作为预测H型高血压患者肾损伤的标志物。何晓一等^[14]研究显示,尿CTGF水平与糖尿病早期肾损伤程度呈正相关,抑制其表达可延缓肾损伤进展。Zheng等^[15]研究显示,罗沙司他可通过抑制TGF- β 1/SMAD3途径来减轻RA患者肾纤维化,并可抑制缺氧诱导的CTGF表达增加。本研究结果提示,尿CTGF水平升高可能与罗沙司他治疗老年MHD患者RA治疗反应低下有关。分析原因是,尿CTGF水平升高可加剧肾脏纤维化,破坏残存肾单位,导致EPO合成能力下降;同时,可尿CTGF通过

综上所述,血清Cys-C、尿CTGF对罗沙司他治疗老年MHD患者RA临床疗效具有一定的预测价值,且两指标联合预测的效能更高。

参考文献

- [1] 刘阳,李雷,汤伟,等.血清25(OH)D、NGAL、Hepcidin与罗沙司他胶囊治疗维持性血液透析患者肾性贫血临床疗效的关系研究[J].现代生物医学进展,2024,24(8):1554-1559.
- [2] 秦超,程新星,刘小丽,等.罗沙司他与促红细胞生成素治疗对肾性贫血血液透析患者微炎症因子和心功能指标的影

(下转第1420页)

I-FABP、*RIPK1*、AI-2 表达水平与 NEC 的相关性

王勇兵* 左伟雪 王芸芸

[摘要] **目的** 探讨肠道脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、受体相互作用蛋白激酶1(*RIPK1*)、自诱导分子(AI-2)检测对新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的相关性。**方法** 回顾性选取2022年2月至2024年2月间由驻马店市中心医院新生儿重症医学科接诊的166例坏死性小肠结肠炎的新生儿为NEC组,另选取73例同期诊治的非消化系统疾病新生儿为非NEC组,比较NEC组和非NEC组及NEC组贝尔分期II A、II B患儿的I-FABP、*RIPK1*、AI-2;使用多因素Logistic回归分析新生儿NEC发生的影响因素;利用受试者工作曲线(ROC)分析I-FABP、*RIPK1*、AI-2检测对新生儿坏死性小肠结肠炎的临床诊断价值。**结果** 单因素分析显示,两组的性别、日龄、分娩方式、胎龄、产时宫内窘迫、喂养方式等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);NEC组肠壁积气、肠壁血流减少、肠壁变薄占比、D-二聚体(D-D)、白细胞介素-8(IL-8)、I-FABP、*RIPK1*高于非NEC组,AI-2低于非NEC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。II A期患儿I-FABP、*RIPK1*低于II B患儿,AI-2高于II B患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。经多因素Logistic分析,可见存在组肠壁积气、肠壁血流减少、肠壁变薄、D-D、IL-8、I-FABP、*RIPK1*升高是新生儿NEC发生的独立危险因素,存在AI-2升高是新生儿NEC发生的独立保护因素($P<0.05$)。I-FABP、*RIPK1*、AI-2检测诊断新生儿NEC的ROC曲线下面积(AUC)为0.926,高于单一诊断($P<0.05$)。**结论** I-FABP、*RIPK1*、AI-2三者联合诊断对新生儿NEC的发生具有一定临床价值,可为该疾病的诊治提供新的参考。

[关键词] 肠道脂肪酸结合蛋白;受体相互作用蛋白激酶;自诱导分子;坏死性小肠结肠炎

Correlation of I-FABP, *RIPK1*, and AI-2 expression levels with NEC

WANG Yongbing*, ZUO Weixue, WANG Yunyun

(Department of Neonatal Intensive Care, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), receptor-interacting protein kinase 1 (*RIPK1*), and autoinducible molecule 2 (AI-2) in neonates with necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A total of 166 neonates with necrotizing enterocolitis were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Zhumadian Central Hospital from February 2022 to February 2024 and were enrolled in the NEC group, while 73 neonates without digestive system diseases were enrolled in the non-NEC group. I-FABP, *RIPK1*, and AI-2 were compared between the NEC group and the non-NEC group, and between the NEC group with Bell stage II A and II B. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors for neonatal NEC. The receiver operating curve (ROC) was used to analyze the clinical diagnostic value of I-FABP, *RIPK1*, and AI-2 in neonatal necrotizing enterocolitis. **Results** Univariate analysis revealed no significant differences in gender, age, delivery mode, gestational age, intrauterine distress during labor, and feeding patterns between the two groups ($P>0.05$). In contrast, the NEC group exhibited significantly higher levels of pneumatosis intestinae, decreased blood flow in the intestinal wall, thinner percentage of the intestinal wall, D-dimer (D-D), interleukin-8 (IL-8), I-FABP, and *RIPK1*, with a significantly lower level of AI-2 ($P<0.05$). Children in stage II A had significantly lower I-FABP and *RIPK1* levels, and a significantly higher AI-2 level compared to those in stage II B ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis indicated that pneumatosis intestinae, decreased blood flow in the intestinal wall, thinner percentage of the intestinal wall, and elevated levels of D-D, IL-8, I-FABP, and *RIPK1* were independent risk factors for NEC, while increased levels of AI-2 were identified as independent protective factors for NEC ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of I-FABP, *RIPK1*, and AI-2 in diagnosing NEC was 0.926, higher than that of individual diagnoses ($P<0.05$). **Conclusion** The combined diagnosis of I-FABP, *RIPK1*, and AI-2 holds significant clinical value in predicting the occur-

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建项目)(LHCJ20220740)

作者单位:驻马店市中心医院新生儿重症医学科,河南,驻马店 463000

*通信作者:王勇兵, E-mail:wn2531@126.com

rence of neonatal NEC. This can offer a new reference point for diagnosing and treating this disease.

[KEY WORDS] Intestinal fatty acid binding protein; Receptor-interacting protein kinases; Self-inducing molecules; Necrotizing enterocolitis

坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)是一种主要影响新生儿的未成熟肠道坏死综合征,尤其是极低出生体重早产儿。研究报道^[1],贝尔分期>II A的NEC患儿死亡率为20%~30%,而通过手术及其他治疗措施抢救后存活下来的患儿仍然可能会出现一些严重的并发症,对患儿的长期健康和生活质量都造成严重影响。目前临床上检查NEC的手段主要为腹部X线及超声检查,这些检查方法需要规范临床培训和大量的临床经验积累,在医疗资源有限的区域可能无法及时识别,导致治疗延误^[2]。因此,临床上仍需要探索更多的生物学指标,以进一步提高NEC的早期诊断能力。肠道脂肪酸结合蛋白(Intestinal Fatty Acid Binding Protein, I-FABP)是肠上皮细胞损伤标志物,具有较好的肠道特异性,当小肠发生缺血性损伤,I-FABP会迅速释放入血^[3]。受体相互作用蛋白激酶1(Receptor Interacting Protein Kinase 1, *RIPK1*)是坏死性凋亡的主要调节子,通过影响肠上皮黏膜屏障的功能、免疫细胞、肠道稳态失衡来参与NEC的发病^[4]。自诱导分子(Autoinducing molecule-2, AI-2)是一种细菌产生的信号分子,参与细菌的群体感应机制,可影响肠道中不同菌群的增殖、定植、毒性等生物行为^[5]。以上三种指标与新生儿NEC有一定的关联性,本研究旨在探讨I-FABP、*RIPK1*、AI-2检测对新生儿NEC的诊断价值,以期为早期诊断NEC提供临床数据参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年2月至2024年2月间由驻马店市中心医院新生儿重症医学科接诊的166例坏死性小肠结肠炎的新生儿为NEC组,另选取73例同期诊治的非消化系统疾病新生儿为非NEC组。

纳入标准:①NEC组患儿均符合《新生儿学》中的相关诊断标准^[6];②NEC组发病日龄 ≥ 14 d,贝尔分期为II A、II B期^[7]。排除标准:①伴有先天性消化道畸形;②伴有消化系统功能性肠病;③合并先天性心脏病及遗传代谢病。剔除标准:①患儿持续哭闹扭动,不配合完成检查;②基线资料不完整。本研究已获得驻马店市中心医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集两组的相关基线资料,包括:性别、日龄、分娩方式、胎龄、产时宫内窘迫、喂养方式、临床体征(肠壁积气、肠壁血流减少、肠壁变薄)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、水平。

1.2.2 肠炎相关指标检测

确诊入组后,分别用乙二胺四乙酸管和普通促凝管采集2 mL新生儿外周静脉血,促凝管中的血样以4℃、转速3 000

rpm、离心半径10 cm,离心5 min,立即采用酶联免疫吸附法测I-FABP,根据试剂盒(D711071-0096,上海生工生物股份有限公司)说明书操作,根据标准曲线计算血清I-FABP水平。取乙二胺四乙酸管中的血样,提取总RNA(试剂盒货号:12183555,赛默飞世尔科技公司),反转录为互补DNA(试剂盒货号:RR037A,宝日生物科技有限公司),通过实时荧光定量逆转录聚合酶技术来定量扩增的互补DNA,运用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算*RIPK1*的相对表达水平。内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶的正向引物序列为5'-ACC TCA GTA CAG CCG AAC GTA ACA C-3',反向引物序列为5'-TCC GCA TAA GCG ACG TGA ACG TA-3',*RIPK1*的正向引物序列为5'-TGG AGT TCC AGA TGT ACT GCC T-3',反向引物序列5'-AAC TGA CCT GCA CAG AAC GGT GCA-3'。采集NEC组新生儿确诊入组后的粪便标本,采用化学发光法检测粪便标本的AI-2水平,将粪便标本与2216E培养基(货号:HB0132-1,海博生物公司)混合,在4℃下以4 500 rpm、半径15 cm离心10 min,收集上清液检测标本的生物发光值。

1.3 统计学方法

使用SPSS 21.00软件对本研究数据进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;使用多因素Logistic分析新生儿NEC的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析I-FABP、*RIPK1*、AI-2对新生儿NEC的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料单因素分析

单因素分析显示,两组的性别、日龄、分娩方式、胎龄、产时宫内窘迫、喂养方式等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);NEC组肠壁积气、肠壁血流减少、肠壁变薄占比、D-D、IL-8、I-FABP、*RIPK1*高于非NEC组,AI-2低于非NEC组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同贝尔分期新生儿NEC的I-FABP、*RIPK1*、AI-2比较

II A期患儿I-FABP、*RIPK1*低于II B患儿,AI-2高于II B患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 新生儿NEC的多因素Logistic分析

经多因素Logistic分析,可见存在肠壁积气、肠壁变薄、肠壁血流减少及D-D、IL-8、I-FABP、*RIPK1*升高是新生儿NEC发生的独立危险因素,存在AI-2升高是新生儿NEC发生的独立保护因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 I-FABP、*RIPK1*、AI-2对新生儿NEC的诊断价值

I-FABP、*RIPK1*、AI-2检测诊断新生儿NEC的ROC曲线下面积(AUC)为0.926,高于单一诊断($P < 0.05$)。见表4、图1。

表1 两组基线资料单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	NEC组 (n=166)	非NEC组 (n=73)	χ^2/t 值	P值
性别				
男	89(53.61)	34(46.58)	1.006	0.316
女	77(46.39)	39(53.42)		
日龄(d)	15.56±2.54	16.07±2.12	1.501	0.135
分娩方式				
阴道顺产	111(66.87)	51(69.86)	0.208	0.648
剖宫产	55(33.13)	22(30.14)		
胎龄(周)	32.95±2.64	33.12±3.51	0.413	0.680
产时宫内窘迫	9(5.42)	0(0.00)	2.753	0.097
喂养方式				
母乳喂养	77(46.39)	35(47.95)		
一段配方奶	27(16.27)	9(12.33)	0.623	0.732
混合喂养	62(37.80)	29(39.73)		
临床体征				
肠壁积气	118(71.08)	6(8.22)	80.266	<0.001
肠壁血流减少	52(31.33)	2(2.74)	23.700	<0.001
肠壁变薄	17(10.24)	1(1.37)	5.730	0.017
D-D(mg/L)	1.77±0.24	1.12±0.16	21.152	<0.001
IL-8(ng/L)	187.37±16.98	121.85±9.43	30.915	<0.001
I-FABP(ng/mL)	3.18±0.94	2.09±0.72	8.830	<0.001
RIPK1	2.11±0.75	1.54±0.36	6.182	<0.001
AI-2(%)	57.58±4.43	61.94±5.27	6.604	<0.001

表2 不同贝尔分期新生儿NEC的I-FABP、RIPK1、AI-2比较 ($\bar{x}\pm s$)

分期	n	I-FABP(ng/mL)	RIPK1	AI-2(%)
II A	101	2.76±0.38	1.83±0.47	58.27±5.52
II B	65	3.24±0.97	2.24±0.80	55.79±4.21
t值		4.474	4.158	3.089
P值		<0.001	<0.001	0.002

3 讨论

NEC在早产儿和低出生体重儿中的患病率为1%，出生体重低于1 kg新生儿的患病率是体重低于1.5 kg新生儿的两倍^[8]。新生儿胃肠道功能未完善，缺乏多种防御机制，这些因素增加了新生儿发生NEC的风险^[9]。该病早期症状并不典型，可能会被误认为普通消化不良或喂养问题，从而导致延误诊断^[10]。存活下来的患儿还需要长期的医疗管理和支持，巨大的经济投入会给家庭带来沉重的负担。因此，更经济、便捷的NEC诊断指标仍亟待探索。

本研究结果可见，与非NEC组新生儿相比，NEC组新生

表3 新生儿NEC的多因素Logistic分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	95% CI	OR值	P值
肠壁积气	0=不存在肠壁积气,1=存在肠壁积气	2.014	0.577	12.183	2.418~23.218	7.493	<0.001
肠壁血流减少	0=不存在肠壁血流减少,1=存在肠壁血流减少	1.586	0.634	6.258	1.410~16.922	4.884	0.012
肠壁变薄	0=不存在肠壁变薄,1=存在肠壁变薄	1.263	0.419	9.086	1.555~8.038	3.536	0.001
D-D	连续变量	0.794	0.251	10.007	1.353~3.618	2.212	0.002
IL-8	连续变量	0.097	0.003	8.640	1.033~1.175	1.102	0.003
I-FABP	连续变量	1.231	0.328	14.085	1.801~6.513	3.425	<0.001
RIPK1	连续变量	0.579	0.212	7.459	1.177~2.703	1.784	0.006
AI-2	连续变量	-0.095	0.016	35.254	0.881~0.938	0.909	<0.001

表4 I-FABP、RIPK1、AI-2对新生儿NEC的诊断价值

因素	截点值	约登指数	敏感性	特异性	95% CI	AUC	P值
I-FABP (ng/mL)	2.720	0.569	0.720	0.849	0.772~0.881	0.827	<0.001
RIPK1	1.675	0.514	0.774	0.740	0.704~0.825	0.764	<0.001
AI-2(%)	60.241	0.486	0.774	0.712	0.681~0.823	0.752	<0.001
联合诊断		0.738	0.848	0.890	0.891~0.960	0.926	<0.001

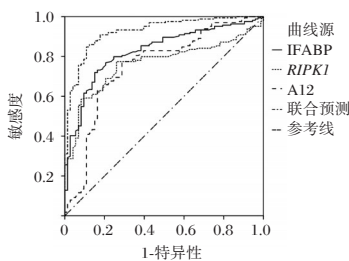


图1 ROC曲线图

儿I-FABP、RIPK1会更高，AI-2会更低。RIPK1是核因子 κ B (Nuclear Factor kappa-B, NF- κ B)通路关键的上游信号，可通过其支架和激酶特异性功能控制炎症信号传导和肠道细胞存活^[11]。NEC组新生儿体内RIPK1过表达，增加了RIPK1和k63连接泛素化，通过增加核因子 κ B抑制蛋白 α (Inhibi-

tor of nuclear factor kappa-B α , I- κ B α)的磷酸化，使I- κ B α 与NF- κ B解离，促使NF- κ B信号通路过度激活，大量参与炎症反应的基因过度产生白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)等促炎因子，IL-6促进T淋巴细胞增殖并向辅助性T细胞17细胞分化，TNF- α 可通过刺激白细胞介素和趋化因子的产生，诱导大量白细胞聚集在肠道受损部位，形成炎症浸润，进一步加剧新生儿NEC^[12]。在最适宜AI-2浓度下，肠道菌群中的细菌可通过AI-2进行有效的交流和协调，维持动态平衡^[13]。NEC患儿AI-2减少，细菌之间的信息传递受阻，肠道有益菌之间的相互促进、协同作用相较正常婴儿会更弱，致病菌得以逃避有益菌的抑制，大肠杆菌和梭菌属细菌在肠道内大量繁殖，产生的毒素可直接破坏新生儿肠道黏膜屏障的完整性，增加肠道通透性，穿过肠屏障进入血液的毒素分子被模式识别受体识别后，刺激巨噬细胞募集在肠道受损部位，并上调抗菌反应，产生过量活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 和活性氮，破坏氧化与抗氧化平衡，引起更多肠深层细胞程序性凋亡，而ROS通过诱导跨膜蛋白和细胞骨架蛋白的氧化修饰，削弱紧密连接的稳定性，使得新生儿肠道更易受到病原体的侵袭，增加NEC的风险^[14]。I-FABP又可称为脂肪酸结合蛋白2，是一种位于肠上皮细胞内的脂质蛋白，

正常新生儿血液中仅含有少量 I-FABP^[15]。NF- κ B 可以触发微小 RNA34a 抑制沉默信息调节因子 1 (Silent Information Regulator 1, SIRT1) 表达, ROS 可以氧化 SIRT1 的半胱氨酸残基, 增加 SIRT1 的降解, 炎症因子的释放随之增加, 引发更严重的肠道上皮细胞水肿、凋亡或者坏死, 导致 I-FABP 大量从肠腔流出, 与脂肪酸结合力大幅度减弱, 脂肪酸转运和代谢障碍会加剧肠上皮细胞的细胞损伤, 进一步影响血液供应, 加快新生儿 NEC 发展进程^[16]。本研究结果发现, I-FABP、RIPK1、AI-2 三者联合诊断新生儿 NEC 的敏感度和特异性比单一检测更高, 提示联合诊断显著提高准确性, 为新生儿 NEC 的早期诊断提供了更可靠的诊断依据。

综上所述, I-FABP、RIPK1、AI-2 三者联合诊断对新生儿 NEC 的发生具有一定临床价值, 可为该疾病的诊治提供新的参考。

参考文献

- [1] 胡灵君, 芦起. 自诱导因子-2 激活芳香烃受体缓解新生小鼠坏死性小肠结肠炎肠道损伤[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(12): 1387-1394.
- [2] 姜杰, 王训, 周昕, 等. 超声特征预测婴儿坏死性小肠结肠炎保守治疗后转归[J]. 中国介入影像与治疗学, 2024, 21(12): 772-776.
- [3] 陈涛, 张艳, 李华. 临床病理学新指标在药物非临床胃肠功能损伤评价中的研究[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2149-2152.
- [4] 龙秀艳, 朱宁馨, 邱佳宁, 等. 炎症性肠病中的坏死性凋亡: 一个潜在的治疗靶点(英文)[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(9): 1289-1298.
- [5] 付春燕, 李禄全, 肖洒, 等. 粪便 AI-2 测定对应用广谱抗生素后新生儿肠道菌群变化的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(6): 618-622.
- [6] 陈超, 杜立中, 封志纯. 新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 165-168.
- [7] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging [J]. Ann Surg, 1978, 187(1): 1-7.
- [8] Hu X, Liang H, Li F, et al. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management [J]. Pediatr Surg Int, 2024, 40(1): 32.
- [9] Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(2): 85-95.
- [10] 王娟, 马进, 田庆. 联合检测血常规、D-二聚体及降钙素原与新生儿败血症继发坏死性小肠结肠炎的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 1021-1024+1029.
- [11] Wu B, Qiang L, Zhang Y, et al. The deubiquitinase OTUD1 inhibits colonic inflammation by suppressing RIPK1-mediated NF- κ B signaling [J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(2): 276-289.
- [12] Chen R, Lv C, Zhao X, et al. Expression and possible role of Smad3 in postnecrotizing enterocolitis stricture [J]. World J Pediatr Surg, 2022, 5(1): e000289.
- [13] Oliveira RA, Cabral V, Torcato I, et al. Deciphering the quorum-sensing lexicon of the gut microbiota [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(4): 500-512.
- [14] 陈茜, 张国良, 何太平. 肠-肺轴菌群与结核病研究进展[J]. 华南预防医学, 2023, 49(8): 1005-1009.
- [15] Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, et al. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 321(1): G11-G17.
- [16] Chen R, Lv C, Zhao Y, et al. Expression and Possible Role of Silent Mating Type Information Regulation 2 Homolog 1 in Post-necrotizing Enterocolitis Stricture in vivo and in vitro [J]. Front Pediatr, 2022, 10(1): 836128.

(上接第 1416 页)

- [1] 响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(5): 545-549.
- [2] 杨洁, 边宇, 张蕊. 非透析慢性肾脏病患者发生肾性贫血风险预测模型的开发与验证[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 72-78.
- [3] 张艳琴, 李文冬, 温洁, 等. 维持性血液透析患者血清结缔组织生长因子、P-选择素糖蛋白配体-1 的表达水平及临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(4): 439-442.
- [4] 中国医师协会肾脏内科医师分会 RA 指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [5] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会. 罗沙司他治疗肾性贫血中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1802-1810.
- [6] 落恒, 庞敏娜, 曲晓晓, 等. 罗沙司他联合蔗糖铁治疗对 MHD 患者铁代谢及氧化应激的影响[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(2): 252-256.
- [7] 朱沈青, 王红梅, 李洪玉, 等. 血清铁蛋白、Cys-C 及二者联合对维持性血液透析患者血管钙化的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11): 2161-2164.
- [8] 王波, 苏勇, 刘述平, 等. 血清超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C 与脓毒性休克患者心功能、肾功能损伤的关系[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(3): 38-42.
- [9] 蒋玲琳, 陈大伟, 黄文娟, 等. 罗沙司他治疗肾性贫血的效果观察及对 TSAT、Cys C 及 NOX2 的作用分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4676-4680.
- [10] 王琼, 朱燕亭, 闫晓辉, 等. 糖尿病肾病患者贫血与肾功能、微炎症状态的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 609-612, 618.
- [11] Yanagihara T, Tsubouchi K, Gholiof M, et al. Connective-Tissue Growth Factor Contributes to TGF- β 1-induced Lung Fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 66(3): 260-270.
- [12] 牛媛瑕, 王宏伟. 血清 Visfatin 联合尿 CTGF 对 H 型高血压患者肾损伤的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(7): 780-784.
- [13] 何晓一, 刘彦君, 庞晓宁, 等. 尿液 NGAL、Kim-1 及 CTGF 水平与糖尿病早期肾损伤的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 76-79.
- [14] Zheng FF, Zhao YY, Cai LJ, et al. Roxadustat protects rat renal tubular epithelial cells from hypoxia-induced injury through the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(23): 11370-11382.

超声膈肌定量参数联合血清 SP-D、NT-proBNP 对急性呼吸衰竭患者机械通气撤机失败的预测价值

郎海静^{1*} 王燕² 张丛³ 安广敏¹

[摘要] **目的** 分析超声膈肌定量参数联合血清肺表面活性物质相关蛋白-D(SP-D)、N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)对急性呼吸衰竭(ARF)患者机械通气撤机失败的预测价值。**方法** 选取2021年2月至2024年4月河北省第七人民医院呼吸科接诊的102名ARF患者为研究对象,根据撤机是否成功将其分为撤机成功组($n=83$)和撤机失败组($n=29$),比较两组基线资料、超声膈肌定量参数[膈肌移动度浅快呼吸指数(DE-RSBI)、膈肌增厚率浅快呼吸指数(DTF-RSBI)]、血清指标(SP-D、NT-proBNP),使用多因素Logistic回归分析ARF患者发生机械通气撤机失败的影响因素,采用受试者工作曲线(ROC)分析超声膈肌定量参数联合血清SP-D、NT-proBNP对ARF机械通气撤机失败的预测价值。**结果** 撤机失败组患者呼气末正压通气(PEEF) ≥ 15 cmH₂O所占比例高于撤机成功组,机械通气时间长于撤机成功组,氧合指数(OI)低于撤机成功组,差异有统计学意义($P<0.05$);撤机失败组ARF患者DE-RSBI、DTF-RSBI、SP-D、NT-proBNP高于撤机成功组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素回归Logistic分析结果显示,PEEF ≥ 15 cmH₂O、DE-RSBI升高、DTF-RSBI升高、血清SP-D升高、NT-proBNP升高为ARF患者机械通气后发生撤机失败的独立危险因素,氧合指数升高为ARF患者机械通气后发生撤机失败的独立保护因素($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,超声膈肌定量参数、SP-D、NT-proBNP联合预测ARF患者发生机械通气撤机失败的曲线下面积(AUC)为0.955,高于单一指标单独预测($P<0.05$)。**结论** 超声膈肌定量参数联合血清SP-D、NT-proBNP检测可用于预测ARF患者机械通气撤机结局。

[关键词] 急性呼吸衰竭;超声膈肌定量参数;人肺表面活性物质相关蛋白-D;N末端脑利钠肽前体;撤机失败

Predictive value of ultrasonic diaphragm quantitative parameters combined with serum SP-D and NT-proBNP for failure of mechanical ventilation weaning in patients with acute respiratory failure

LANG Haijing^{1*}, WANG Yan², ZHANG Cong³, AN Guangmin¹

[1. Respiratory Department, 2. Health Department, 3. Quitting Center, the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine (Hebei Seventh People's Hospital) Dingzhou, Hebei, China, 073000]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive value of ultrasonic diaphragm quantitative parameters combined with serum pulmonary surfactant-associated protein-D (SP-D) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the failure of weaning from mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure (ARF). **Methods** A total of 102 patients with ARF admitted to the Respiratory Department of the Seventh People's Hospital of Hebei Province from February 2021 to April 2024 were selected as the research subjects. Based on the success or failure of weaning was successful or not, the patients were divided into a successful weaning group ($n=83$) and a failed weaning group ($n=29$). The baseline data of the two groups, quantitative parameters of the diaphragm by ultrasound [diaphragm mobility shallow rapid breathing index (DE-

基金项目:河北省中医药管理局科学研究课题计划项目(2025356)

作者单位:1. 河北中医药大学第二附属医院(河北省第七人民医院)呼吸科,河北,定州 073000

2. 河北中医药大学第二附属医院(河北省第七人民医院)保健科,河北,定州 073000

3. 河北中医药大学第二附属医院(河北省第七人民医院)静配中心,河北,定州 073000

*通信作者:郎海静, E-mail: langhaijing67@163.com

RSBI), diaphragm thickening rate shallow rapid breathing index (DTF-RSBI)], and serum indicators (SP-D, NT-proBNP) were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of mechanical ventilation weaning failure in patients with ARF. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of ultrasonic diaphragm quantitative parameters combined with serum SP-D and NT-proBNP for mechanical ventilation weaning failure in patients with ARF. **Results** Compared to the successful weaning group, the failed weaning group had a significantly higher proportion of patients with positive end-expiratory pressure (PEEF) ≥ 15 cmH₂O, a significantly longer duration of mechanical ventilation, and a significantly lower oxygenation index (OI) ($P < 0.05$). The rapid shallow breathing index of diaphragm mobility (DE-RSBI), rapid shallow breathing index of diaphragm thickening rate (DTF-RSBI), SP-D and NT-proBNP levels in ARF patients in the failed weaning group were higher than those in the successful weaning group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that PEEF ≥ 15 cmH₂O, increased DE-RSBI, increased DTF-RSBI, increased serum SP-D, and increased NT-proBNP were independent risk factors for weaning failure in ARF patients after mechanical ventilation. An increased oxygenation index was an independent protective factor for weaning failure in patients with ARF after mechanical ventilation ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combination of ultrasonic diaphragm quantitative parameters, SP-D, and NT-proBNP for predicting mechanical ventilation weaning failure in patients with ARF was 0.955, which was higher than predicted by each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Ultrasonic diaphragmatic quantitative parameters combined with serum SP-D and NT-proBNP levels can be used to predict the success of weaning patients with acute respiratory failure of mechanical ventilation.

[KEY WORDS] Acute respiratory failure; Ultrasound quantitative parameters of the diaphragm; Human pulmonary surfactant-associated protein-D; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Failure of weaning

急性呼吸衰竭 (Acute Respiratory Failure, ARF) 是以呼吸系统功能急性下降、氧合障碍、二氧化碳滞留、通气衰竭为表现的常见危急重症^[1]。机械通气是治疗 ARF 患者的重要生命支持手段之一,通过呼吸机支持辅助或替代患者的自主呼吸,提高氧分压、改善缺氧问题^[2]。但 ARF 患者机械通气撤机时机的选择仍是临床中的难点和重点。超声技术评估膈肌功能现已应用于评估患者是否存在撤机困难^[3]。肺表面活性物质相关蛋白-D (Surfactant Protein D, SP-D) 在肺脏免疫防御过程种起重要作用,可显著降低巨噬细胞介导的肺泡细胞毒性,发挥抗炎作用^[4]。N 末端脑利尿钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是脑利尿钠肽的前体裂解产物,当急性缺氧导致心室负荷增加、心肌纤维牵拉等损伤心肌细胞时,心肌细胞会加速脑利尿钠肽及 NT-proBNP 的分泌^[5]。本研究将探究超声膈肌定量参数、血清 SP-D、NT-proBNP 联合预测 ARF 患者机械通气撤机失败的价值,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 2 月至 2024 年 4 月河北省第七人民医院呼吸科接诊的 102 名 ARF 患者为研究对象,根据自主呼吸试验标准^[6]评估患者撤机结局:设置低水平压力支持通气模式,持续 0.5 h~1 h,患者出现以下症状:①呼吸频率 > 35 次/min,二氧化碳分压增幅 > 8 mmHg, pH 降低 > 0.07 ;②心率增幅 $> 20\%$;③存在明显的呼吸急促,神志逐渐无法保持清晰;④ SBT 试验 1 h 内需恢复机械通气支持;⑤通过 SBT 试验,但撤机 48 内需要给予机械通气支持。患者出现以上任意一项判断为撤机失败组 ($n=29$),无上述症状为撤机成功组 ($n=$

83)。纳入标准:①符合《呼吸内科学》^[7]中 ARF 诊断标准;②氧合指数 (Oxygenation Index, OI) < 80 mmHg;③血流动力学稳定;④所有患者对本次研究内容知情并签署知情同意书。排除标准:①伴有先天性心脏病;②存有大型肺部手术史;③合并其他严重呼吸系统疾病;④全身极度衰竭;⑤合并心血管类疾病。本研究已通过河北省第七人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集两组年龄、性别、病因、吸烟史、ICU 住院时间、机械通气时间、呼气末正压通气 (Positive End-Expiratory Pressure, PEEP)、OI。

1.2.2 超声膈肌定量参数测定

于自主呼吸试验 (Spontaneous Breathing Trial, SBT) 开始前 0.5 h,使用 Prosound a6 彩色超声仪检测膈肌活动度、吸气末和呼气末膈肌厚度,通过计算得出膈肌移动度浅快呼吸指数 (Diaphragmatic Excursion-Rapid Shallow Breathing Index, DE-RSBI)、膈肌增厚率浅快呼吸指数 (Diaphragm Thickening Fraction-Rapid Shallow Breathing Index, DTF-RSBI)。

1.2.3 血清因子检测

于 SBT 开始前 0.5 h 内采集两组外周静脉血 3 mL,离心处理 5 min,转速为 2 500 r/min,离心半径设定 10 cm,取上清液,立即采用酶联免疫试剂盒检测血清 SP-D (试剂盒货号:DSFPD0, R&D Systems 公司) 水平,应用 i1000 全自动化学发光免疫分析仪测定 NT-proBNP。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 21.00 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以 [n (%)]

表示,采用 χ^2 检验;使用多因素 Logistic 分析影响 ARF 患者撤机的因素;绘制受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve,ROC)分析超声膈肌定量参数联合血清 SP-D、NT-proBNP 对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

撤机失败组患者 PEEF ≥ 15 cmH₂O 所占比例高于撤机成功组,机械通气时间长于撤机成功组,OI 低于撤机成功组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	撤机成功组 (n=83)	撤机失败组 (n=29)	χ^2/t 值	P 值
性别			1.203	0.273
男	47(56.63)	13(44.83)		
女	36(43.37)	16(55.17)		
年龄(岁)			0.520	0.771
≤ 35	1(1.21)	0(0.00)		
35~59	23(27.71)	7(24.14)		
≥ 60 岁	59(71.08)	22(75.86)		
病因			2.084	0.555
慢性阻塞性肺疾病	31(37.35)	12(41.38)		
重症肺炎	21(25.30)	7(24.14)		
心力衰竭	17(32.53)	8(27.59)		
肾衰竭	14(16.87)	2(20.69)		
吸烟史			0.813	0.367
有	51(61.45)	18(62.07)		
无	32(38.55)	11(37.93)		
ICU 住院时间(d)	7.11 \pm 0.26	7.03 \pm 0.19	1.519	0.132
机械通气时间(d)	4.65 \pm 1.73	5.94 \pm 1.22	4.372	<0.001
PEEF(cmH ₂ O)			25.773	<0.001
≤ 5	32(38.55)	4(13.79)		
5~15	41(49.40)	8(27.59)		
≥ 15	10(12.05)	17(58.62)		
OI(mmHg)	214.63 \pm 19.88	165.58 \pm 18.62	11.621	<0.001

2.2 两组超声膈肌定量参数及血清因子比较

撤机失败组 ARF 患者 DE-RSBI、DTF-RSBI、SP-D、NT-proBNP 高于撤机成功组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组超声膈肌定量参数及血清因子比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DE-RSBI (次/min·mm)	DTF-RSBI (次/min·%)	SP-D (ng/mL)	NT-proBNP (g/L)
撤机成功组	83	2.04 \pm 0.43	79.59 \pm 8.16	3.67 \pm 0.73	7.95 \pm 1.13
撤机失败组	29	2.57 \pm 0.42	91.02 \pm 8.97	4.52 \pm 0.65	9.14 \pm 1.26
t 值		3.586	6.882	5.555	6.330
P 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 ARF 患者发生机械通气撤机失败的多因素回归 Logistic 分析

多因素回归 Logistic 分析结果显示,PEEF ≥ 15 cmH₂O、DE-RSBI、DTF-RSBI、血清 SP-D、NT-proBNP 升高为 ARF 患者机械通气后发生撤机失败的独立危险因素,OI 升高为 ARF 患者机械通气后发生撤机失败的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 超声膈肌定量参数、SP-D、NT-proBNP 对 ARF 患者发生机械通气撤机失败的预测价值分析

ROC 曲线分析结果显示,超声膈肌定量参数 DE-RSBI、DTF-RSBI、SP-D、NT-proBNP 联合预测 ARF 患者发生机械通气撤机失败的曲线下面积(Area Under Curve, AUC)为 0.955,高于各指标单独预测($P<0.05$)。见表 4、图 1。

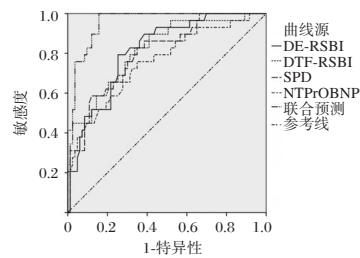


图 1 ROC 曲线图

表 3 ARF 患者发生机械通气撤机失败的多因素回归 Logistic 分析

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	95% CI	OR 值	P 值
机械通气时间	连续变量	0.516	0.475	1.180	0.660~4.250	1.675	0.277
PEEF	0=PEEF ≤ 15 cmH ₂ O, 1=PEEF ≥ 15 cmH ₂ O	1.722	0.683	6.357	1.467~21.342	1.675	0.012
OI	连续变量	-0.041	0.017	5.817	0.928~0.992	0.960	0.016
DE-RSBI	连续变量	0.693	0.198	12.250	1.357~2.948	2.000	<0.001
DTF-RSBI	连续变量	0.052	0.016	10.563	1.021~1.087	1.053	0.001
SP-D	连续变量	0.124	0.032	15.016	1.063~1.205	1.132	<0.001
NT-proBNP	连续变量	1.646	0.301	29.904	2.875~9.355	5.186	<0.001

表 4 超声膈肌定量参数、SP-D、NT-proBNP 对 ARF 患者发生机械通气撤机失败的预测价值分析

预测因子	约登指数	敏感度	特异度	AUC	截断值	95% CI	P 值
DE-RSBI	0.540	0.793	0.747	0.815	2.265(次/min·mm)	0.732~0.898	<0.006
DTF-RSBI	0.491	0.828	0.663	0.822	83.620(次/min·%)	0.733~0.910	<0.001
SP-D	0.479	0.828	0.651	0.802	3.915(ng/mL)	0.713~0.892	<0.001
NT-proBNP	0.410	0.759	0.651	0.758	8.515(g/L)	0.653~0.863	<0.001
联合预测	0.809	0.966	0.843	0.955		0.921~0.989	<0.001

3 讨论

机械通气为 ARF 后续治疗创造有利条件,可为患者争取更多治疗时间。但通气时长不恰当,患者不仅容易出现多种并发症,甚至会发生脱机失败,危及生命安全。有研究显示^[8],满足机械通气撤机筛查标准进入脱机流程中的患者有 30% 仍会面临撤机失败的风险。因此寻找更准确、敏感性更高的方法预测撤机结局是当下 ARF 相关领域的研究热点,早期预测可对撤机失败高风险患者进行积极防治。

膈肌是呼吸肌最主要的组成成分,承担吸气肌肉约 70%~80% 的功效,其功能状态是评估呼吸功能的重要指标。长期机械通气部分或完全替代膈肌的自主呼吸,也会使膈肌废用性萎缩、膈肌收缩力和耐力下降,增加撤机失败的风险^[9]。本研究结果显示,机械通气后发生撤机失败的 ARF 患者 DE-RSBI、DTF-RSBI 均有所提升,与孙丽颖等^[10] 研究结果相符。结果提示 ARF 患者膈肌疲劳及膈肌功能无明显改善,可导致撤机失败。DE-RSBI、DTF-RSBI 是呼吸频率分别与吸气过程中朝向肝移动的垂直距离、吸气末膈肌厚度/呼气末膈肌厚度的比值,可作为床旁超声评估撤机流程的手段^[11]。撤机失败组 ARF 患者撤机前病情未得到有效缓解或持续恶化,塌陷的上气道不能正常开放,肺泡氧合功能受损,无法氧合并维持呼吸,持续缺氧导致患者呼吸频率加快,膈肌疲劳相较成功组更严重,移动度缩小、收缩速度减慢,可出现全身缺氧严重、二氧化碳潴留导致酸中度昏迷等症状,撤机 48 h 内需要重新插管,调整通气支持^[12]。

此外,本研究结果报道,撤机失败组 ARF 患者 SP-D、NT-proBNP 相较撤机成功组均升高,提示血清 SP-D、NT-proBNP 水平与 ARF 患者撤机结局密切相关。SP-D 主要存在于肺泡表面,其在降低吸气过程中的肺泡表面张力和防止呼气后肺泡塌陷中发挥极为重要的作用。撤机失败组患者肺泡-毛细血管屏障损伤,SP-D 脱离肺泡并进入血液循环,引起肺泡表面 Nrf2 的表达下降,导致肺泡巨噬细胞中活性氧的过度产生,诱导气道炎症加深,并降低凋亡细胞清除率,干扰肺泡修复,导致撤机后呼吸困难加重,对撤机结局产生负面影响^[13]。NT-proBNP 是诊断心肌损伤的重要生物标志物,撤机失败组 ARF 患者撤机时因身体组织供氧不足,触发肺循环的结构重置,血流量上升,右心室泵血负荷短期迅速增加,诱发心肌细胞损伤,引起心肌细胞代谢障碍,释放更多 NT-proBNP 流入血液,NT-proBNP 可间接预测撤机后呼吸障碍事件发生风险^[14]。关晓楠等^[15] 研究发现,NT-proBNP 升高,呼吸衰竭患者拔管失败风险上升,对撤机失败具有一定预测价值。

ROC 曲线分析结果显示,膈肌定量参数与血清 SP-D、NT-proBNP 联合预测的 AUC 明显大于单独预测,运用膈肌定量参数可分辨膈肌移动距离和膈肌厚度,血清 SP-D、

NT-proBNP 可进一步反映患者复杂的病理生理情况,联合预测一定程度上可相互补充,提高整体预测概率。

综上所述,超声膈肌定量参数联合血清 SP-D、NT-proBNP 检测可用于预测 ARF 患者机械通气撤机结局。

参考文献

- [1] Sbaïh N, Hawthorne K, Lutes J, et al. Nutrition Therapy in Non-intubated Patients with Acute Respiratory Failure [J]. *Curr Nutr Rep*, 2021,10(4):307-316.
- [2] 朱利琴,曹瑾,费红,等.早期康复护理在 EICU 呼吸衰竭机械通气患者中的应用价值[J]. *中国防痨杂志*, 2024,46(S2):471-473.
- [3] 伍松柏,戴瑶,何峻,等.超声测量膈肌增厚分数联合膈肌位移在预测机械通气成功撤机中的价值[J]. *实用医学杂志*, 2021,37(12):1592-1597.
- [4] Hirose M, Arai T, Sugimoto C, et al. Bcell-activating factors in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021,16(1):115.
- [5] 任庆伟,张炬炜,李鹏,等.老年 COPD 合并呼吸衰竭患者血清 MCP-1、ACTA、hs-cTnT、NT-proBNP 水平变化及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2023,43(7):1574-1577.
- [6] 张鹏,江海娇,周全,等.超声膈肌增厚分数联合最大吸气压测定对机械通气患者撤机的预测价值. *中华结核和呼吸杂志*, 2020,43(9):778-783.
- [7] 严重急性低氧性呼吸衰竭急诊治疗专家共识组.严重急性低氧性呼吸衰竭急诊治疗专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018,27(8):844-849.
- [8] 王建华,孙淑青,张效东,等. ICU 机械通气患者撤机风险预测模型的构建[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023,61(12):86-93.
- [9] Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, et al. Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients-a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2020,46(4):594-605.
- [10] 孙丽颖,王林琳,叶旭辉,等. DTF-RSBI、DE-RSBI 联合呼吸肌功能指标预测高龄重症肺炎机械通气撤机结局的价值研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024,19(10):1307-1311+1315.
- [11] 李红梅,黎敏,周立,等.不同膈肌超声功能指标在腹部手术后肺部并发症中的预测价值[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024,62(10):115-124.
- [12] 黄一娜,尚德民,王昊峰,等.超声评估膈肌功能联合肌力和病情严重程度评分预测重症肺炎患者机械通气撤机结局[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2024,21(11):680-684.
- [13] Hsieh MH, Chen PC, Hsu HY, et al. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023,20(1):38-50.
- [14] Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021,23(3):456-464.
- [15] 关晓楠,李艳兵,刘文婷,等.老年心源性呼吸衰竭患者机械通气后早期拔管失败的危险因素分析及预测模型建立[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022,24(3):247-250.

miR-586、TLR7表达对老年食管癌患者同步放化疗预后的预测价值

蒋朝霞¹ 李磊² 李晓明^{2*}

[摘要] **目的** 分析微小RNA(miR)-586、Toll样受体7(TLR7)表达对老年食管癌患者同步放化疗预后的预测价值。**方法** 选取广元市中心医院2021年1月至2022年12月收治的100例老年食管癌患者为研究对象。所有患者均接受同步放化疗治疗。收集所有患者的一般资料(性别、年龄、临床分期等)和实验室资料(miR-586、TLR7),并对患者进行为期2年的随访,根据患者随访2年的生存情况分为生存组($n=75$)和死亡组($n=25$)。采用单因素分析老年食管癌患者同步放化疗生存预后的相关因素,采用Cox回归分析老年食管癌患者同步放化疗生存预后的独立危险因素。并绘制miR-586、TLR7不同表达水平患者的2年Kaplan-Meier生存曲线。**结果** 单因素分析结果显示,年龄、miR-586、TLR7为老年食管癌患者同步放化疗生存预后的相关因素($P<0.05$)。Cox回归分析结果显示,年龄、miR-586升高,TLR7降低为老年食管癌患者同步放化疗生存预后的独立危险因素($P<0.05$)。生存曲线分析结果显示,miR-586高表达、TLR7低表达患者2年生存率低于miR-586低表达、TLR7高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 年龄、miR-586、TLR7表达与老年食管癌患者同步放化疗生存预后有关,且miR-586高表达、TLR7低表达患者的2年生存率更低。

[关键词] 微小RNA-586; Toll样受体7; 老年食管癌; 同步放化疗; 预后

The predictive value of miR-586 and TLR7 expression in the prognosis of elderly patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy

JIANG Zhaoxia¹, LI Lei², LI Xiaoming^{2*}

(1. School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical University, Guangyuan, Sichuan, China, 628000;

2. Department of Thoracic Surgery, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan, Sichuan, China, 628000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the prognostic value of microRNA (miR) -586 and Toll-like receptor 7 (TLR7) in elderly patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. **Methods** A total of 100 elderly patients with esophageal cancer admitted to the Guangyuan Central Hospital from January 2021 to December 2022 were selected as the research subjects. All patients received concurrent chemoradiotherapy. The general data (gender, age, clinical stage, etc.) and laboratory data (miR-586, TLR7) were collected for all patients, who were then followed up for 2 years. Based on the patients' survival outcomes during the follow-up period, they were divided into a survival group ($n=75$) and a death group ($n=25$). Univariate analysis was used to analyze the related factors of survival prognosis in elderly patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. Cox regression was used to identify independent risk factors for survival prognosis in this patient population. Kaplan-Meier survival curves for 2 years were plotted for patients with different expression levels of miR-586 and TLR7. **Results** The results of univariate analysis showed that age, miR-586 and TLR7 were significant factors for the survival prognosis of elderly patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that age increased miR-586, and decreased TLR7 were independent risk factors for the survival prognosis of elderly patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy ($P<0.05$). Survival curve analysis indicated that the 2-year survival rate of patients with high miR-586 expression and low TLR7 expression was lower compared to patients with low miR-586 expression and high TLR7 expression ($P<0.05$). **Conclusion** Age, miR-586, and

基金项目:四川省医学会医学科研青年创新课题(Q23015)

作者单位:1. 川北医学院临床医学院 四川, 广元 628000

2. 广元市中心医院胸外科 四川, 广元 628000

*通信作者:李晓明, E-mail:156776052@qq.com

TLR7 expression are factors related to the survival prognosis of elderly patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. Patients with high *miR-586* expressions and low *TLR7* tend to have a lower 2-year survival rate.

[KEY WORDS] Microrna-586; Toll-like receptor 7; Esophageal cancer in the elderly; Concurrent chemoradiotherapy; Prognosis

食管癌是消化道高发肿瘤类型,根据世界卫生组织发布的流行病学调查数据,2020年度全球范围内新确诊食管癌病例约60.4万例,其中我国新增病例达32.4万例,显著高于其他国家^[1]。该疾病典型症状包括进行性吞咽困难、异物感伴胸骨后疼痛等,此外,吸烟、饮酒以及家族遗传因素均被认为是增加食管癌发病风险的重要因素^[2]。对于中晚期食管癌无法手术的患者,同步放化疗是标准治疗,尽管部分患者预后良好,但整体5年生存率仍低,局部控制不佳、复发及转移率高,是导致治疗失败的主要原因^[3]。因此探寻能够准确预测食管癌同步放化疗敏感性的特异性生物标志物,并基于此为患者提供个体化的治疗方案,对于食管癌患者来说具有重要意义。Toll样受体7(Toll-like receptor 7, *TLR7*)通过识别源自病毒的单链或双链RNA分子而被活化,进一步促使I型干扰素合成,引发I型辅助性T淋巴细胞的激活,进而促使炎症细胞迁移至感染区域,从而发挥抗病毒、抗肿瘤及抗过敏的功效^[4]。*miR-586*是一种非编码RNA分子,其在促进肿瘤生长和组织再生中发挥了重要作用^[5]。本研究对*miR-586*、*TLR7*表达对老年食管癌患者同步放化疗预后的预测价值展开分析,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取广元市中心医院2021年1月至2022年12月收治的100例老年食管癌患者为研究对象。纳入标准:①经食管镜活检组织病理学检查确诊为食管癌^[6];②临床资料完整者;③对本次研究知情同意并自愿参与研究者;④均接受同步放化疗者。排除标准:①存在放化疗禁忌症者;②合并其他恶性肿瘤者;③存在认知功能障碍者;④中途退出随访者。本研究已通过川北医学院附属医院伦理委员会审核。

1.2 同步放化疗

1.2.1 放疗

使用XHA600D型医用电子直线加速器对患者进行常规分割体外照射,采用5~6个照射野,以MV-X线照射,确保90%等剂量线包绕靶区。每周照射5次,单次2 Gy,总剂量60~68 Gy,分30~34次完成。照射至40 Gy时,复查上消化道钡剂造影和CT,评估疗效并调整照射野。

1.2.2 化疗

给予患者亚叶酸钙,按照每平方米体表面积200毫克的剂量进行静脉滴注,于第1天至第5天用药;5-氟尿嘧啶(5-FU)则以每平方米体表面积500毫克的剂量静脉滴注,同样在第1天至第5天使用;奥沙利铂按每平方米体表面积

20毫克的剂量静脉滴注,用药时间为第1天至第3天。将28天设定为一个完整的治疗周期。完成同步放疗后,紧接着进行2至4个周期的化疗。

1.3 资料收集

收集所有患者的临床资料。包括性别、常住地、吸烟、饮酒、TNM分期、病理分型、部位、胸痛史、年龄情况。

1.4 *miR-586*、*TLR7*检测方法

miR-586:收集患者空腹外周静脉血2 mL,在室温下以2 500 r/min($R=8.5$ cm)的离心速度进行离心10 min后,收集血清溶液保存于 -80°C 的冰箱下待检。按照RNA试剂盒说明书要求提取总RNA,并采用紫外分光光度法测定总RNA的浓度和纯度,采用电泳法测定总RNA的完整性。将RNA通过反转录过程转化为cDNA后进行检测,具体操作如下:使用反转录试剂盒配制20 μL 的反应体系,其中包括1 μL 反转录酶、1 μL 总RNA模板、14 μL 无核酸酶水(Nase Free水)以及4 μL (5 \times)反转录缓冲液。反应在 37°C 条件下进行,随后在 95°C 下处理5分钟以终止反应。接下来,采用miScript SYBR Green PCR kit进行实时荧光定量PCR检测,反应体系根据试剂盒说明书进行配置。PCR反应条件:预变性 95°C 持续5分钟;随后进行40个循环的延伸及变性过程,每个循环包括 95°C 变性10秒、 60°C 退火20秒、 72°C 延伸20秒;荧光信号在 78°C 下收集,持续20秒。重复检测三次,取其平均值。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 方法测定*miR-586*、*TLR7*的相对表达量。其中*miR-586*引物序列为5'-CGCGGATCCGTA-AGAAGAAATCTGAATGCTTTTGT-3'。

TLR7:(1)外周血单个核细胞(PBMC)分离与RNA检测:采集晨间空腹静脉血2 mL至肝素钠抗凝管, 4°C 暂存并于4 h内完成PBMC分离。采用密度梯度离心法:①200 g 4°C 离心5 min分离血浆;②剩余细胞悬液用PBS稀释至4 mL,平铺于2 mL淋巴细胞分离液上层,600 g 4°C 离心20 min;③吸取界面层PBMC,PBS洗涤后600 g室温离心5 min沉淀细胞。取 1×10^6 PBMC进行RNA提取:采用TRIzol/氯仿法裂解细胞,测定A260/A280比值评估RNA纯度。取0.5 μg 总RNA按RevertAid试剂盒说明书进行反转录(Oligo dT引物),合成cDNA。(2)RT-PCR扩增:反应体系含cDNA模板、特异性引物(Nrf2/*TLR7*/*GAPDH*)及Taq DNA聚合酶。*TLR7*扩增参数: 95°C 预变性3 min; 95°C 30 s \rightarrow 55°C 45 s \rightarrow 72°C 45 s(35循环); 72°C 终延伸5 min。扩增产物经2%琼脂糖凝胶电泳分离,凝胶成像系统分析条带(*TLR7*产物455 bp)。*TLR7*上游引物:5'-CCCCATTTCC TTGTGCGCCG-3',下游引物:5'-ACCATCTTGGGGGCA-CATGCT-3'。

1.5 随访

对患者进行为期2年的随访,随访时间截止至2024年12月,随访方式主要为电话、微信以及门诊复诊。根据患者2年的生存情况分为生存组和死亡组。

1.6 统计学方法

数据处理统计学软件为SPSS 21.0。计量资料符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用单因素和cox回归分析miR-586、TLR7与老年食管癌患者同步放化疗预后的因素。以Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并以Log-Rank法进行组间生存差异检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 老年食管癌患者同步放化疗生存预后的单因素分析

100例老年食管癌患者在2年随访期间,有25例患者死亡,死亡率为25.00%。单因素分析结果显示,年龄、miR-586、TLR7为老年食管癌患者同步放化疗生存预后的相关因素($P < 0.05$)。见表1。

表1 老年食管癌患者同步放化疗生存预后的单因素分析
[$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

项目	生存组 ($n=75$)	死亡组 ($n=25$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.337	0.562
男	40(53.33)	15(60.00)		
女	35(46.67)	10(40.00)		
常住地			0.120	0.729
食管癌低发地区	39(52.00)	14(56.00)		
食管癌高发地区	36(48.00)	11(44.00)		
吸烟			0.013	0.908
有	40(53.33)	13(52.00)		
无	35(46.67)	12(48.00)		
饮酒			0.129	0.720
有	27(36.00)	10(40.00)		
无	48(64.00)	15(60.00)		
TNM分期			0.230	0.891
0~I期	5(6.67)	2(8.00)		
II期	36(48.00)	13(52.00)		
III、IV期	34(45.33)	10(40.00)		
病理分型			0.361	0.548
腺癌	15(20.00)	3(12.00)		
鳞状细胞癌	60(80.00)	22(88.00)		
部位			2.943	0.230
胸中段	8(10.67)	6(24.00)		
胸下段	32(42.67)	8(32.00)		
颈段+胸段	35(46.67)	11(44.00)		
胸痛史			0.509	0.475
有	45(60.00)	17(68.00)		
无	30(40.00)	8(32.00)		
年龄(岁)	61.12±5.52	65.23±5.67	3.203	0.002
miR-586	0.85±0.18	1.26±0.31	8.103	<0.001
TLR7	1.86±0.31	1.39±0.26	6.817	<0.001

2.2 老年食管癌患者同步放化疗生存预后的Cox回归分析

以随访2年的生存结果为因变量,以年龄、miR-586、TLR7为自变量进行Cox回归分析,结果显示,年龄、miR-586

升高,TLR7降低老年食管癌患者同步放化疗生存预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 老年食管癌患者同步放化疗生存预后的Cox回归分析

变量	赋值	β 值	S.E值	Wald值	HR值	95% CI	P 值
年龄	连续变量	1.865	0.876	4.533	6.456	1.160~35.944	0.033
miR-586	连续变量	1.578	0.653	5.840	4.845	1.347~17.425	0.016
TLR7	连续变量	0.965	0.375	6.622	2.625	1.259~5.474	0.010

2.3 miR-586、TLR7最佳临界值

受试者工作曲线(ROC)分析结果显示,miR-586的最佳临界值为1.10,AUC为0.879;TLR7的最佳临界值为1.59,AUC为0.886。见图1。

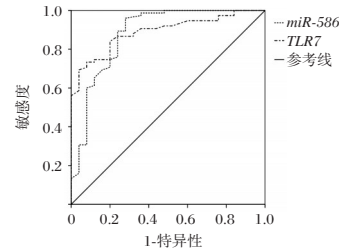


图1 ROC曲线图

2.4 生存曲线分析

根据miR-586、TLR7最佳临界值分为miR-586高表达(≥ 1.10)、miR-586低表达(< 1.10)以及TLR7高表达(≥ 1.59)和TLR7低表达(< 1.59)。生存曲线分析结果显示,miR-586高表达、TLR7低表达患者2年生存率低于miR-586低表达、TLR7高表达患者($P < 0.05$)。见图2~3。

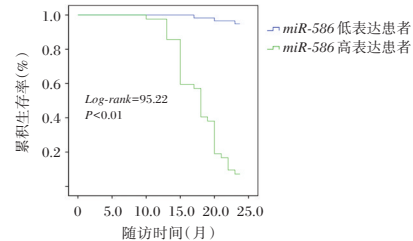


图2 miR-586高表达、低表达患者的生存曲线

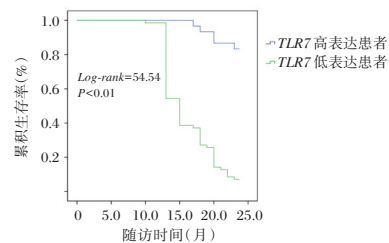


图3 TLR7高表达、低表达患者的生存曲线

3 讨论

食管癌的发病率在全球排名第7位,死亡率在全球排名第6位,是临床上较为常见的恶性肿瘤之一^[7]。其主要包含食管鳞状细胞癌和食管腺癌这两种亚型,在我国食管癌患者中,有超过90%的病例属于食管鳞状细胞癌这一类型^[8]。

本次研究Cox回归分析结果显示,年龄、*miR-586*升高,*TLR7*降低老年食管癌患者同步放化疗生存预后的独立危险因素,提示年龄、*miR-586*、*TLR7*表达与老年食管癌患者同步放化疗生存预后有关。*TLR7*可促进肿瘤细胞凋亡,且可诱导免疫应答,进而发挥抗肿瘤作用^[9]。同时,*TLR7*可通过激活MyD88(myeloid differentiation primary response protein 88)信号通路,进而触发免疫细胞的激活和炎症反应,从而增强机体对食管癌细胞的免疫监视和清除能力^[10]。其次,其可激活干扰素调节因子7(Interferon regulatory factor 7, IRF7)诱导I型干扰素,进一步增强抗病毒和抗肿瘤免疫反应,进而可有助于抑制食管癌的生长和转移,降低不良预后发生的风险^[11]。马爽等^[12]的研究发现,通过激活TLR3/IRF7信号通路可抑制膀胱癌的增殖和转移能力。

miRNA在肿瘤生物学进程中发挥着重要的作用,其能够同碱基互补配对原则,与特定的信使核糖核酸(mRNA)序列精准结合,形成miRNA-mRNA复合物,进而在转录后水平对基因表达进行调控,从而参与肿瘤的发生、发展以及转移等过程^[13]。其中,*miR-586*在胃癌组织中的表达水平升高,其通过干扰靶基因骨硬化蛋白结构域1(SOSTDC1)的表达来促进胃癌的进展。同时,circ_0001190能够与*miR-586*结合,从而调节*miR-586*的活性。当circ_0001190水平下调时,*miR-586*的抑制作用减弱,导致*miR-586*对SOSTDC1的负向调控增强,进而促进了胃癌细胞的活力、增殖、血管生成、迁移和侵袭,同时抑制了细胞凋亡。此外,*miR-586*通过作用于*TLR7*的3'非翻译区(3'-UTR),诱导其mRNA降解并抑制相应蛋白质的合成,进而抑制食管癌细胞凋亡并促进食管癌细胞增殖和迁移^[14]。当*miR-586*在食管癌细胞中过表达时,其会增强对*TLR7*的靶向抑制作用,导致*TLR7*蛋白水平下降,进而减少了细胞凋亡的发生,使得癌细胞得以持续存活和增殖,同时增强了癌细胞的迁移能力,从而促进了肿瘤的生长和发展。因此,*miR-586*的过表达与食管癌患者的不良预后密切相关,可能导致肿瘤进展加快和治疗效果不佳。相反,当*miR-586*的表达被敲低时,其对*TLR7*的抑制作用减弱,*TLR7*蛋白水平得以恢复。因此,敲低*miR-586*的表达可能降低食管癌患者不良预后的风险。

此外,年龄较高的食管癌患者往往伴有多种基础疾病,身体状况相对较弱,其对长期同步放化疗的耐受能力较低,在一定程度上增加了治疗的风险和难度,进而影响了患者的预后情况^[15]。本研究生存曲线分析结果显示,*miR-586*高表达、*TLR7*低表达患者2年生存率低于*miR-586*低表达、*TLR7*高表达患者,提示*miR-586*升高、*TLR7*降低可导致老年食管癌患者同步放化疗预后不良。

综上所述,*miR-586*、*TLR7*表达与老年食管癌患者同步放化疗生存预后有关,且*miR-586*、*TLR7*表达对老年食管癌患者同步放化疗预后的预测价值较高。

参考文献

- [1] Yu Z, Bai X, Zhou R, et al. Differences in the incidence and mortality of digestive cancer between Global Cancer Observatory 2020 and ClodBurden of Disease 2019[J]. Int J Cancer, 2024; 154(4):615-25.
- [2] liang Z, Wang J, Shen Z, et al. Characterization of esophageal microbiota in patients with esophagitis and esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021; 11:774330.
- [3] 薛良军,冯艳,汪楠. miR-20a及HER-2表达对食管癌同步放化疗疗效的预测[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(12):1099-1103.
- [4] Naghib M, Kariminik A, Kazemi AM. TLR2 as a pathogen recognition receptor, plays critical roles in hepatitis B outcome[J]. Viral Immunol, 2022, 35(1):15-23.
- [5] Pan G, Zhou Q, Pan C, et al. Role and Molecular Mechanism of miR-586 in the Differentiation of Dental Pulp Stem Cells into Odontoblast-like Cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2024 Aug 16.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10):1247-1268.
- [7] Lin Z, Chen YY, Yang SY, et al. Different survival and recurrence patterns between neoadjuvant radiochemotherapy and immunochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Curr Probl Surg, 2025, 64101722-101722.
- [8] 杨中华,易芳,王青青,等. 中国人群烫食与食管癌发病风险的meta分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(6):667-671.
- [9] Rostamizadeh L, Ramezani M, Monirinasab H, et al. Modulating the tumor microenvironment in a mouse model of colon cancer using a combination of HIF-1 α inhibitors and Toll-Like Receptor 7 agonists[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024 Nov 30.
- [10] 李燕姿,武咪,平宝华,等. 抑制吡啶胺2,3-双加氧酶活性可增强Toll样受体7激动剂咪喹莫特在胃癌中的抗肿瘤作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(5):696-700+723.
- [11] 郝舒姝,姜晨晨,冯黎黎. 干扰素调节因子调控巨噬细胞极化及其在疾病中的作用研究进展[J]. 药学学报, 2021, 56(4):939-948.
- [12] 马爽,王弈颀,刘志宇,等. 流体剪切力通过调控AQP7激活TLR3/IRF7信号通路抑制膀胱癌的增殖和转移能力[J]. 医用生物力学, 2024, 39(S1):233.
- [13] 袁志高,税明才,周辉. miR-515-5p通过靶向TPX2-IL-6轴抑制食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(12):2559-2564.
- [14] 陈龙,李世清,罗晖,等. miR-586靶向TLR7调控食管癌细胞CaES-17的凋亡和增殖[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16):2874-2880.
- [15] 张震,王光明,刘玉平,等. 血清CYFRA21-1、CAR及IL-6联合检测对食管癌同步放化疗疗效的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6):1178-1182.

老年高血压合并 COPD 患者左室早期结构功能改变与血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平的关系

张燕群^{1,2} 王文明² 郝素芝² 王顺莹³ 蔡尚郎^{4*}

[摘要] **目的** 探究老年高血压合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者左室早期结构功能改变与血清脑利钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性 ST2(sST2)、半乳糖凝集素 3(Gal-3)、正五聚蛋白-3(PTX-3)水平的关系。**方法** 纳入 2021 年 5 月至 2024 年 7 月青岛大学附属医院收治的 154 例老年高血压合并 COPD 患者为研究对象,根据患者是否出现左室肥厚分为左室肥厚组($n=60$)与无左室肥厚组($n=94$),比较两组临床资料、血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平;采用 Pearson 分析法分析血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平与临床指标、心电指标的相关性;采用二元 logistics 方程分析患者出现左室肥厚相关影响因素;采用 ROC 曲线分析血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平对左室早期结构功能改变的诊断价值。**结果** 左室肥厚组收缩压、舒张压、LVEDd、LVPW、LVESV、LVEDV、LVEDVI 均显著高于无左室肥厚组,而 LVEF、FEV1、FVC 均显著低于无左室肥厚组,差异有统计学意义($P<0.05$);左室肥厚组血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平均显著高于无左室肥厚组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平与 LVEDd、LVPW、LVESV、LVEDV、LVEDVI 均呈显著正相关($P<0.05$),与 LVEF、FEV1、FVC 均呈显著负相关($P<0.05$);血清 NT-proBNP[OR: 55.590, 95%CI: 5.481~563.812]、sST2[OR: 2.591, 95%CI: 1.584~4.237]、Gal-3[OR: 3.728, 95%CI: 1.611~8.627]、PTX-3[OR: 4.016, 95%CI: 2.894~5.570]水平均与左室早期结构功能改变相关($P<0.05$);血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 临界值分别为 120.55 pg/mL、28.19 ng/mL、11.46 ng/mL、2.93 μ g/mL 时,其预测左室早期结构功能改变的 AUC 分别为 0.720、0.729、0.681、0.892。四指标联合诊断预测左室早期结构功能改变的 AUC 为 0.971,敏感度 0.933,特异度 0.915,联合诊断价值更高。**结论** 血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 异常升高提示老年高血压合并 COPD 患者可能出现左室早期结构功能改变。

[关键词] 高血压;慢性阻塞性肺疾病;左室早期结构功能改变;血清脑利钠肽前体;可溶性 ST2;半乳糖凝集素 3;正五聚蛋白-3;老年

Relationship between early changes of left ventricular structure and function and serum levels of NT-proBNP, sST2, Gal-3 and PTX-3 in elderly patients with hypertension and COPD

ZHANG Yanqun^{1,2}, WANG Wenming², HAO Suzhi², WANG Shunying³, CAI Shanglang^{4*}

(1. Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 2660071; 2. Department of Health Care, 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jinan City People's Hospital, Jinan, Shandong, China, 271199; 4. Department of Cardiovascular Internal Medicine The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 266003)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between early changes of left ventricular structure and function and levels of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), galectin-3 (Gal-3) and pentraxin-3 (PTX-3) in elderly hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 154 elderly patients with hypertension and COPD were included in the study from May 2021 to July 2024. The patients were divided into two groups based on the presence or absence of left ventricular hypertrophy: the left ventricular hypertrophy group

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2021BJ000019)

作者单位:1. 青岛大学,山东,青岛 266071

2. 济南市人民医院保健科,山东,济南 271199

3. 济南市人民医院呼吸与危重症医学科,山东,济南 271199

4. 青岛大学附属医院心血管内科,山东,青岛 266003

*通信作者:蔡尚郎, E-mail:Shanglang_cai@163.com

($n=60$) and the non-left ventricular hypertrophy group ($n=94$). Clinical data, serum levels of NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 were compared between the two groups. Pearson analysis was used to examine the correlation between serum NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 levels and clinical and electrocardiogram indicators. A binary logistics equation was employed to identify influencing factors related to left ventricular hypertrophy in patients. The ROC curve was used to assess the diagnostic value of serum NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 levels in detecting early structural and functional changes in the left ventricle. **Results** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, LVEDd, LVPW, LVESV, LVEDV, and LVEDVI in the left ventricular hypertrophy group were significantly higher than those in the non-left ventricular hypertrophy group ($P<0.05$), while LVEF, FEV1, and FVC were significantly lower than those in the non-left ventricular hypertrophy group ($P<0.05$). The levels of serum NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 were significantly higher in the left ventricular hypertrophy group than those in the non-left ventricular hypertrophy group ($P<0.05$). Serum NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 were positively correlated with LVEDd, LVPW, LVESV, LVEDV, and LVEDVI ($P<0.05$) and were negatively correlated with LVEF, FEV1, and FVC ($P<0.05$). Serum levels of NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 were correlated with early changes in left ventricular structure and function ($P<0.05$). When the critical values of serum NT-proBNP [OR:55.590, 95%CI: 5.481~563.812], sST2 [OR:2.591, 95%CI: 1.584~4.237], Gal-3 [OR:3.728, 95%CI: 1.611~8.627] and PTX-3 [OR:4.016, 95%CI: 2.894~5.570] were 120.55 pg/mL, 28.19 ng/mL, 11.46 ng/mL and 2.93 μ g/mL, the AUCs for predicting early left ventricular structure and function changes were 0.720, 0.729, 0.681 and 0.892 respectively. The AUC, sensitivity and specificity of the combination of the four items in predicting early left ventricular structure and function changes were 0.971, 0.933 and 0.915, respectively, and the combined diagnostic value was even higher. **Conclusion** The abnormal increases in serum NT-proBNP, sST2, Gal-3, and PTX-3 suggest that changes in the early structure and function of left ventricle may occur in elderly patients with hypertension complicated by COPD.

[KEY WORDS] Hypertension; Chronic obstructive pulmonary disease; Left ventricular early structure and function changes; Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Soluble suppression of tumorigenicity 2; Galectin-3; Pentraxin-3; Elderly

近年来,高血压合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)共病现象日益普遍,两种疾病协同作用可导致患者心肺损伤。高血压合并COPD引发的左心室结构功能改变已成为影响患者预后的关键因素,相关生物学诊断标志物已成为研究热点^[1]。脑利钠肽前体(N-terminal-pro-brainnatriureticpeptide, NT-proBNP)在临床上被广泛用于多种心脏疾病的诊断、风险分层和预后评估^[2]。可溶性ST2(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)是一种心脏生物标志物,可与白介素33结合促进心肌纤维化^[3]。半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)是心血管疾病研究中的重要指标,在心肌纤维化和心力衰竭时呈高表达^[4]。正五聚蛋白-3(Pentraxin-3, PTX-3)能够参与血管重构、心室重塑等过程,其水平升高与心肌损害相关^[5]。上述指标联合检测有助于临床更准确地评估左心室结构功能,本文将探究老年高血压合并COPD患者左室早期结构功能改变与血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平的关系,旨在为临床诊断提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2021年5月至2024年7月青岛大学附属医院收治的154例老年高血压合并COPD患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②符合原发性高血压诊断标准^[6];③符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》^[7]诊断标准,确诊COPD;④临床资料完整;⑤签署知情同意书。排除标准:①合并心源性休克、严重心律失常;②哺乳或妊娠期女

性;③临床资料缺失。其中男91例,女65例,平均年龄(68.39 ± 4.67)岁。本研究经伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检查

患者入院后收集患者清晨空腹外周血3 mL,采用离心半径10 cm的医用离心机,以3 500 r/min离心10 min,分离上清,采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3(厂家:武汉伊莱瑞特生物)。

1.2.2 超声指标检测

采用二维超声床旁检查患者左室指标:取胸骨旁左室长轴切面,测量患者左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)、后壁厚度(left ventricular posterior wall, LVPW);采用二维双平面面积测量左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV)、舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期容积指数(left ventricular end diastolic volume index, LVEDVI)等。根据左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)评估患者是否发生左室肥厚,男性LVMI >120 g/m²,女性LVMI >115 g/m²定义为左室肥厚^[8],将154例患者分为左室肥厚组($n=60$)与无左室肥厚组($n=94$)。

1.3 观察指标

比较左室肥厚组与无左室肥厚组临床资料;比较左室肥厚组与无左室肥厚组血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平;采用Pearson分析血清指标与临床资料、心电图指标相关

性;采用二元logistics方程分析患者出现左室肥厚相关影响因素;采用ROC曲线分析血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平对左室早期结构功能改变的诊断价值。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料以n(%)形式表示,进行 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)形式表示,进行t检验;采用Pearson分析血清指标与临床资料相关性;采用二元logistics方程分析患者出现左室肥厚相关影响因素;采用ROC曲线分析血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平对左室早期结构功能改变的诊断价值。以P<0.05代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

左室肥厚组收缩压、舒张压、LVEDd、LVPW、LVESV、LVEDV、LVEDVI均显著高于无左室肥厚组,而LVEF、FEV1、FVC均显著低于无左室肥厚组,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	左室肥厚组 (n=60)	无左室肥厚组 (n=94)	χ^2/t 值	P值
性别	男 36(60.00) 女 24(40.00)	55(58.51) 41(41.49)	0.111	0.739
年龄(岁)	68.70±5.01	68.19±4.34	0.669	0.504
糖尿病	12(20.00)	16(17.02)	0.218	0.640
吸烟史	28(46.67)	47(50.00)	0.163	0.687
收缩压(mmHg)	155.23±15.97	82.85±12.21	31.760	<0.001
舒张压(mmHg)	129.38±19.30	75.03±10.83	22.362	<0.001
LVEDd(cm)	5.53±1.16	4.63±0.84	5.576	<0.001
LVPW(cm)	1.11±0.16	0.93±0.08	9.255	<0.001
LVESV(ml)	67.84±17.43	50.48±16.48	6.233	<0.001
LVEDV(ml)	133.35±29.28	114.28±26.49	4.180	<0.001
LVEF(%)	43.85±5.94	60.15±7.89	13.708	<0.001
LVEDVI(mL/m ²)	77.48±17.49	49.21±10.30	12.624	<0.001
FEV1(%)	48.93±9.52	60.75±14.07	5.722	<0.001
FVC(L)	1.46±0.34	1.85±0.40	6.246	<0.001

2.2 两组血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平比较

左室肥厚组血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平均显著高于无左室肥厚组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP (pg/mL)	sST2 (ng/mL)	Gal-3 (ng/mL)	PTX-3 (μ g/mL)
左室肥厚组	60	128.31±30.26	30.21±6.48	12.49±3.49	3.59±0.64
无左室肥厚组	94	107.84±26.48	24.84±5.31	10.39±2.62	2.21±0.47
t值		4.423	5.611	4.253	15.398
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平与左室指标的相关性分析

Pearson分析发现,血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3

水平与LVEDd、LVPW、LVESV、LVEDV、LVEDVI均呈显著正相关(P<0.05),与LVEF、FEV1、FVC均呈显著负相关(P<0.05)。见表3。

表3 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平与左室指标的相关性分析

组别	NT-proBNP	sST2	Gal-3	PTX-3
LVEDd	0.613 ^b	0.603 ^a	0.563 ^a	0.635 ^b
LVPW	0.573 ^a	0.625 ^b	0.538 ^a	0.624 ^a
LVESV	0.598 ^b	0.581 ^a	0.515 ^a	0.591 ^a
LVEDV	0.663 ^b	0.625 ^a	0.635 ^b	0.750 ^b
LVEF	-0.631 ^b	-0.698 ^b	-0.574 ^a	-0.495 ^a
LVEDVI	0.752 ^b	0.710 ^b	0.639 ^b	0.537 ^a
FEV1	-0.472 ^a	-0.458 ^a	-0.582 ^b	-0.482 ^a
FVC	-0.443 ^a	-0.501 ^a	-0.621 ^b	-0.469 ^a

注:^aP<0.05;^bP<0.001。

2.4 患者出现左室肥厚相关影响因素的二元logistics方程分析

校正基线资料后进行二元logistics回归分析显示,血清NT-proBNP[OR:55.590,95%CI:5.481~563.812]、sST2[OR:2.591,95%CI:1.584~4.237]、Gal-3[OR:3.728,95%CI:1.611~8.627]、PTX-3[OR:4.016,95%CI:2.894~5.570]水平均与左室早期结构功能改变相关(P<0.05)。见表4。

表4 患者出现左室肥厚相关影响因素的二元logistics方程分析

指标	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95%CI)值	P值
NT-proBNP	4.018	1.182	2.104	55.590(5.481~563.812)	<0.001
sST2	0.952	0.251	14.386	2.591(1.584~4.237)	<0.001
Gal-3	1.316	0.428	9.454	3.728(1.611~8.627)	0.002
PTX-3	1.391	0.167	69.278	4.016(2.894~5.570)	<0.001

注:因变量赋值无左室肥厚组=0,左室肥厚组=1。

2.5 血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平对左室早期结构功能改变的诊断价值分析

以患者是否发生左室早期结构功能改变为状态变量,以血清NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3水平为检验变量,ROC曲线结果显示,指标临界值分别为120.55 pg/mL、28.19 ng/mL、11.46 ng/mL、2.93 μ g/mL时,其预测左室早期结构功能改变的AUC分别为0.720、0.729、0.681、0.892。四指标联合诊断预测左室早期结构功能改变的AUC为0.971,敏感度0.933,特异度0.915,联合诊断价值更高。见表5、图1。

3 讨论

高血压合并COPD诱发左室结构功能临床症状表现多样,包括心性肥厚、左室收缩功能不全、心功能不全等。这些症状均会影响心肌微循环,加重心脏负荷,并对机体内分泌功能造成影响^[9]。

NT-proBNP是评估心脏功能的重要指标,其水平升高是心衰发生与进展的危险因素之一,提示NT-proBNP可能参与心室重塑^[10]。本文研究发现,左室肥厚患者NT-proBNP显

表5 血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 水平对左室早期结构功能改变的诊断价值

指标	AUC	SE	P 值	95% CI		临界值	约登指数	敏感度	特异度
				下限	上限				
NT-proBNP	0.720	0.044	<0.001	0.633	0.807	120.55 pg/mL	0.387	0.717	0.670
sST2	0.729	0.045	<0.001	0.641	0.817	28.19 ng/mL	0.450	0.833	0.617
Gal-3	0.681	0.046	<0.001	0.592	0.771	11.46 ng/mL	0.337	0.667	0.670
PTX-3	0.892	0.025	<0.001	0.844	0.941	2.93 μ g/mL	0.681	0.883	0.798
联合诊断	0.971	0.012	<0.001	0.947	0.995		0.848	0.933	0.915

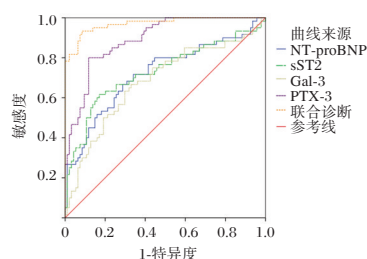


图1 ROC 曲线图

著升高,且该指标与左室指标具有相关性。Gatterer 等^[11]研究发现,高血压合并 COPD 患者左室室壁应力增加,直接刺激心肌细胞释放 NT-proBNP,同时 COPD 引发的慢性低氧血症诱导缺氧诱导因子-1 α 通路激活,增强 BNP 基因转录,也会进一步导致血清 NT-proBNP 水平升高。本文 ROC 曲线显示,NT-proBNP 预测左室早期结构功能改变的 AUC 为 0.720,提示该指标升高可预测左室结构改变。

sST2 水平升高与机械应激或炎症反应密切相关,也与心肌细胞肥大、心肌纤维化以及心室重塑等有关。本文研究发现,左室肥厚患者 sST2 水平显著升高,且其与左室肥厚的发生存在相关性。张培等^[9]研究发现,心室重塑患者在心肌牵张与炎症刺激后,血管内皮细胞、心肌细胞等会大量分泌 sST2,并竞争性结合白介素 33 受体,阻断 ST2L-IL-33 通路,诱导心肌细胞肥大与心脏重构,进而加重心力衰竭。因此,血清 sST2 水平异常升高可反映左室早期结构功能发生改变。本文结果显示,sST2 预测左室结构改变的 AUC 为 0.729,提示 sST2 升高对左室早期结构功能改变具有一定预测价值。

Gal-3 是半乳糖凝集素家族的重要成员,在细胞黏附、炎症反应、纤维化及心血管疾病中发挥关键作用。本文结果显示,左室肥厚组 Gal-3 显著高于非左室肥厚组,且该指标与左室肥厚的发生存在相关性。Li 等^[12]研究发现,当炎症、激素、压力等生物机械刺激心脏时,激活的心肌巨噬细胞会大量分泌 Gal-3,Gal-3 能够上调纤维细胞胶原相关基因,促进胶原生成,并与成纤维细胞表面糖识别结构域结合,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,进而驱动心肌纤维化过程,导致左室结构功能改变^[13]。因此,血清 Gal-3 水平与左室指标具有显著相关性。本文 ROC 曲线显示,Gal-3 预测左室结构改变的 AUC 为 0.681,提示该指标升高对左室早期结构功能改变具有一定预测价值。

PTX-3 是炎症急性期反应蛋白,其在心室重塑、血管重构等多个病理生理过程中发挥重要作用^[14]。本文发现,左室肥厚组 PTX-3 显著高于无左室肥厚组。PTX-3 作为炎症介

质,通过激活巨噬细胞和调节 TGF- β 信号通路促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,进而增加胶原蛋白沉积^[15]。因此,血清 PTX-3 水平升高可反应左室结构改变。本文 ROC 曲线显示,PTX-3 预测左室结构改变的 AUC 为 0.892,提示该指标升高对左室早期结构功能改变有一定预测价值。进一步研究显示,四指标联合诊断预测左室早期结构功能改变的 AUC 为 0.971,敏感度 0.933,特异度 0.915,联合诊断价值更高。

综上所述,血清 NT-proBNP、sST2、Gal-3、PTX-3 异常升高提示老年高血压合并 COPD 患者可能出现左室早期结构功能改变。

参考文献

- [1] 龚静,刘华,杜文艳. 呼气一氧化氮分数及血清磷脂酶 A2 水平与 COPD 患者并发阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性分析[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(3): 204-208.
- [2] 贾蓉,薛建华,吴文,等. hs-CRP、NT-proBNP 及 NAR 对急性冠状动脉综合征患者诊断价值分析[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(2): 208-211.
- [3] 张娟,李宁,张文超. 基于心功能及 IGFBP7、sST2、CGRP、ET 分析沙库巴曲缬沙坦在治疗冠心病合并慢性心力衰竭中的应用效果[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(3): 472-475+480.
- [4] Dekleva M, Djuric T, Djordjevic A, et al. Sex-Related Differences in Heart Failure Development in Patients After First Myocardial Infarction: The Role of Galectin-3 [J]. Biomedicines, 2024, 12(12): 2661-2675.
- [5] Mkhize SA, Manilall A, Mokotedi L, et al. Involvement of pentraxin-3 in the development of hypertension but not left ventricular hypertrophy in male spontaneously hypertensive rats [J]. Physiol Rep, 2024, 12(20): 1-15.
- [6] Mavrogeni S, Katsi V, Vartela V, et al. The emerging role of Cardiovascular Magnetic Resonance in the evaluation of hypertensive heart disease [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 32-40.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [8] 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭学组,心衰中心心肌病专家委员会,董吁钢,杨杰孚. 左心室肥厚诊断和治疗临床路径中国专家共识 2023 [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(1): 17-28.
- [9] 张培,蔡海军. 老年高血压患者血浆 Klotho 蛋白、sST2 和 Gal-3 水平表达及与左心室肥厚的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(8): 950-953.

(下转第 1436 页)

外周血 *miR-155*、NLR 及 *STAT3* 联合检测对重症肺炎患者 28 d 死亡风险的预测价值

张贵翠¹ 赵华^{2*} 李加军³ 王小英⁴

[摘要] **目的** 探究微小核糖核酸-155(*miR-155*)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及信号转导与转录激活子3(*STAT3*)三者联合检测预测重症肺炎患者28d死亡风险的应用价值。**方法** 将2019年1月至2024年11月于凉山彝族自治州越西县第一人民医院重症科治疗的102例重症肺炎患者纳入研究对象,根据患者28d临床转归将其分为死亡组($n=33$)与存活组($n=69$)。收集两组临床资料并比较*miR-155*、NLR、*STAT3*表达水平。以logistic回归分析筛选重症肺炎患者28d死亡风险的独立影响因素并应用受试者工作特性曲线(ROC)评估联合检测*miR-155*、NLR及*STAT3*对患者28d死亡风险的预测效能。**结果** 死亡组重症肺炎患者急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)、接受机械通气比例(66.67%)、脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)、*miR-155*、NLR及*STAT3* mRNA水平均较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic分析显示,接受机械通气($OR=2.438$)、APACHE II评分($OR=2.125$)、SOFA评分($OR=1.765$)、*miR-155*($OR=15.611$)、NLR($OR=2.293$)及*STAT3*($OR=3.916$)水平升高均为重症肺炎患者28d内死亡的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线显示,*miR-155*、NLR、*STAT3*及三者联合预测重症肺炎患者28d死亡风险的曲线下面积分别为0.687、0.826、0.832以及0.936,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 联合检测*miR-155*、NLR及*STAT3*可较好的预测重症肺炎患者28d死亡风险,可作为评估患者预后的潜在标志物。

[关键词] 微小核糖核酸-155;中性粒细胞/淋巴细胞比值;信号转导与转录激活子3;重症肺炎;预测价值

Predictive value of *miR-155*, NLR and *STAT3* in peripheral blood for the 28-day mortality risk in patients with severe pneumonia

ZHANG Guicui¹, ZHAO Hua^{2*}, LI Jiajun³, WANG Xiaoying⁴

(1. Intensive Care Medicine; 3. Anesthesiology Department, the First People's Hospital of Yuexi County, Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Sichuan, China, 616650; 2. Intensive care unit, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan, China, 617000; 4. Internal Medicine, Kaizhou Boai Hospital, Chongqing, China, 405407)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of microRNA-155 (*miR-155*), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and signal transducer and activator of transcription 3 (*STAT3*) in determining the 28-day mortality risk for patients with severe pneumonia. **Methods** 102 patients with severe pneumonia who were admitted to the Intensive Care Unit at the First People's Hospital of Yuexi County in Liangshan Yi Autonomous Prefecture from January 2019 to November 2024. Based on their 28-day clinical outcome, they were divided into a death group ($n=33$) and a survival group ($n=69$). Clinical data were collected and the expression levels of *miR-155*, NLR, and *STAT3* were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify independent factors influencing the 28-day mortality risk of patients with severe pneumonia. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the predictive ability of *miR-155*, NLR, and *STAT3* on the 28-day mortality risk of patients. **Results** Evaluation of acute physiology and chronic

基金项目:四川省医学会专项科研项目(SC202402)

作者单位:1. 四川省凉山彝族自治州越西县第一人民医院重症医学科,四川,凉山彝族自治州 616650

2. 攀枝花市中心医院重症医学科,四川,攀枝花 617000

3. 四川省凉山彝族自治州越西县第一人民医院麻醉科,四川,凉山彝族自治州 616650

4. 开州博爱医院内科,重庆 405407

*通信作者:赵华, E-mail: zhaohuaicu@163.com

health status of severe pneumonia patients in death group II (APACHE II), the proportion receiving mechanical ventilation was 66.67%. Additionally, Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA), *miR-155*, NLR, and *STAT3* levels were significantly higher than those in the death group compared to the control group, with the difference being statistically significant ($P < 0.05$). Logistic analysis revealed that receiving mechanical ventilation ($OR = 2.438$), APACHE II score ($OR = 2.125$), SOFA score ($OR = 1.765$), *miR-155* ($OR = 15.611$), NLR ($OR = 2.293$) and *STAT3* ($OR = 3.916$) were independently predictive of the 28-day mortality in severe pneumonia patients ($P < 0.05$). Furthermore, the ROC curve identified that the area under the curve for *miR-155*, NLR, *STAT3*, and their combination in predicting the 28-day mortality risk of severe pneumonia patients was 0.687, 0.826, 0.832 and 0.936, respectively. The combination assay showed superior performance compared to the single assay ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of *miR-155*, NLR, and *STAT3* has shown good predictive power for the 28-day mortality risk in patients with severe pneumonia. This suggests that they can be used as potential biomarkers for clinical prognosis.

[KEY WORDS] MicroRNA-155; Neutrophil/lymphocyte ratio; Signal transducer and activator of transcription 3; Severe pneumonia; Predictive value

重症肺炎是临床常见的由病原菌感染患者肺部引起的呼吸道急危重症,具有起病急、进展快的特点,若未得到及时控制,容易引起多器官功能障碍甚至死亡,给患者的生命安全带来极大的威胁^[1]。因此,选择合适指标尽早预测重症肺炎患者预后情况对临床治疗方案的制定具有重要意义。微小核糖核酸-155(microRNA-155, *miR-155*)在肺炎患者中差异性表达,通过调控信号通路及基因表达在肺炎的病理生理过程中发挥作用^[2]。炎症反应为重症肺炎疾病进展的病理基础,而中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是一种反映全身炎症状态的炎性指标,其水平与炎症严重程度密切相关,目前已广泛用于多种炎症性疾病的辅助诊断中^[3]。信号转导与转录激活子3(Signal Transducer and Activator of Transcription 3, *STAT3*)则通过调控肿瘤坏死因子 α 等促炎因子的释放从而对重症肺炎患者的病情造成影响^[4]。本次研究将探讨 *miR-155*、NLR 及 *STAT3* 三者联合检测预测重症肺炎患者 28 d 死亡风险的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究以凉山彝族自治州越西县第一人民医院 2019 年 1 月至 2024 年 11 月期间收治的 102 例重症肺炎患者为研究对象并根据 28 d 临床转归情况将患者划分为存活组 69 例与死亡组 33 例。纳入标准:①与《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[5]中重症肺炎诊断标准相符合;②临床资料完整且依从性较好。排除标准:①伴有活动性肺结核、HIV 相关肺囊虫肺炎等肺部原发疾病;②伴有肝肾功能严重不全或存在严重免疫抑制;③合并恶性肿瘤或存在精神行为异常,沟通困难者。本研究已通过四川省凉山彝族自治州越西县第一人民医院伦理委员会审核(伦理编号:68-B26)。受试者家属已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 信息收集

收集重症肺炎患者的基线信息,具体涵盖性别、体质量

指数(Body Mass Index, BMI)、吸烟史、饮酒史、年龄、合并基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病)、急性生理学和慢性健康状况评价 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、是否机械通气、脓毒症相关性器官功能衰竭评价(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)、氧合指数(oxygenation index, OI)。其中 APACHE II 评分分值范围为 0~71 分,分值越高患者生理状态越差;SOFA 评分分值范围为 0~24 分,得分越高患者病情越重^[6]。

1.2.2 检测方法

抽取两组重症肺炎患者入院次日清晨空腹静脉血 8 mL 于 A、B 两管中,其中 A 管 3 mL, B 管 5 mL。A 管充分摇匀后,采用希森美康 XN-10 全自动血细胞分析仪测量淋巴细胞计数(lymphocyte count, LY)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NE), $NLR = NE/LY \times 100\%$ 。

B 管采用 Trizol 法(赛默飞世尔科技有限公司)提取总 RNA,检测浓度后以逆转录试剂盒(美国 BIO-RAD 公司)将其逆转录合成 cDNA。*STAT3* 扩增以 GADPH 为内参, *miR-155* 扩增以 U6 为内参,引物序列由上海生工合成。具体序列见表 1。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *STAT3*、*miR-155* mRNA 相对表达量。

表 1 引物序列

基因	引物序列
<i>STAT3</i>	正向: 5'-TATTGATGCGCTCCTGTCTGCTGTA-3'
	反向: 5'-GTTACCATGGCGGACCGCCTT-3'
<i>miR-155</i>	正向: 5'-CCCTAGCTTAAGCTCAGGTACG-3'
	反向: 5'-TGCTGAGCCGTACCGTACGTTA-3'
<i>GADPH</i>	正向: 5'-TCGTGGAAGGACTCATGACC-3'
	反向: 5'-AGGGATGATGTTCTGGAGAG-3'
U6	正向: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
	反向: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'

1.3 统计学方法

以 SPSS 23.0 进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。以 Logistic 回归分析探究 *miR-155*、NLR 等指标与重症肺炎患者 28 d 死亡风险的关联性并应用受试者工作特性曲线(ROC)评估联合检测

miR-155、NLR 及 *STAT3* 水平预测重症肺炎患者 28 d 死亡风险的效能, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征及 *miR-155*、NLR、*STAT3* 水平对比

死亡组重症肺炎患者 APACHE II 评分、接受机械通气比例、SOFA 评分、*miR-155*、NLR 及 *STAT3* mRNA 水平均较对照组升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床特征及 *miR-155*、NLR、*STAT3* 水平对比
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	<i>n</i>	死亡组 (<i>n</i> =33)	存活组 (<i>n</i> =69)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别				0.403	0.525
男	51	18(54.55)	33(47.83)		
女	51	15(45.45)	36(52.17)		
吸烟史				0.569	0.451
有	44	16(48.48)	28(40.58)		
无	58	17(51.52)	41(59.42)		
饮酒史				0.279	0.598
有	44	13(39.39)	31(44.93)		
无	58	20(60.61)	38(55.07)		
机械通气				12.018	0.001
有	43	22(66.67)	21(30.43)		
无	59	11(33.33)	48(69.57)		
基础疾病					
糖尿病	33	10(30.30)	23(33.33)	0.693	0.405
高血压	38	12(36.36)	26(37.68)	0.017	0.898
冠心病	25	9(27.27)	16(23.19)	0.201	0.654
年龄(岁)		68.09±2.52	67.66±2.83	0.743	0.459
BMI(kg/m ²)		23.32±2.75	23.19±3.01	0.210	0.834
APACHE II 评分(分)		24.74±5.17	18.25±4.88	6.164	<0.001
OI(mmHg)		105.43±10.92	110.06±12.51	1.819	0.072
SOFA 评分(分)		11.89±4.05	10.13±3.64	2.202	0.030
<i>miR-155</i>		1.48±0.36	1.27±0.32	2.977	0.004
<i>STAT3</i> mRNA		1.84±0.41	1.38±0.29	6.524	<0.001
NLR		7.05±2.26	4.31±1.94	6.322	<0.001

2.2 多因素分析

将机械通气状态、APACHE II 评分、SOFA 评分、*miR-155* mRNA、NLR 及 *STAT3* mRNA 水平作为自变量,以 28 d 死亡结局为因变量,进行危险因素分析。结果显示,SOFA 评分、APACHE II 评分、*miR-155*、NLR、*STAT3* 水平升高及接受机械通气均为重症肺炎患者 28 d 死亡结局的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 联合检测 *miR-155*、NLR、*STAT3* 水平的预测效能

ROC 曲线显示, *miR-155*、NLR、*STAT3* 水平及三者联合预测重症肺炎患者 28 d 死亡风险的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.687、0.826、0.832 以及 0.936,且联合检测的敏感度及特异度均高于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 联合检测 *miR-155*、NLR、*STAT3* 水平的预测效能

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
<i>miR-155</i>	1.340	0.687	0.574~0.801	0.727	0.594	0.002
NLR	6.240	0.826	0.735~0.916	0.697	0.855	<0.001
<i>STAT3</i>	1.770	0.832	0.735~0.928	0.697	0.928	<0.001
联合检测		0.936	0.884~0.988	0.818	0.957	<0.001

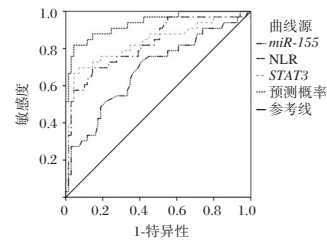


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

尽管近年来临床医疗水平上升,但随着人口老龄化进程,重症肺炎的发病率及病死率仍常年居高不下,给我国带来极大的疾病负担^[7]。因此,开发新型生物标志物以早期评估患者预后对改善临床决策具有重要意义。

本研究发现, *miR-155*、NLR 及 *STAT3* 水平升高均为重症肺炎患者 28 d 内死亡的独立危险因素,表明上述指标与重症肺炎患者的预后密切相关。既往研究表明^[8],重症肺炎的病理进程始终伴随失控的炎症反应,其特征为促炎因子过度释放与抗炎机制代偿不足。其中 *miR-155* 为定位于 21 号染色体上的微小 RNA,是炎症和免疫反应的主要调节因子^[9]。在炎症反应中, *miR-155* 通过抑制细胞因子信号抑制因子 1 (Suppressor of cytokine signaling, SOCS1) 及肌醇 5-磷酸酶 1 表达,不仅可延长核因子 κ B 核转位时间,放大炎症效应;还可解除 SOCS1 对 *STAT3* 的抑制状态,促进 *STAT3* 通路活化^[10]。同时, *miR-155* 还可靶向结合细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 及叉头框蛋白 P3,从而抑制调节性 T 细胞功能,进而导致免疫失衡,从而延缓病原体清除,加重肺炎患者病情。NLR 为反映机体中性粒细胞和淋巴细胞的平衡状态的炎症指标。在重症肺炎患者中,中性粒细胞受病原体相关分子模

表 3 多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
机械通气	无=0,有=1	0.891	0.217	16.859	2.438	1.593~3.730	<0.001
APACHE II 评分	连续变量	0.754	0.236	10.207	2.125	1.338~3.376	0.001
SOFA 评分	连续变量	0.568	0.224	6.430	1.765	1.138~2.737	0.011
<i>miR-155</i>	连续变量	2.748	1.150	5.710	15.611	1.639~148.71	0.017
NLR	连续变量	0.830	0.218	14.496	2.293	1.496~3.846	<0.001
<i>STAT3</i> mRNA	连续变量	1.365	0.332	16.904	3.916	2.043~7.506	<0.001

式刺激后通过释放中性粒细胞胞外陷阱从而介导组织损伤,同时,辅助性T细胞因抗炎微环境而增殖受抑,导致淋巴细胞功能缺陷,最终表现为NLR值上升。褚明永等^[11]研究也表明,外周血NLR值升高表明机体处于多器官功能失调及免疫抑制状态,监测其水平有助于重症肺炎患者的预后评估。*STAT3*作为重要的转录调节蛋白,在炎症反应中也发挥着关键促炎作用^[12]。重症肺炎患者中,白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等促炎因子大量表达,通过激活JAK激酶促使*STAT3*转运至胞核,而*STAT3*入核后迅速上调IL-6、IL-17等炎症因子基因表达,形成自分泌放大环路,加剧炎症反应对患者的损伤^[13]。同时,*STAT3*还可抑制角化细胞生长因子与成纤维细胞生长因子7等肺泡上皮修复因子表达,延缓损伤修复,导致重症肺炎患者病程迁延。此外,*STAT3*持续激活还会诱导髓源性抑制细胞增殖并抑制树突状细胞抗原呈递,导致机体免疫麻痹,继发二次感染,增加重症肺炎患者治疗难度及死亡风险^[14]。进一步运用ROC曲线分析外周血*miR-155*、NLR及*STAT3*水平对重症肺炎28d死亡风险的预测价值。结果显示,*miR-155*、NLR、*STAT3*水平及三者联合预测重症肺炎患者28d死亡风险的AUC分别为0.687、0.826、0.832以及0.936,且相较于单一检测,联合检测的敏感度及特异度均更高。表明联合检测外周血*miR-155*、NLR、*STAT3*对重症肺炎患者28d死亡风险的预测效能较好,可能作为预测重症肺炎患者预后的潜在标志物。此外,本研究还发现,接受机械通气、APACHE II评分和SOFA评分升高与重症肺炎患者28d死亡风险相关,与Wen等^[15]研究结果相近,提示临床应重点关注该类患者,加强随访监测,降低患者病死风险。

综上所述,重症肺炎患者28d内死亡与接受机械通气、APACHE II评分、SOFA评分、*miR-155*、NLR及*STAT3*水平升高相关,外周血*miR-155*、NLR、*STAT3*三者联合检测的预测效能较好,可作为临床预测重症肺炎患者预后的标志物。

参考文献

- 王莉娟,李丹,程玮,等. 西安地区重症肺炎患儿细菌病原学及耐药性分析[J]. 华南预防医学, 2024,50(5):474-477.
- 孙国位,陈跃武. 心衰并肺部感染患者miR-155、miR-223表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(8):1301-1304+1309.
- 刘丽君,李翔云,杨娅娟. 外周血RDW、NLR、FAR、SP-A检测对慢性阻塞性肺疾病患者病情及急性加重风险的评估价值[J]. 实用医学杂志, 2024,40(22):3244-3250.
- Pandey P, Al Rumaih Z, Kels MJT, et al. Targeting ectromelia virus and TNF/NF- κ B or STAT3 signaling for effective treatment of viral pneumonia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022,119(8):e2112725119.
- 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016,36(2):97-107.
- Mutchmore A, Lamontagne F, Chassé M, et al. Automated APACHE II and SOFA score calculation using real-world electronic medical record data in a single center [J]. J Clin Monit Comput, 2023, 37(4):1023-1033.
- Liu YN, Zhang YF, Xu Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study [J]. Lancet Microbe, 2023, 4(5):e330-e339.
- 章婵,娄可,饶文娇,等. 高流量氧疗辅助丙种球蛋白治疗对老年重症肺炎患者免疫、炎症水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023,43(12):2876-2879.
- Kalkusova K, Taborska P, Stakheev D, et al. The Role of miR-155 in Antitumor Immunity [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21):5414.
- Xu Y, Zhang C, Cai D, et al. Exosomal miR-155-5p drives widespread macrophage M1 polarization in hypervirulent Klebsiella pneumoniae-induced acute lung injury via the MSK1/p38-MAPK axis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2023,28(1):92.
- 褚明永,刘如喜,付理想,等. 24 h 血乳酸清除率联合NLR、PCT对重症监护病房重症肺炎28d病死风险的预测价值分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023,33(17):57-61.
- 刘青,刘敬,郑逸航,等. 积雪草活性成分槲皮素通过介导*STAT3*磷酸化抑制IL-23/IL-17A炎症轴发挥抗银屑病作用[J]. 南方医科大学学报, 2025,45(1):90-99.
- 符征高,陈钰,梁勇,等. 重症肺炎并发脓毒症患者外周血HMGB1和IL-6/*STAT3*信号通路表达水平及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2022,32(1):31-35.
- Liu Y, Xu Q, Deng F, et al. HERC2 promotes inflammation-driven cancer stemness and immune evasion in hepatocellular carcinoma by activating *STAT3* pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1):38.
- Wen JN, Li N, Guo CX S, et al. Performance and comparison of assessment models to predict 30-day mortality in patients with hospital-acquired pneumonia [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(24):2947-2952.
- 张婷,卢婉文. NT-proBNP、Hcy联合BPV对子痫前期孕妇不良妊娠结局的预测价值[J]. 转化医学杂志, 2024,13(5):691-695.
- Gatterer C, Beitzke D, Sunder-Plassmann G, et al. NT-proBNP Reflects Left Ventricular Hypertrophy Rather than Left Ventricular Dilatation or Systolic Dysfunction in Patients with Fabry Disease [J]. J Clin Med, 2024,13(19):5953-5968.
- Li W, Jin Q, Zhang L, et al. Ultrasonic Microbubble Cavitation Deliver Gal-3 shRNA to Inhibit Myocardial Fibrosis after Myocardial Infarction [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(3):729-742.
- 张安,王昉,李帅,等. 血清sTim-3、Gal-9及IL-17水平与冠心病患者冠脉狭窄程度的关系及对预后的预测价值[J]. 保健医学研究与实践, 2024,21(7):33-39.
- Zhang Y, Xiong X, Wang J, et al. Prognostic value of serum IGF-1, Gal-3, and PTX-3 levels in elderly patients with chronic heart failure [J]. Am J Transl Res, 2024,16(4):1393-1400.
- 曾安宁,王国秋,葛立永,等. 非瓣膜性心房颤动患者血清S100钙结合蛋白A4和正五聚素蛋白3水平与左心耳血栓的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024,26(3):276-279.

(上接第1432页)

NLR值、ESRS评分与急性脑梗死患者再发脑梗的关系研究

井超¹ 夏玲² 吴春芳^{2*}

[摘要] **目的** 探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)值、Essen卒中风险评估量表(ESRS)评分与急性脑梗死再发脑梗的关系。**方法** 选取2021年1月至2023年1月淄博市中心医院收治的急性脑梗死经过治疗康复出院的患者190例进行研究,对患者进行随访12个月,以患者再次发生脑梗死作为观察终点,其中再发脑梗39例(再发组)、未再次发生脑梗146例(对照组)、失访5例;对比再发组和对照组首次脑梗入院时的NLR值、ESRS评分及一般资料;采用受试者工作曲线(ROC)分析ESRS评分、NLR值预测初发脑梗死患者再发脑梗的风险。**结果** 再发组和对照组的年龄、性别、BMI、血清TG、TC、HDL-C、TOAST脑梗分型比较差异无统计学意义($P>0.05$);再发组的LDL-C、NIHSS评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);再发组NLR值、ESRS评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);经ROC曲线分析,NLR值预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为75.29%、特异度为84.11%、曲线面积AUC值为0.779;ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为86.17%、特异度为77.03%、曲线面积AUC值为0.822;NLR值联合ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为94.20%、特异度为82.56%、曲线面积AUC值为0.904。**结论** 早期分析初发脑梗死患者的NLR值、ESRS评分,对于预测患者治疗康复后再次发生脑梗死具有一定的价值。

[关键词] Essen卒中风险评估量表;中性粒细胞/淋巴细胞比值;急性脑梗死;再发脑梗死

Relationship between ESRS score, NLR and recurrent cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction

JING Chao¹, XIA Ling², WU Chunfang^{2*}

(1. Department of Neurology, 2. Department of Rehabilitation Medicine, Zibo Central Hospital, Zibo, Shandong, China, 255000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between Essen Stroke Risk Assessment Scale (ESRS) score, peripheral blood neutrophil/lymphocyte (NLR) value and recurrent cerebral infarction in acute cerebral infarction. **Methods** A total of 190 patients who underwent treatment and rehabilitation for acute cerebral infarction at Zibo Central Hospital from January 2021 to January 2023 were included in the study. These patients were followed for 12 months, with the occurrence of recurrent cerebral infarction as the endpoint. Among them, 39 patients experienced recurrent cerebral infarction (recurrence group), while the remaining 146 cases did not (control group). Additionally, there were 5 cases of loss to follow-up. The ESRS scores, NLR values, and general data of the first cerebral infarction in both the recurrence and the control group were compared. The receiver working curve (ROC) was used to analyze the predictive value of ESRS scores and NLR values for the risk of recurrent cerebral infarction in patients with initial cerebral infarction. **Results** There were no significant differences in age, gender, BMI, serum TG, TC, HDL-C, and TOAST cerebral infarction between the recurrent group and the control group ($P>0.05$). However, the LDL-C and NIHSS scores in the recurrent group were notably different. The NLR value and ESRS score were higher in the recurrent group than in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the NLR value could predict recurrent brain events in patients with cerebral infarction, with a sensitivity of 75.29%, specificity of 84.11%, and an AUC value of 0.779. Furthermore, the ESRS score predicted the sensitivity of recurrent cerebral infarction in patients with cerebral infarction to be 86.17%, specificity of 77.03%, and an AUC value of 0.822. When combining the NLR value with the ESRS score, the sensitivity of predicting recurrent cerebral in-

基金项目:淄博市医药卫生科研项目(20210812039)

作者单位:1. 淄博市中心医院神经内科, 山东, 淄博 255000

2. 淄博市中心医院康复医学科, 山东, 淄博 255000

*通信作者:吴春芳, E-mail: zbwcf1983@163.com

fraction in patients with cerebral infarction increased to 94.20%, with a specificity of 82.56%, and an AUC value of 0.904. **Conclusion** Early analysis of NLR values and ESRS scores in patients with initial cerebral infarction is valuable in predicting recurrent cerebral infarction after treatment.

[KEY WORDS] Essen Stroke Risk Assessment Scale; Neutrophil/Lymphocyte Ratio; Acute Cerebral Infarction; Recurrent Cerebral Infarction

急性脑梗死再发脑梗是急性脑梗死患者预后不良的重要原因,如何有效地检测、评估急性脑梗死患者的脑梗再发风险已成为临床研究热点^[1]。外周血中性粒细胞/淋巴细胞(Neutrophil to lymphocyte-ratio, NLR)值是临床常用的全身系统炎症反应评估体系,对癌症、急性冠脉综合征等多种疾病预后具有预测能力^[2]。Essen卒中风险评估量表(Essen Stroke Risk Score, ESRS)评分则是非心源性脑梗死再发脑梗的常用评估系统,可有效提升患者发病后一年内的再发风险^[3]。该量表可从年龄、糖尿病、高血压以及既往心脑血管病史等角度来评估脑梗死患者再发风险。为分析NLR值、(ESRS)评分与急性脑梗死再发脑梗的关系,本文选取淄博市中心医院既往收治的急性脑梗死经过治疗康复出院的190患者进行了如下研究。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2021年1月至2023年1月本院收治的急性脑梗死经过治疗康复出院的患者190例进行研究,对患者进行随访12个月,以患者再次发生脑梗死作为观察终点,其中再发脑梗39例(再发组)、未再次发生脑梗146例(对照组,失访5例)。纳入标准:①急性脑梗死的诊断标准参考《2018版中国缺血性脑卒中诊治指南》诊断标准^[4];②经头颅CT、MRI等检查确诊梗死部位、病灶大小;③均为初发脑梗死患者,经过治疗达到康复出院的标准;④患者出院后接受门诊随访或者电话随访,再发脑梗以CT、MRI检查结果为准;⑤本研究获得医学伦理委员会的批准,获得患者家属的知情同意。排除标准:①颅内占位性病变;②精神疾病、阿尔茨海默病等;③伴有全身感染性疾病;④重型颅脑外伤;⑤失访的患者;⑥伴有其他系统的重大疾病。

再发组,性别构成:男23例、女16例,年龄平均(62.5±6.5)岁;体质指数(BMI)(23.0±2.0)kg/m²。对照组,性别构成:男98例、女48例,年龄平均(61.7±7.2)岁;BMI(22.7±2.2)kg/m²。两组患者的年龄、性别、BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

1.2.1 NLR测定

抽取两组患者首次脑梗入院时及随访12个月活再发脑梗时静脉血各4 mL,4 500 r/min,5 cm半径离心15 min,选用迈瑞医疗器械公司生产的BS-480全自动血细胞分析仪检测样本中性粒细胞计数及淋巴细胞计数,并计算NLR值。

1.2.2 ESRS评分

选用ESRS评分量表,从患者的年龄、血压、糖尿病、

心肌梗死、其他类型心脏病、周围血管疾病、吸烟、既往TIA或缺血性脑血管病史,总分最高9分,评分越高表示患者的卒中风险越高^[4]。

1.2.3 一般资料收集

主要收集患者的年龄、性别、BMI、合并疾病情况;同时选用全自动生化分析仪检测患者三酰甘油(Trilaurin, 1, 2, 3-Propanetriyl tridodecanoate, 1, 2, 3-Propanetriol tridodecanoate, Glyceril tridodecanoate, 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);统计患者TOAST脑梗分型(大动脉粥样硬化型脑梗死:LAA;小动脉闭塞型脑梗死:SAA;其他类型)及入院时NIHSS评分。

1.3 统计学处理

统计分析采用SPSS 21.0软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较采用两样本独立 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验;绘制ROC曲线计算曲线下面积及其对应的诊断学价值指标;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

再发组和对照组的年龄、性别、BMI、血清TG、TC、HDL-C、TOAST脑梗分型差异无统计学意义($P>0.05$);再发组的LDL-C、NIHSS评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

组别	再发组	对照组	t/χ^2 值	P 值
n	39	146		
年龄(岁)	62.5±6.5	61.7±7.2	0.629	0.53
性别				
男	23(58.97)	98(67.12)		
女	16(41.03)	48(32.88)	0.903	0.342
BMI(kg/m ²)	23.0±2.0	22.7±2.2	0.771	0.442
TG(mmol/L)	1.94±0.26	1.85±0.28	1.809	0.072
TC(mmol/L)	4.80±0.67	4.68±0.60	1.082	0.281
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.21	1.14±0.26	-1.772	0.078
LDL-C(mmol/L)	2.95±0.34	2.83±0.30	2.156	0.032
TOAST脑梗分型				
LAA	18(46.15)	57(39.04)	0.875	0.651
SAA	13(33.33)	50(34.25)		
其他类型	8(20.52)	39(26.71)		
NIHSS评分(分)	13.2±4.2	10.4±3.6	4.162	0.000

2.2 两组NLR值、ESRS评分比较

再发组NLR值、ESRS评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组NLR值、ESRS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLR值	ESRS评分(分)
再发组	39	4.40±1.25	5.61±1.55
对照组	146	2.63±0.81	3.82±1.04
t/χ ² 值		10.687	8.528
P值		0.000	0.000

2.3 NLR值、ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的临床价值

经ROC曲线分析,NLR值预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为75.29%、特异度为84.11%、曲线面积AUC值为0.779;ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为86.17%、特异度为77.03%、曲线面积AUC值为0.822;NLR值联合ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为94.20%、特异度为82.56%、曲线面积AUC值为0.904。见表3、图1。

表3 NLR值、ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的临床价值

指标	临界值	AUC值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	漏诊率 (%)	误诊率 (%)
ESRS评分(分)	3.67	0.822	86.17	77.03	13.83	22.97
NLR值	4.80	0.779	75.29	84.11	24.71	15.89
NLR联合ESER		0.904	94.20	82.56	5.80	17.44

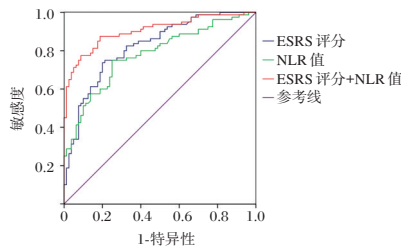


图1 ROC曲线图

3 讨论

脑梗死再发几率极高,并可因此导致患者致残及致死率进一步增加。由于脑梗死再发治疗难度极大,早期诊断及治疗成为改善脑梗死再发患者预后的重要手段^[5]。脑梗死涉及多种危险因素,本组研究中,再发组和对照组的年龄、性别、BMI、血清TG、TC、HDL-C、TOAST脑梗分型差异无统计学意义,但再发组的LDL-C、NIHSS评分均高于对照组,提示LDL-C表达水平及NIHSS评分结果与脑梗死再发密切相关。

炎症是脑卒中发生、发展的重要影响因素。脑局部的炎症反应可导致梗死区域细胞坏死,并造成缺血半暗带,促使患者梗死面积进一步加大^[6]。脑梗死发病后,中性粒细胞将大量聚集至缺血脑区,并释放大量的蛋白水解酶损伤血-脑屏障,诱使更多的炎症因子向缺血区域聚集,导致患者脑损伤加剧,并增加患者的再发风险^[7]。研究显示^[8],淋巴细胞数量降低是脑卒中患者预后不良的重要影响因素。相较单纯中性粒细胞或淋巴细胞检测,NLR值受样本处理及生理因素影响较小,因而被临床广泛用于冠心病等缺血性疾病预后预测工作中。对比其他脑卒中预后评估方法,NLR值具有易获得特征,这对该指标的推广具有重要意义^[9-11]。本组

研究中,再发组NLR值均高于对照组,差异具有统计学意义,表明NLR值增高与脑梗死再发密切相关。有研究发现^[12],脑梗死患者入院时NLR值与其预后密切相关,NLR值高于2.84的脑梗死患者预后不良风险显著增高,一定程度上佐证了我们结果。本研究还发现,ROC曲线分析显示,NLR值预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为75.29%、特异度为84.11%、曲线面积AUC值为0.779,提示NLR值具有较高的脑梗死再发预测能力。

ESRS评分是一种建立在缺血高危事件人群氯吡格雷、阿司匹林用药试验数据上的脑卒中风险评估系统^[13]。ESRS评分涵盖了脑梗死再发的常见风险因素,可对患者再发风险进行多角度、全方位评估、预测^[14]。本组研究中,再发组ESRS评分均高于对照组,差异具有统计学意义,表明ESRS评分增高与脑梗死再发密切相关。有研究发现^[15],ESRS评分≥3分的脑梗死再发风险显著高于ESRS评分<3分患者,临床需对ESRS评分≥3分的患者进行强而有效的预防性脑梗死治疗,这佐证了本组研究结果。ROC曲线分析显示,ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为86.17%、特异度为77.03%、曲线面积AUC值为0.822,提示ESRS评分是一种有效的提示脑梗死患者再发风险。进一步的研究发现^[16],NLR值联合ESRS评分预测脑梗死患者再发脑梗的灵敏度为94.20%、特异度为82.56%、曲线面积AUC值为0.904,可以发现联合应用NLR值、ESRS评分可获得更高脑梗死再发预测效能。

本研究通过分组实验发现,脑梗死再发患者NLR值、ESRS评分显著上升,联合检测脑梗死患者NLR值、ESRS评分可获得更高的再发预测效能。

综上所述,早期分析初发脑梗死患者的NLR值、ESRS评分,对于预测患者治疗康复后再次发生脑梗死具有一定的价值。

参考文献

- [1] 于焕清,徐青怡,郭东方,等. CHA2DS2-VASc评分联合两种血清因子对非瓣膜性心房颤动合并急性脑梗死的诊断价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(12):1293-1296.
- [2] 兰翠霞,王健,王江凤,等. 血清Lp-PLA2、RDW-CV、NLR值变化与急性脑梗死患者早期神经功能恶化及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(10):12-17.
- [3] 杨李霞,蒋天安,张丽,等. 颈动脉斑块性质、颅内动脉狭窄程度联合ESRS评分对脑梗死复发的预测价值[J]. 中国现代医学, 2023, 61(3):46-50.
- [4] 周涛,王秀,孙楠楠,等. 基于颈动脉斑块CT影像学联合Essen卒中风险评分量表在缺血性脑卒中的风险评估[J]. 实用放射学杂志, 2024, 40(9):1408-1412.
- [5] 黄治胜,方芳,罗渝民. sTNFR1、NCAM及脑白质高信号对老年急性脑梗死患者溶栓后早期神经功能恶化的诊断价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(9):534-538.
- [6] Qing Qin C, FuMei L, DanHong C, et al. Analysis of mental health status and related factors in patients with acute cerebral infarction.[J]. World J psych, 2023, 13(10):793-802.

NAC联合BiPAP无创呼吸机对COPD合并呼吸衰竭患者血气指标及炎症指标水平的影响

朱戈* 李晓倩 白兆青

[摘要] **目的** 探讨N-乙酰半胱氨酸(NAC)联合双水平无创正压通气(BiPAP)无创呼吸机对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并呼吸衰竭患者血气指标及炎症指标水平的影响。**方法** 回顾性分析2021年1月至2024年1月在安庆市立医院就诊的92例COPD合并呼吸衰竭患者的临床资料。按照治疗方式的不同分为对照组($n=50$)与实验组($n=42$)。对照组患者常规给予平喘、抗感染、BiPAP无创呼吸机治疗,实验组在此基础上给予NAC治疗,均持续治疗7 d。比较两组的临床疗效、肺功能指标[用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、1 s用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)、FVC与FEV₁比值(FVC/FEV₁)]、血气指标[动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳(PaCO₂)、血氧饱和度(SaO₂)]、炎症指标[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)]以及不良反应。**结果** 实验组治疗有效率为92.86%高于对照组78.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗7 d末实验组FEV₁%pred、FVC%pred、FVC/FEV₁、PaO₂、SaO₂显著高于同组治疗前且组间比较高于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗7 d末实验组PaCO₂、PCT、CRP显著低于同组治疗前且组间比较低于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应率为11.90% vs 8.00%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** NAC联合BiPAP无创呼吸机可提高COPD合并呼吸衰竭患者治疗有效率,改善患者肺功能、血气指标,减轻炎症反应且安全性良好。

[关键词] N-乙酰半胱氨酸;双水平无创正压通气;慢性阻塞性肺疾病;呼吸衰竭;血气指标

Effects of NAC combined with BiPAP noninvasive ventilator on blood gas indexes and inflammatory indicators in patients with COPD and respiratory failure

ZHU Ge*, LI Xiaojian, BAI Zhaoqing

(Anqing Municipal Hospital emergency Department, Anqing, Anhui, China, 246000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of N-acetylcysteine (NAC) combined with bi-level positive airway pressure (BiPAP) noninvasive ventilator on blood gas indexes and inflammatory indexes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with respiratory failure. **Methods** The clinical data of 92 patients with COPD and respiratory failure were retrospectively analyzed at Anqing Municipal Hospital between January 2021 and January 2024. Based on different treatment methods, they were divided into a control group ($n=50$), receiving routine anti-asthmatic, anti-infection and BiPAP noninvasive ventilator treatment, and an experimental group ($n=42$), receiving NAC in addition to the control group's treatment. Both groups were treated for 7 days. The clinical efficacy, lung function indexes (forced vital capacity as a percentage of the predicted value - FVC% pred, forced expiratory volume in one second as a percentage of the predicted value - FEV₁%pred, and the ratio of FVC to FEV₁-FVC/FEV₁), blood gas indexes (partial pressure of arterial blood oxygen - PaO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide - PaCO₂, and blood oxygen saturation - SaO₂), inflammatory indicators (procalcitonin - PCT, C-reactive protein - CRP) and adverse reactions in the two groups were compared. **Results** The response rate to treatment was higher in the experimental group than in the control group (92.86% vs 78.00%, $P<0.05$). After 7 days of treatment, FEV₁% pred, FVC%pred, FVC/FEV₁, PaO₂ and SaO₂ in the experimental group were significantly higher than before treatment and compared to the control group ($P<0.05$). Additionally, PaCO₂, PCT, and CRP were significantly lower than before treatment and compared to the control group ($P<0.05$). The difference in total incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically

基金项目:安庆市自筹经费科技计划项目(2021Z2015)

作者单位:安庆市立医院急诊科,安徽,安庆 246000

*通信作者:朱戈, E-mail: zerg5551810@126.com

significant (11.90% vs 8.00%, $P>0.05$). **Conclusion** The combination of NAC and BiPAP noninvasive ventilation can increase the response rate of treatment, improve lung function and blood gas indexes, and relieve inflammatory response in patients with COPD and respiratory failure. This treatment option has shown good safety.

[KEY WORDS] N-acetylcysteine; Bi-level positive airway pressure; Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure; Blood gas index

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)通常由长期暴露于有害气体或颗粒物引起,其发病率和死亡率持续上升,主要特征表现为持续的气流受限,导致气道和肺实质的慢性炎症^[1]。COPD的急性加重期是病情急剧恶化的阶段,常导致呼吸衰竭,呼吸衰竭是COPD患者死亡的主要原因之一,因此其治疗策略对于改善患者预后至关重要^[2]。有创机械通气是COPD合并呼吸衰竭传统的治疗手段,尽管可以迅速纠正低氧血症和高碳酸血症,但存在较高的并发症发生率^[3]。近年来,无创通气作为一种替代治疗方式,逐渐受到重视,通过面罩或鼻罩提供正压支持,减少了有创通气的并发症,提高了患者的舒适度^[4]。双水平无创正压通气(Bilevel non-invasive positive pressure ventilation, BiPAP)是一种常用的无创通气模式,BiPAP无创呼吸机通过提供双水平的正压支持,帮助患者维持气道开放,改善通气/血流比例,从而提高氧合和通气效率^[5]。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)作为一种抗氧化剂,已有研究表明其可以改善COPD患者的肺功能,通过提供半胱氨酸基团,增强机体的抗氧化能力,从而减轻氧化应激和炎症反应,减轻COPD患者气道损伤和重塑^[6]。本研究探讨NAC联合BiPAP无创呼吸机对COPD合并呼吸衰竭患者血气指标及炎症指标水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2021年1月至2024年1月在安庆市立医院就诊的92例COPD合并呼吸衰竭患者。纳入标准:①符合现行指南中相关标准^[7];②符合机械通气指征;③患者年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并精神类疾病或认知障碍患者;②妊娠或哺乳期妇女;③合并转移性肿瘤、心肝肾功能不全或其他严重疾病患者;④合并支气管扩张、活动性肺结核、气胸等疾病患者。按照治疗方式的不同分为对照组($n=50$)与实验组($n=42$)。其中对照组患者年龄平均(61.07 ± 8.41)岁;性别男32例,性别女18例;体质量指数平均(22.72 ± 1.96) kg/m^2 ;COPD病程平均(11.54 ± 3.82)年;有吸烟史28例。其中实验组患者年龄平均(63.48 ± 8.05)岁;性别男27例,性别女15例;体质量指数平均(23.12 ± 2.38) kg/m^2 ;COPD病程平均(11.98 ± 4.35)年;有吸烟史26例。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批准通过。

1.2 方法

对照组患者常规给予布地奈德、异丙托溴铵等药物治疗,选择德国万曼 prisma 25ST BiPAP无创呼吸机,设置参数:S/T通气模式,吸气压14~24 cmH_2O ,呼气压4~8 cmH_2O ,

二者差值 ≥ 10 cmH_2O ,吸氧浓度最高值50%,血氧饱和度(SaO_2)维持在90%。每次维持4 h,日间1~2次,夜间持续5 h以上。实验组在此基础上给予吸入用乙酰半胱氨酸溶液(山西国润制药有限公司,国药准字H20183229,规格3 mL:0.3 g)3 mL雾化吸入治疗,2次/d。均持续治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[8-9]

参考现行指南及相关文献制定,综合患者呼吸困难、哮鸣音、咳嗽、咳痰、胸闷气短等症状体征。显效:症状体征完全消失,实验室指标恢复正常;有效:症状体征显著好转,哮鸣音程度减轻 $\geq 85\%$,实验室指标改善率 $\geq 70\%$;无效:(部分)症状体征未得到改善,哮鸣音、(部分)实验室指标改善未达有效标准;显效+有效为治疗有效。

1.3.2 肺功能指标

安静环境下使用FGY-200肺功能检测仪(北京豪斯胜达技贸)检测用力肺活量占预计值百分比(FVC%pred)、1 s用力呼气容积占预计值的百分比($\text{FEV}_1\%$ pred)、FVC与 FEV_1 比值(FVC/ FEV_1)。

1.3.3 血气指标

采集患者股动脉血5 mL,使用BGA-102型血气生化分析仪(广州万孚生物技术)检测动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳(PaCO_2)、血氧饱和度(SaO_2)。④炎症指标:采集患者空腹静脉血液静置30 min,2 000 r/min离心15 min,取上层血清保存于 -25°C 冰箱中,使用ELISA法检测降钙素原(Procalcitonin, PCT),免疫比浊法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。⑤不良反应:观察患者治疗期间出现的不良反应情况。

1.4 统计学方法

本研究所有统计学过程计算使用SPSS 22.0软件完成。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)来表示,采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗有效率比较

两组治疗有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗有效率比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	治疗有效
对照组	50	16(32.00)	23(46.00)	11(22.00)	39(78.00)
实验组	42	25(59.52)	14(33.33)	3(7.14)	39(92.86)
χ^2 值					3.905
P 值					0.048

2.2 两组肺功能比较

治疗7 d末实验组FEV₁%pred、FVC%pred、FVC/FEV₁显著高于同组治疗前且组间比较高于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组血气指标比较

治疗7 d末实验组PaO₂、SaO₂显著高于同组治疗前且组间比较高于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗7 d末实验组PaCO₂显著低于同组治疗前且组间比较低于对

照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组炎症指标比较

治疗7 d末实验组PCT、CRP显著高于同组治疗前且组间比较高于对照组同期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组总不良反应率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表2 两组肺功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV ₁ %pred(%)		FVC%pred(%)		FVC/FEV ₁ (%)	
		治疗前	治疗7 d末	治疗前	治疗7 d末	治疗前	治疗7 d末
对照组	50	47.23±9.20	59.77±12.03 ^a	41.17±3.26	45.53±4.28 ^a	40.27±4.06	44.17±4.18 ^a
实验组	42	48.78±3.35	67.99±11.56 ^a	41.75±3.35	49.65±4.35 ^a	40.47±4.40	47.86±4.36 ^a
t值		1.035	3.323	0.839	4.565	0.227	4.136
P值		0.303	0.001	0.404	<0.001	0.821	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组血气指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)	
		治疗前	治疗7 d末	治疗前	治疗7 d末	治疗前	治疗7 d末
对照组	50	51.38±8.63	72.58±9.20 ^a	63.86±6.82	45.25±4.54 ^a	81.72±6.39	97.13±1.34 ^a
实验组	42	52.67±9.63	81.37±11.58 ^a	62.87±7.68	41.03±5.78 ^a	82.68±7.40	98.12±1.18 ^a
t值		0.677	4.057	0.655	3.921	0.668	3.725
P值		0.500	<0.001	0.514	<0.001	0.506	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表4 两组炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗7 d末	治疗前	治疗7 d末
对照组	50	1.51±0.32	0.33±0.10 ^a	24.81±3.85	7.25±2.54 ^a
实验组	42	1.45±0.28	0.25±0.07 ^a	24.52±3.57	5.03±2.13 ^a
t值		0.945	4.362	0.372	4.490
P值		0.346	<0.001	0.711	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	n	胸闷胸痛	气喘憋气	恶心	心悸	总不良反应
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	0(0.00)	4(8.00)
实验组	42	2(4.76)	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	5(11.90)
χ^2 值						0.394
P值						0.530

3 讨论

中国是COPD患者人数最多的国家,患者数量超1亿人,北方地区的患病率普遍高于南方,与吸烟、空气污染、职业粉尘暴露等因素密切相关^[8]。COPD患者常因急性加重导致呼吸衰竭,增加住院率和死亡率^[9]。无创通气治疗已逐渐成为COPD合并呼吸衰竭患者的一线治疗方案,其中BiPAP应用最为广泛,其通过提供双水平的气道正压,能够在患者吸气时提供较高压力辅助通气,呼气时降低压力以排出二氧化碳,显著改善血气指标,提高患者治疗成功率,降低死亡率,减少住院时间,且安全性较高^[10]。NAC作为一种抗

氧化剂,具有清除自由基、减少氧化应激和抑制炎症反应的作用,在COPD患者中,氧化应激和炎症反应是导致气道损伤和气流受限的重要因素^[11]。

本研究结果显示,联合使用NAC治疗和实验组患者治疗有效率显著提高,这一研究结果表明NAC治疗COPD合并呼吸衰竭可提高疗效。BiPAP无创通气治疗是一种非侵入性的呼吸支持方法,通过提供适当的正压,帮助患者维持气道开放,改善通气功能,减少二氧化碳潴留和低氧血症的发生^[12]。相关研究表明BiPAP无创通气治疗在COPD合并呼吸衰竭患者中能够显著提高治疗效果^[13]。NAC作为一种抗氧化剂,已广泛应用于治疗哮喘等呼吸道疾病,NAC能够减少氧化应激,抑制炎症反应,从而减轻气道炎症和损伤^[14]。本研究结果显示,联合使用NAC治疗和实验组患者肺功能、血气指标改善更明显。治疗前两组肺功能、血气指标显著异常,表明COPD合并呼吸衰竭患者的肺功能显著受损,气道阻塞严重。治疗7 d末两组肺功能均显著改善,而实验组患者肺功能改善更明显。这是因为BiPAP通过提供持续的正压气流,帮助患者维持气道开放,减少塌陷,可以有效改善通气血流比失调,促进气体交换,除此外还能显著减轻呼吸肌的负荷,减少呼吸功耗,从而改善肺功能^[15]。在此基础上联合NAC可减少COPD患者气道中的氧化应激标志物、调节免疫细胞的活性,除此外,NAC还能促进黏液的稀释和排出,减轻气道阻塞,进而改善肺功能^[16]。本研究结果显示,联合使用NAC治疗和实验组患者炎症指标改善更明显。这是

因为NAC具有显著的抗炎作用,其通过多种机制抑制炎症反应,包括减少炎症介质的生成和释放、抑制炎症细胞的活化以及促进抗炎介质的表达。例如NAC能够抑制核因子 κ B的激活,通过抑制NF- κ B信号通路,发挥抗炎作用,核因子 κ B是一种关键的炎症转录因子,能够调控多种炎症介质的表达,控制炎症介质的生成和释放^[17]。

综上所述,NAC联合BiPAP无创呼吸机可提高COPD合并呼吸衰竭患者治疗有效率,改善患者肺功能、血气指标,减轻炎症反应且安全性良好。

参考文献

- [1] Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1):24-36.
- [2] 杨旖,李群,贺孟君,等. C反应蛋白等与急性加重期慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭患者无创通气治疗的关系[J]. *河北医学*, 2023,29(9):1559-1564.
- [3] 王涵,张大维,程思思,等. 气道管理小组干预对有创-无创序贯机械通气治疗COPD伴呼吸衰竭患者并发症发生率的影响[J]. *河北医药*, 2023,45(9):1387-1390.
- [4] Tan D, Wang B, Cao P, et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled non-inferiority trial[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1):250.
- [5] 夏万昱,艾辉,韩若东. 早期肠内营养支持联合无创双水平气道正压通气对COPD合并呼吸衰竭患者预后的影响[J]. *医学综述*, 2022,28(11):2283-2288.
- [6] 李贤明. 乙酰半胱氨酸辅助无创呼吸机在老年COPD伴呼吸衰竭患者中的应用价值[J]. *医学临床研究*, 2024,41(10):1475-1478.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021,44(3):170-205.
- [8] Chen H, Luo X, Du Y, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013-2018[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):318.
- [9] 李若瞳,饶蓁蓁,傅晏红,等. 2030年中国慢性阻塞性肺疾病的疾病负担预测与危险因素控制效果模拟[J]. *中华流行病学杂志*, 2022,43(2):201-206.
- [10] 宋卫东,赵庆忠,蔡波,等. 益气活血化痰汤、无创双水平气道正压通气联合纳美芬治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭疗效研究[J]. *陕西中医*, 2023,44(4):455-458.
- [11] 樊聪慧,赵庆忠,张黔,等. N-乙酰半胱氨酸联合维生素E对COPD急性加重期患者炎症指标、血气水平及呼吸困难量表评分的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020,19(24):2630-2633.
- [12] 石开勤,杨学知,江美芳,等. BiPAP无创机械通气对COPD合并急性左心衰竭患者心肺功能及血流动力学的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024,19(10):1312-1315.
- [13] 富冯峰,张浩,杜小勇,等. 双水平气道正压通气联合氧雾化治疗慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭的临床疗效[J]. *中国医师进修杂志*, 2024,47(2):158-162.
- [14] Valle N, Eapen MS, Pillai K, et al. Impact of Nebulized BromAc on Mucus Plug Clearance in a Mechanically Ventilated Ex Vivo Ovine Lung Model of Obstructive Respiratory Conditions[J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(9):1111.
- [15] 何光辉,蔡立长,黄民强. 双水平气道正压无创呼吸机用于慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭患者疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2023,52(10):745-749.
- [16] 马春梅,段玲,杜晶,等. 无创呼吸机联合乙酰半胱氨酸治疗伴II型呼吸衰竭COPD患者的价值分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2023,20(3):84-87.
- [17] 李永涛,常青,陈飞,等. 无创呼吸机ST通气模式联合乙酰半胱氨酸雾化吸入治疗慢性阻塞性肺病伴II型呼吸衰竭疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2024,21(4):115-118.

(上接第1439页)

- [7] Dandan Z, Zhongzhong L, Pei L, et al. Association of baseline fasting plasma glucose with 1-year mortality in non-diabetic patients with acute cerebral infarction: a multicentre observational cohort study.[J]. *BMJ open*, 2023,13(9):e069716-e069716.
- [8] 李芳芳,刘亚首. 血清Hcy、UA结合NLR对急性脑梗死患者近期神经功能预后不良的预测分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2024,45(18):1751-1755.
- [9] Zhang JC, Wu XG, Cao XL, et al. [Effect of electroacupuncture on expression of NF- κ B and TNF- α in renal tissue of rats with acute cerebral infarction][J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2021,46(12):1005-1010.
- [10] Liu Y, Wang C, Han Y. Management of Acute Cerebral Infarction by Intravenous Thrombolysis with Recombinant T Cell Receptor and Plasminogen Activator and Association of Emergency Nursing Route in the Prognosis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023,69(8):18-24.
- [11] Ünal ED, Vural G, Eren F, et al. Clinicroadiological evaluation of oxidative stress activity in acute cerebral infarction in the first 24 h and the qualitative importance of dysfunctional HDL in stroke[J]. *Turk J Med Sci*, 2022,52(6):1917-1925.
- [12] 梁炳松,张岐平,李育英,等. THRIVE评分、NLR值、D-二聚体与急性脑梗死取栓患者预后的相关性[J]. *广东医学*, 2024,45(6):757-762.
- [13] 黄承信. Essen卒中风险评分量表对进展性脑梗死的预测价值[J]. *辽宁医学杂志*, 2021,35(3):34-37.
- [14] 张超,黄秋兰,王利,等. 大动脉粥样硬化型脑梗死患者卒中风险分层量表评分与血小板抑制率的相关性分析[J]. *血栓与止血学*, 2020,26(3):368-371.
- [15] 王成兵. NLR预测急性脑梗死静脉溶栓预后不良的meta分析[D]. 长春:吉林大学, 2021.
- [16] 张彬,李艳,苏志强. 外周血MLR、NLR与急性脑梗死的相关性研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2020,20(12):885-889.

文山地区孕产妇地中海贫血基因携带情况分析

刘俊巧 陆兴热* 陆昱

[摘要] **目的** 了解文山地区孕产妇地中海贫血基因的携带类型及分布频率,为该病的产前诊断和遗传咨询提供科学参考。**方法** 选取2018年10月至2022年8月就诊于文山州人民医院接受地中海贫血基因检测的8 054例孕产妇血液样本,采用PCR-流式荧光杂交法检测 α 地贫缺失型和非缺失型、 β 地贫基因突变,统计分析基因型及频率分布。**结果** 8 054例进行地中海贫血基因检测的孕产妇检出地中海贫血患者808例,阳性率为10.03%。其中 α 地贫检出548例(占地贫阳性率的67.8%), β 地贫检出224例(占地贫阳性率的27.7%), $\alpha\beta$ 复合型地贫占地贫阳性率的4.5%。 α 地贫以 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 和 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 最常见,分别检出267例(占 α 地贫的48.7%)、164例(占 α 地贫的29.9%)和39例(占 α 地贫的7.1%),3种缺失型 α 地贫占 α 地贫的85.8%,以缺失型为主; β 地贫以CD17、CD41-42和IVS-II-654最常见,分别检出80例(占 β 地贫35.7%)、69例(占 β 地贫30.8%)和27例(占 β 地贫12.1%); $\alpha\beta$ 复合型地贫以 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合CD41-42、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合CD17和 $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 合并 β^{HE}/β^A 最常见,分别检出7例(占 $\alpha\beta$ 复合型地贫的19.4%)、5例(占 $\alpha\beta$ 复合型地贫的13.9%)和4例(占 $\alpha\beta$ 复合型地贫的11.1%)。**结论** 文山地区地中海贫血基因突变携带率较高,基因突变类型复杂多样, α 地贫以 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 为主, β 地贫以CD17为主, $\alpha\beta$ 复合型地贫以 $\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 合并CD41-42为主。

[关键词] 地中海贫血;文山地区;孕产妇;基因突变谱

Analysis of thalassemia gene carriers in pregnant women in Wenshan area

LIU Junqiao, LU Xingre*, LU Yu

(Department of Clinical Laboratory, Wenshan People's Hospital, Wenshan, Yunnan, China, 663000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the carrier types and frequency of thalassemia genes in pregnant women in Wenshan area, Yunnan province and to provide scientific reference for prenatal diagnosis and genetic counseling of thalassemia. **Methods** A total of 8,054 pregnant women who underwent thalassemia gene testing at Wenshan People's Hospital from October 2018 to August 2022 were selected. Mutations of α -thalassemia deletion type, non-deletion, and β -thalassemia gene were detected using PCR-FCM. The genotypes and frequency distribution were then statistically analyzed. **Results** 808 cases of thalassemia were detected among 8,054 pregnant women who underwent thalassemia gene detection, resulting in a positive rate of 10.03%. Of these cases, 548 were α -thalassemia (67.8% of the positive rate), 224 were β -thalassemia (27.7% of the positive rate), and the positive rate of $\alpha\beta$ compound thalassemia was 4.5%. The most common forms of α -thalassemia were $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, $--^{SEA}/\alpha\alpha$, and $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, with 267 cases each (48.7% of α -thalassemia). Deletion types account for 85.8% of α -thalassemia, with 164 cases (29.9%) and 39 cases (7.1%) respectively. The deletion type was predominant in Wenshan area. For β -thalassemia, CD17, CD41-42, and IVS-II-654 were the most common types, with 80 cases (35.7%), 69 cases (30.8%) and 27 cases (12.1%) respectively. The most common forms of $\alpha\beta$ compound thalassemia were $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ complex CD41-42, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ complex CD17, and $--^{SEA}/\alpha\alpha$ complex β^{HE}/β^A , with 7 cases (19.4% of $\alpha\beta$ compound thalassemia), 5 cases (13.9% of $\alpha\beta$ compound thalassemia) and 4 cases (11.1% of $\alpha\beta$ compound thalassemia). **Conclusion** The rate of gene mutations for thalassemia in the Wenshan area is high, with a complex and diverse range of mutation types. α -thalassemia is primarily dominated by $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, while β -thalassemia is mainly dominated by CD17. Additionally, $\alpha\beta$ -complex thalassemia is primarily a combination of $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ and CD41-42 mutations.

[KEY WORDS] Thalassemia; Wenshan area; Maternal; Gene mutation spectrum

作者单位:文山州人民医院检验科,云南文山 663000

*通信作者:陆兴热, E-mail:2651506161@qq.com

地中海贫血(简称地贫)是一种由于血红蛋白的珠蛋白肽链基因突变或缺失导致的珠蛋白肽链合成减少或完全缺失所引起的遗传性溶血性贫血,是临床上最常见的单基因遗传病之一^[1]。地贫好发于地中海沿岸、非洲和东南亚地区,具有明显的种族特征和地域分布差异。在中国,该病多见于西南、华南地区,其中以广东、广西和云南等地区最常见^[2]。地中海贫血只有在纯合子(aa)时才发病,基因携带者(Aa)中具有的正常珠蛋白基因,可以掩盖突变珠蛋白基因带来的缺陷,临床表现可与正常人无异,但携带者可将突变基因a传递给下一代。若夫妻双方都为同一种地中海贫血基因携带者,则其子女有50%的概率成为携带者,25%的概率为重型地中海贫血患儿,25%的概率生育一个正常孩子。云南是地贫的高发区之一,为了解文山地区孕产妇人群地贫筛查阳性率及地中海贫血基因突变谱,本研究对2018年10月至2022年8月于文山州人民医院接受地中海贫血基因筛查的8054例孕产妇检测结果进行回顾性分析,现将结果汇报如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年10月至2022年8月在文山州人民医院接受地中海贫血基因检测的8054例孕产妇,同一孕产妇有多次地中海贫血基因检测结果只计入一次。孕产妇的年龄范围在15~52(29.21±15.56)岁。本研究经文山州人民医院伦理委员会批准。

1.2 地贫基因检测

采用PCR-流式荧光杂交技术、传统多重Gap-PCR和PCR-RDB技术对样本进行α-地中海贫血和β-地中海贫血基因平行检测,检测3种常见的α-地贫基因缺失型(--^{SEA}α、-α^{3.7}、-α^{4.2})和3种常见的α-地贫基因突变型(α^{CS}α、α^{WS}α、α^{QS}α)及17种常见的β-地贫基因点突变(CD41-42、IVS-2-654、CD17、-28、CD26、CD71-72、CD43、-29、Int、CD14-15、CD27-28、-32、-30、IVS-1-1、IVS-1-5、CD31和Cap),分析基因诊断结果。采用广州达安基因股份有限公司提供的地中海贫血(α/β)基因检测试剂盒。

2 结果

2.1 α-地中海贫血基因突变谱

8054例孕产妇检测样本中,检出808例地中海贫血患者,阳性率为10.03%。其中α-地贫检出548例,占地贫阳性的67.8%,以-α^{3.7}/αα最多见,检出267例,占α-地贫的48.7%;其次是--^{SEA}α/αα,检出164例,占α-地贫的29.9%。具体分型见表1。

2.2 β-地中海贫血基因突变谱

β-地贫检出224例,占阳性的27.7%,以CD17位点杂合突变最多见,检出80例,占β-地贫的35.7%,其次是CD41-42位点杂合突变,检出69例,占β-地贫的30.8%。具体分型见表2。

表1 α-地中海贫血基因型及构成比(n,%)

基因型	分布频率	
	n	构成比
-α ^{3.7} /αα	267	48.7
-- ^{SEA} α/αα	164	29.9
-α ^{4.2} /αα	39	7.1
α ^{CS} α/αα	34	6.2
α ^{WS} α/αα	32	5.8
-α ^{3.7} /-α ^{3.7}	5	0.9
-α ^{3.7} /-- ^{SEA} α	3	0.5
α ^{QS} α/αα	1	0.2
-α ^{3.7} /α ^{WS} α ^{WS}	1	0.2
-α ^{3.7} /α ^{CS} α ^{CS}	1	0.2
-- ^{SEA} α/α ^{CS} α ^{CS}	1	0.2

表2 β-地中海贫血基因型及构成比(n,%)

基因型	分布频率	
	n	构成比
β ^{CD17} /β ^A	80	35.7
β ^{CD41/42} /β ^A	69	30.8
β ^{IVS-2-654} /β ^A	27	12.1
β ^{HE} /β ^A	23	10.3
β ⁻²⁹ /β ^A	9	4.0
β ^{CD71-72} /β ^A	8	3.6
β ^{IVS-1-1} /β ^A	3	1.3
β ^{CD43} /β ^A	2	0.9
β ^{CapM} /β ^A	1	0.4
β ⁻²⁹ /β ^A	1	0.4
β ^{HE} /β ^{CD41-42}	1	0.4

2.3 αβ地中海贫血基因突变谱

αβ复合型地中海贫血检出36例,占阳性的4.5%,以-α^{3.7}/αα复合CD41-42位点杂合突变检出最多,检出7例,占αβ复合型地贫的19.4%,其次是-α^{3.7}/αα复合CD17位点杂合突变,检出5例,占αβ复合型地贫13.9%。具体分型见表3。

表3 αβ复合型地中海贫血基因型及构成比(n,%)

基因型	分布频率	
	n	构成比
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{CD41-42} /β ^A	7	19.4
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{CD17} /β ^A	5	13.9
-- ^{SEA} α/αα 合并 β ^{HE} /β ^A	4	11.1
-- ^{SEA} α/αα 合并 β ^{CD17} /β ^A	3	8.3
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{CD71-72} /β ^A	2	5.6
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{CapM} /β ^A	2	5.6
-- ^{SEA} α/αα 合并 β ^{CD41-42} /β ^A	2	5.6
α ^{CS} α/αα 合并 β ^{CD17} /β ^A	2	5.6
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{HE} /β ^A	1	2.8
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{CD43} /β ^A	1	2.8
-α ^{3.7} /αα 合并 β ^{CD27-28} /β ^A	1	2.8
-- ^{SEA} α/αα 合并 β ^{IVS-1-1} /β ^A	1	2.8
α ^{CS} α/αα 合并 β ^{CD41-42} /β ^A	1	2.8
α ^{WS} α/αα 合并 β ^{CD41-42} /β ^A	1	2.8
α ^{QS} α/αα 合并 β ^{CD17} /β ^A	1	2.8
-α ^{3.7} /- ^{SEA} α 合并 β ^{HE} /β ^{HE}	1	2.8
-α ^{4.2} /- ^{SEA} α 合并 β ^{CD17} /β ^A	1	2.8

3 讨论

地贫根据珠蛋白肽链合成受到抑制的类型,分为 α -地中海贫血、 β -地中海贫血、 γ -地中海贫血、 δ -地中海贫血、 $\delta\beta$ -地中海贫血等,临床常见的是 α -地中海贫血、 β -地中海贫血。地贫患者表现为溶血、无效红细胞生成及不同程度的小细胞低色素性贫血,导致血红蛋白不同程度的降低。而妊娠不仅会加重贫血的程度,还会使与贫血相关的产科并发症与并发症发生的风险增加^[1]。

本研究结果显示,8 054例孕产妇样本中筛查出808例地贫患者,阳性率为10.03%,低于Huang等^[3]报道的31.92%,高于相同纳入标准下唐健等^[4]报道的5.92%。在检出的808例地贫患者中, α -地贫检出548例,占地贫患者的67.8%,表明文山地区地贫基因携带以 α -地贫为主,与唐健等^[4]、慕容红梅等^[5]、王娇等^[6]、王芳等^[7]、Li等^[8]、Cai等^[9]报道的以 α -地贫检出为主一致。 α -地贫在国内常见的3种缺失型和3种非缺失型均有检出,本研究共检出11种 α -地贫基因型,检出率最高的前五种基因型分别是 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (267例)、 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ (164例)、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ (39例)、 $\alpha^{\text{CS}}/\alpha\alpha$ (34例)和 $\alpha^{\text{WS}}/\alpha\alpha$ (32例)。表明文山地区 α -地贫以缺失型为主,其中又以缺失型 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 检出最多(占 α -地贫的48.7%),与昆明^[4]、慕容红梅等^[5]、贵阳^[7]和重庆^[10]报道的 α -地中海贫血常见类型相同,而与Huang等^[3]、南充^[6]、Li等^[8]、Cai等^[9]、广西百色^[11]、Wang等^[12]报道的常见缺失型 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 不一样。Huang等^[3]与唐健等^[4]报道的都是昆明地区,结果不一样的原因是Huang TL等^[3]是血常规筛查异常才做基因检测,而 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 血象是典型的小细胞低色素表现, $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 血常规可以是正常血象。检出HbH病6例,占 α -地贫1.09%,其中缺失型HbH病3例,非缺失型HbH病3例。

本研究共检出 β -地贫224例,占地贫阳性的27.7%。有研究报道^[13],在我国,CD41-42、CD17、-28、IVS-2-654、CD71-72五种突变约占 β -地中海贫血全部突变类型的90%。本研究结果显示,在常见的17种 β -地中海贫血中,检出了CD17、CD41-42、IVS-2-654、CD26、-28、CD71-72、IVS-1-1、CD43、Cap和-29共10种基因位点的杂合突变,11种不同基因型,其中检出1例Hb E合并 β -地贫病例,CD41-42、CD17、-28、IVS-2-654、CD71-72 5种突变共检出193例,占 β -地贫的86.16%,略低于Yang^[13]等的报道。文山地区 β -地中海贫血检出最多的前五位是CD17、CD41-42、IVS-2-654、CD26(Hb E)和-28位点突变,分别占 β -地中海贫血的35.7%、30.8%和12.1%、10.3%和4.0%,其中以CD17位点的杂合突变最常见,与Huang等^[3]、贵州省^[5,7]、南充^[6]、广西百色^[11]报道一致,Li等^[8]、Cai等^[9]、Wang等^[12]报道的 β -地贫最常见位点CD41-42在本研究中检出率仅次于CD17,唐健等^[4]报道常见的位点CD26在本研究中检出率排在第四位,文山地区 β -地中海贫血基因突变位点与其他地区相似,但各位点的检出率有自己的特点。

本研究还发现,36例 $\alpha\beta$ 复合型地中海贫血,占地贫检出的4.5%,明显高于省内Huang等^[3]报道的2.36%、昆明地区的1.6%^[4]。本研究共检出17种不同的 $\alpha\beta$ 复合型地贫基因型,基因型复杂多样,其中以 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合CD41-42、 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合CD17和 $-\text{SEA}/\alpha\alpha$ 复合CD26最多,分别检出7例(占 $\alpha\beta$ 复合型地贫的19.4%)、5例(占 $\alpha\beta$ 复合型地贫的13.9%)和4例(占 $\alpha\beta$ 复合型地贫的11.1%)。

综上所述,文山地区地中海贫血基因携带率较高,基因突变类型复杂多样,有区域性的特点。应加强公众教育、遗传咨询、产前筛查和诊断,提高公众对地中海贫血的认识和管理,减少与该疾病有关的经济和社会负担。本研究结果为地贫的产前诊断和遗传咨询提供了参考,为日后文山地区地贫的有效防控奠定了基础。

参考文献

- [1] 中华医学会围产医学分会,中华医学会妇产科学分会产科学组.地中海贫血妊娠期管理专家共识[J].中华围产医学杂志,2020,23(9):577-584.
- [2] 何文,王晓东,余海燕.妊娠合并地中海贫血研究现状[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2017,13(1):14-19.
- [3] Huang TL, Zhang TY, Song CY, et al. Gene Mutation Spectrum of Thalassemia Among Children in Yunnan Province[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 159.
- [4] 唐健,吕梦欣,何建萍,等.昆明地区5284例孕产妇地中海贫血基因检测分析[J].昆明医科大学报,2020,41(7):80-84.
- [5] 慕容红梅,张秀秀,常华,等.贵州省黔西南布依族苗族自治州地中海贫血筛查及基因分型[J].中华地方病学杂志,2021,41(6):444-449.
- [6] 王娇,张杰,赵佳,等.南充市育龄夫妇地中海贫血基因检测结果分析[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(3):97-100.
- [7] 王芳,徐迪,邹严,等.贵阳地区地中海贫血基因突变类型及民族分布特点分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(6):1887-1891.
- [8] Li DM, Huang XN, Zhao H, et al. Gene Mutation Types of Thalassemia in Chongzuo Childbearing - age Population of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China[J]. Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi, 2023, 31(6):1804-1810.
- [9] Cai WQ, Xiong Q, Tong J, et al. Prevalence and genetic analysis of thalassemia in neonates in Wuhan area: a national megacity in central China[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021,34(13/18):2240-2247.
- [10] 何丹,顾华研,张海燕,等.重庆市土家族和苗族育龄人群地中海贫血基因检测结果分析[J].中国地方病学杂志,2021,40(2):109-113.
- [11] 卢恒,覃茜,李金花,等.广西百色地区地中海贫血的基因诊断回顾分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(3):865-868.
- [12] Wang Z, Sun WY, Chen HY, et al. Prevalence and molecular spectrum of α - and β -globin gene mutations in Hainan, China [J]. nt J Hematol, 2021,114(3):307-318.
- [13] Yang Z, Zhou W, Cui Q, et al. Gene spectrum analysis of thalassemia for people residing in northern China [J]. BMC Med Genet, 2019,20(1):86.

肇庆市中心血站无偿献血者血液核酸检测结果分析

梁剑锋* 廖扬勋 余文潮 陆倩文 廖子慧 倪文丽

[摘要] **目的** 探析肇庆市中心血站无偿献血者的 NAT 结果。**方法** 收集肇庆市中心血站检验科 2021 年 7 月至 2024 年 3 月经体格检查和血液初筛合格的无偿献血者血液标本。采用酶联免疫法检测 HBsAg、Anti-HCV、HIV Ag/Ab、Anti TP 和 ALT, 将酶联免疫法试剂呈反应性和 ALT 高于 50 的样本剔除, 再对无偿献血者标本进行 HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA 混样 NAT 检测, 混样结果呈反应性样本再行单人份拆分检测。对比不同年份无偿献血者核酸检测及 NAT 混检反应结果。**结果** 2021~2024 年肇庆市无偿献血者标本核酸检测反应性率分别为 0.09%、0.06%、0.14%、0.13%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=18.134, P<0.05$)。不同年份有效拆分率及 HBV 有效拆分率对比差异无统计学意义 ($\chi^2=3.003, 4.277, P>0.05$)。2021~2024 年不同年龄、性别、职业构成、学历的核酸检验不合格率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=51.471, 14.045, 57.523, 65.481, P<0.05$)。**结论** NAT 筛查检验合格率受到不同年龄、性别、职业构成、学历等因素的影响, 因此应针对高危人群加强献血健康科普知识宣讲, 保障临床用血安全。

[关键词] 无偿献血; 血液检测; 核酸检测; 检验合格率

Analysis of blood nucleic acid test results of voluntary blood donors in Zhaoqing Central Blood Station

LIANG Jianfeng*, LIAO Yangxun, YU Wenchao, LU Qianwen, LIAO Zihui, NI Wenli

(Department of Laboratory Medicine, Central Blood Station, Zhaoqing, Guangdong, China, 526020)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the NAT results of voluntary blood donors at the central blood station in Zhaoqing city. **Methods** Blood samples from voluntary blood donors who underwent physical examinations and passed the initial blood screening at the central blood station of Zhaoqing from July 2021 to March 2024 were collected. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect HBsAg, Anti HCV, HIV Ag/Ab, Anti TP and ALT. Samples with reactive ELISA reagents and ALT above 50 were excluded. Then, HBV-DNA, HCV-RNA, and HIV-RNA mixed samples were subjected to NAT testing on samples from voluntary blood donors. Samples with reactive mixed results were subjected to individual split testing. The nucleic acid testing and NAT mixed test results of voluntary blood donors from different years were compared. **Results** The reactivity rates of nucleic acid testing for voluntary blood donors in Zhaoqing City from 2021 to 2024 were 0.09%, 0.06%, 0.14%, and 0.13%, respectively. There was a statistically significant difference between the groups ($\chi^2=18.134, P<0.05$). There was no statistically significant difference in the effective resolution rate and HBV effective resolution rate between different years ($\chi^2=3.003, 4.277, P>0.05$). There was a statistically significant difference in the failure rate of nucleic acid testing among different ages, genders, occupational compositions, and educational backgrounds from 2021 to 2024 ($\chi^2=51.471, 14.045, 57.523, 65.481, P<0.05$). **Conclusion** The pass rate of NAT screening tests is influenced by factors such as age, gender, occupational composition, and education level. Therefore, it is necessary to enhance the promotion of blood donation health knowledge for high-risk groups to ensure the safety of clinical blood use.

[KEY WORDS] Voluntary blood donation; Blood testing; Nucleic acid test; Unqualified

输血作为临床治疗重要手段,对于多种疾病治疗及生命挽救有着不可替代作用。然而,输血安全一直是临床关注的焦点,尤其是输血传播病毒风险,如 HBV、HCV、HIV 等,一

旦发生将增加医疗事故及纠纷风险^[1]。国内采供血机构普遍采用两遍 ELISA 方法进行检测,该方法存在一定的局限性,会出现漏检的现象,给临床用血安全造成了隐患。2016

作者单位:肇庆市中心血站检验科,广东,肇庆 526020

*通信作者:梁剑锋, E-mail:251263625@qq.com

年3月1日实施的《血站技术操作规程(2015版)》^[2]中明确规定将核酸检测纳入到血液筛查的检测方法中。本站自2015年12月开始,对所有无偿献血者进行血液 NAT 检测,该技术可将病毒检测窗口期缩短,提高血液检测及时性及准确性^[2-4]。但不同地区的血液检测结果表现出明显地区性、时间性差异,为了深入了解 NAT 技术在特定地区的应用价值,本研究将对肇庆市无偿献血者的血液病毒核酸检测结果作进一步分析。

1 材料与方法

1.1 材料

收集肇庆市中心血站检验科2021年7月至2024年3月接受 NAT 检测的149 774份无偿献血者血液标本。其中2021年27 148份,2022年56 375份,2023年53 147份,2024年13 104份。本研究全部无偿献血者均符合卫健委等联合发布的《献血者健康检查要求》(GB18467-2011)^[5]中相关规定,且均经体格检查和血液初筛合格。本研究经血站伦理委员会批准,无偿献血者均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及处理

采集无偿献血者3管血液样本,其中1管5 mL置于负压 EDTA-K2 抗凝管中,按照采血管说明书要求进行离心处理10 min,应在接收后5天内完成 ELISA 检测。1管5 mL置于负压分离胶 EDTA-K2 抗凝管中,4 h 内低温条件下进行离心处理20 min(1 500 g~1 800 g,离心半径20 cm),在标本采集后72 h 内完成检测,因特殊情况72 h 内不能完成检测的,离心后24 h 内在-18℃以下冰箱冻存,采用 NAT 检测。另1管3 mL置于负压分离胶速凝管中,进行离心处理,主要用于标本的保存。

1.2.2 仪器及试剂

酶免检测试剂:乙型肝炎表面抗原诊断试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司(B20230624, B20231151等)和伯乐生命医学产品(上海)有限公司(3B0324, 3H0332等),丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司(CS20230608, CS20231120等)和英科新创(厦门)科技股份有限公司(2023045806, 2023105821等),人类免疫缺陷病毒抗原抗体诊断试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司(I20230614, I20231032等)、索灵诊断(英国)有限公司(E020110, E051110等)和伯乐生命医学产品(上海)有限公司(2J0560, 2H0556等),梅毒螺旋体抗体诊断试剂盒购自北京万泰生物药业股份有限公司(N20230169, N20231143等)和英科新创(厦门)科技股份有限公司(2023057517, 2023107534等), ALT 购自奥林巴斯(中国)有限公司(AUZ8419, AUZ0528等)和深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司(140122010, 140121006等)。所有检测试剂均经国家批检合格并在有效期内使用。

核酸检测试剂:达安基因 HBV、HCV、HIV-1 NAT 试剂盒购自广州达安基因股份有限公司(202303001, 202304001等), Cobas TaqScreen MPX Test v2.0 试剂盒购自上海罗氏制

药有限公司(H30809, J22358等)。所有检测试剂均经国家批检合格并在有效期内使用。

所使用的仪器:全自动酶免仪 TECAN 购自长沙帝肯医疗器械有限公司(EVO), SIMENS 全自动酶联免疫分析仪购自深圳市赛勒实验室自动化设备有限公司(BEP III), 全自动酶免仪 URANUS 购自深圳市爱康生物科技股份有限公司(AE 168), 贝克曼全自动生化分析仪购自贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司(AU400), 迈瑞全自动生化分析仪购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司(BS-800); 全自动核酸混样提取仪购自广州达安基因股份有限公司(Microlab STAR)、全自动核酸混样提取仪购自广州达安基因股份有限公司(DA3500S), ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪购自广州达安基因股份有限公司(ABI7500), AGS4800 实时荧光定量 PCR 仪购自杭州安誉科技有限公司(AGS4800)组成的达安血液核酸筛查系统; Roche 血液核酸筛查系统购自罗氏诊断产品(上海)有限公司(Cobas s 201)。

1.2.3 检测方法

1.2.3.1 初筛检测

献血前初筛检测包括血型、血红蛋白(CuSO_4)、HBsAg 试纸条(胶体金法)、ALT(干式化学法)等。初筛合格标准如下:男性:血红蛋白 ≥ 120 g/L, 女性:血红蛋白 ≥ 115 g/L; HBsAg 试纸条只在质控区仅出现1条红色带; ALT ≤ 50 U/L。

1.2.3.2 酶免检测

采集血液初筛合格的献血者标本采用两种不同厂家的 ELISA 试剂检测 HBsAg、抗-HCV、抗-HIV、TP, 1种厂家的 ALT 试剂再次检测 ALT, 2种 ELISA 试剂检测结果无反应性[标本 OD 值 < 0.8 *临界值(cut off)]则视作合格, 2种试剂均有反应性[标本 OD 值 ≥ 0.8 *临界值(cut off)]视作不合格, 若存在2种厂家任一试剂有反应性, 则进行2种试剂四孔(两孔为血袋辫子, 另两孔为原管)复查, 复试结果中任1种试剂任1孔有反应性则为不合格, ALT > 50 为不合格。其中阳性、阴性对照值及室内质控值均处于允许范围区间。

1.2.3.3 NAT 检测 将 ELISA 任一试剂呈反应性和 ALT > 50 U/L 的样本剔除, 再对献血者核酸标本进行混样 NAT 检测(包括 HBV DNA、HCV RNA、HIV RNA)。混检无反应性即阴性, 反之有反应性结果, 需进行单人份拆分检测, 以拆分结果为最终结果, 最终结果有反应性则说明该献血者血液检测不合格^[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 献血人群血液样本检验总体情况

2021~2024年地区无偿献血患者标本反应性率分别为0.09%、0.06%、0.14%、0.13%, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2021-2024年献血人群血液样本检验总体情况 [n(%)]

年份	检测总数(n)	总测试数	标本反应性
总计	149 774	19 710	152(0.42)
2021	27 148	3 644	25(0.09)
2022	56 375	7 459	35(0.06)
2023	53 147	7 003	75(0.14)
2024	13 104	1 604	17(0.13)
χ^2 值			18.134
P值			0.001

2.2 献血人群 NAT 检验有效拆分率及反应性标本类型

2021~2024年的混检反应性测试数328(HBV、HCV、HIV分别为308、5、15),反应性标本数152,不同年份有效拆分率及HBV有效拆分率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 不同特征的献血人群 NAT 混检不合格情况

2021~2024年不同年龄、性别、职业构成、学历的核酸检验不合格率比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余资料的核酸检验不合格率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 2021-2024 献血人群 NAT 混检有效拆分率及反应性标本类型 (n, %)

年份	混检反应性测试数(n)			拆分反应性标本数(n)			有效拆分率(%)	HBV有效拆分率(%)
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV		
合计	308	5	15	152	0	0		
2021	45	3	0	25	0	0	52.08(25/48)	55.56(25/45)
2022	87	1	2	35	0	0	38.89(35/90)	40.22(35/87)
2023	142	0	12	75	0	0	48.70(75/154)	52.82(75/142)
2024	34	1	1	17	0	0	47.22(17/36)	50(17/34)
χ^2 值							3.003	4.277
P值							0.391	0.233

表3 2021-2024年不同特征的献血人群 NAT 混检不合格情况 [n(%)]

项目	核酸检测总数	不合格率	χ^2 值	P值
献血次数	首次	77 252	77(0.10)	0.863 0.650
	2~3次	32 724	30(0.09)	
	≥4次	39 798	45(0.11)	
年龄(岁)	18~25	50 587	3(0.01)	51.471 <0.001
	26~35	40 762	24(0.06)	
	36~45	35 623	60(0.17)	
	46~55	20 682	59(0.29)	
	56~60	2 120	6(0.28)	
性别	男	100 842	124(0.12)	14.045 <0.001
	女	48 932	28(0.06)	
职业构成	工人	9 636	8(0.08)	57.523 <0.001
	农民	5 410	19(0.35)	
	学生	37 819	3(0.01)	
	军人	686	0(0.00)	
	公务员	7 804	5(0.06)	
	教师	7 964	8(0.10)	
	医务人员	8 872	7(0.08)	
	职员	20 541	22(0.11)	
	其他	50 924	80(0.16)	
	学历	小学	1 536	
初中		19 334	80(0.41)	
高中		14 859	50(0.34)	
专科		33 264	17(0.05)	
本科		52 521	22(0.04)	
研究生		1 173	1(0.09)	
其他		27 046	33(0.12)	
血型	A	37 990	39(0.10)	2.911 0.406
	B	37 846	43(0.11)	
	O	65 412	58(0.09)	
	AB	8 526	12(0.14)	
献血类型	全血	139 823	141(0.10)	0.086 0.769
	单采血小板	9 951	11(0.11)	

3 讨论

ELISA 是通过检测血液中病毒的抗体或抗原筛查病毒感染风险,其检测窗口期相对较长,感染初期病毒筛查检出率较低,血站系统需要采用不同生产厂家试剂盒进行两次筛查,尽量降低筛查漏诊风险。该技术检查准确率仍有待进一步提高。而 NAT 检测通过直接检测血液中病毒核酸,筛查病毒感染风险^[7],且可缩短检测窗口期,灵敏度更高。本研究结果显示,不同年份无偿献血者标本反应性率组间对比差异有统计学意义。其原因可能与2024年研究时间较短,纳入血液样本份数较少有关。不同年份混检有效拆分率及HBV有效拆分率对比差异无统计学意义,相较于HCV、HIV,HBV拆分反应率为49.35%,说明该结果不随时间的推移而变化,而HCV、HIV核酸检测中,易受保存、运输等环境干扰降解,而HBV的高拆分反应率可能与人群分布较广有关。

分析血液不合格人群特征,对于加强管理,降低献血者血液不合格率至关重要。本研究显示,不同年龄、性别、职业构成、学历献血人群的核酸检验不合格率对比差异有统计学意义,而不同总献血次数、血型、献血类型的核酸检验不合格率对比差异无统计学意义。杨忠思等^[8]研究报道,不同献血次数与HCV检测不合格率有关,且初次献血不合格率高于重复献血人群。陈再新等^[9]研究报道,2018~2022年长沙地区献血者血液不合格率与性别、年龄、职业文化程度均有关系。上述研究结果与本研究一致,如年龄、性别、职业构成、学历与不合格率有关,但研究同样显示总献血次数与不合格率有关,而本研究显示无关,其结果可能与不同地区流行病学有关。其中18~25岁不合格率最低,46~55岁、56~60岁不合格率最高,可能与年轻献血者多为高校学生,且学历普遍较高,接受健康安全教育较多;而46~55岁、56~60岁为

(下转第1453页)

竖脊肌联合前锯肌平面阻滞对肺癌患者炎症因子的影响

王金权 郑立东* 耿鹏程

[摘要] **目的** 探究竖脊肌联合前锯肌平面阻滞对胸腔镜肺癌根治术患者术后疼痛、炎症因子及恢复情况的影响。**方法** 选取2022年7月至2024年2月于六安市人民医院计划进行胸腔镜肺癌根治术的104例患者作为研究对象,随机分为单一阻滞组(竖脊肌平面阻滞)和联合阻滞组(竖脊肌联合前锯肌平面阻滞)各52例。患者手术前按分组接受相应的神经阻滞,术后患者均接受相同的镇痛管理方案。对比两组镇痛药物消耗量、不同时间点静动态疼痛评分、炎症因子水平,记录术后恢复及不良反应。**结果** 联合阻滞组术后的静息疼痛和动态疼痛VAS评分均显著低于单一阻滞组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合阻滞组术后的CRP、IL-6和TNF- α 水平明显低于单一阻滞组,IL-10水平显著高于单一阻滞组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合阻滞组的镇痛药物消耗量显著低于单一阻滞组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组神经阻滞及术后不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 竖脊肌联合前锯肌平面阻滞可有效缓解术后疼痛、减轻炎症反应、降低镇痛药物消耗,且安全性良好。

[关键词] 竖脊肌平面阻滞;前锯肌平面阻滞;胸腔镜手术;术后镇痛;神经阻滞

Effect of erector spinae combined with serratus anterior plane block on inflammatory factors in patients with lung cancer

WANG Jinquan, ZHENG Lidong*, GENG Pengcheng

(Department of Anesthesiology, Lu'an People's Hospital, Anhui Province, Lu'an, Anhui, China, 237000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influence of erector spinae muscle combined with serratus anterior plane block on postoperative pain, inflammatory factors and recovery in patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer. **Methods** A total of 104 patients who were scheduled to undergo thoracoscopic radical resection of lung cancer at Lu'an People's Hospital from July 2022 to February 2024 were selected as the research subjects and randomly divided into a single block group (erector spinae plane block) and a combined block group (erector spinae combined with serratus anterior plane block), with 52 cases in each group. Before the operation, the patients received corresponding nerve blocks according to the groups, and after the operation, all patients received the same analgesic management plan. The consumption of analgesic drugs, the static and dynamic pain scores at different time points, the levels of inflammatory factors in the two groups were compared, and the postoperative recovery and adverse reactions were recorded. **Results** The VAS scores for resting pain and dynamic pain in the combined block group after surgery were significantly lower than those in the single block group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CRP, IL-6, and TNF- α in the combined block group after the operation were significantly lower than those in the single block group, while the level of IL-10 was significantly higher than that in the single block group. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The consumption of analgesic drugs in the combined block group was significantly lower than in the single block group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of nerve block and postoperative adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The erector spinae combined with a plane block of the serratus anterior muscle can effectively alleviate postoperative pain, reduce inflammatory reactions and decrease the need for analgesic drugs. This treatment option also boasts good safety measures.

[KEY WORDS] Erector spinae plane block; Anterior serratus plane block; Thoracoscopic surgery; Post-surgical analgesia; Nerve block

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023A30202)

作者单位:安徽省六安市人民医院麻醉科,安徽,六安237000

*通信作者:郑立东, E-mail:13275828025@163.com

胸腔镜手术相较传统开放式胸外科手术,能明显减轻肺癌患者根治术后疼痛并改善预后,但术中操作刺激及应激反应仍可能诱发术后严重急性慢性疼痛^[1]。手术中神经阻滞方式、麻醉效果及镇痛药物使用量等,对术后疼痛有效控制、围术期并发症的预防、炎症反应的减轻及术后康复质量的改善具有重要意义^[2]。目前,筋膜平面神经阻滞是胸部手术缓解疼痛的有效方式,并受到广泛关注。其中,竖脊肌平面阻滞与前锯肌平面阻滞等区域麻醉技术均有助于肺癌患者胸腔镜术后疼痛控制^[3-4]。竖脊肌平面阻滞可通过阻断脊神经背侧支和腹侧支,缓解多区域深层疼痛,但单次应用镇痛效果和持续时间有限^[5]。前锯肌平面阻滞可阻滞肋间神经前外侧皮支,虽单次应用效果不如竖脊肌平面阻滞,仅对浅表前外侧胸壁及胸引管有镇痛作用^[6]。本研究将竖脊肌联合前锯肌平面阻滞应用于胸腔镜肺癌根治术患者,探讨其在术后疼痛控制、炎症反应调节及康复过程中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年7月至2024年2月于六安市人民医院104例计划行胸腔镜肺癌根治术患者,随机分为单一阻滞组和联合阻滞组各52例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

项目	单一阻滞组 (n=52)	联合阻滞组 (n=52)	$\chi^2/F/t$ 值	P值
年龄(岁)	55.87±6.33	56.71±7.25	0.629	0.531
性别			0.353	0.553
男	28(53.85)	31(59.62)		
女	24(46.15)	21(40.38)		
BMI值(kg/m ²)	22.37±1.89	22.10±2.08	0.693	0.490
ASA分级			0.639	0.424
I级	33(63.46)	29(55.77)		
II级	19(36.54)	23(44.23)		
手术时间(min)	117.65±31.42	110.83±27.69	1.174	0.243
麻醉时间(min)	142.75±35.68	138.36±32.94	0.652	0.516

纳入标准:①非小细胞肺癌且择期行胸腔镜肺癌根治术^[7];②年龄18~70岁;③ASA^[8]分级I~II级患者;④患者及家属均知晓本研究并签署知情同意书。排除标准:①感染、免疫、血液、神经系统疾病;②对研究药物过敏;③慢性疼痛;④心脑血管疾病;⑤肝肾功能不全;⑥肺部疾病(慢性阻塞性肺疾病等);⑦阿片类药物依赖或耐受;⑧精神障碍;⑨其他恶性肿瘤;⑩既往胸部手术史;⑪术中开胸或术后严重并发症需其他治疗。本研究经安徽省六安市人民医院伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 麻醉及镇痛方法

所有患者术前常规禁食禁水,入手术准备间后建立静脉通路,监测血氧饱和度、心率、动脉血压等生命体征,接受相应神经阻滞。麻醉诱导使用咪达唑仑0.1 mg/kg、依托咪酯0.3 mg/kg、罗库溴铵1 mg/kg、舒芬太尼0.5 μ g/kg,诱导后双

腔气管插管全身麻醉,纤维支气管镜定位。术中以罗库溴铵0.15 mg/kg 单次追加,瑞芬太尼1~2 μ g/(kg·min)持续泵注维持麻醉,根据通气模式调整呼吸参数,脑电双频指数维持40~60,按需调整瑞芬太尼用量。手术切开前追加舒芬太尼10 μ g,缝合前复张肺组织后开放双肺通气。

术后均采用静脉自控镇痛泵(2 μ g/kg 舒芬太尼+3 mg/kg 氟比洛芬酯+16 mg 昂丹司琼,生理盐水稀释至150 mL,流速3 mL/h,单次2 mL,锁定30 min)。静息VAS评分>4分时,按需单次注射氟比洛芬酯20~120 mg。

1.2.2 神经阻滞方法

患者手术前按分组接受相应的神经阻滞。单一阻滞组采用竖脊肌平面阻滞:在超声引导下,于T5棘突旁3 cm处平面内进针至竖脊肌深面,回抽无异常后注入0.5%罗哌卡因15 mL。

联合阻滞组采用竖脊肌联合前锯肌平面阻滞:先完成竖脊肌平面阻滞(同单一组操作),再于侧腋中线第5肋处,在背阔肌与前锯肌间平面内进针至肋骨表面,回抽无异常后注入0.5%罗哌卡因15 mL,实现竖脊肌联合前锯肌平面阻滞。

1.3 不良反应

统计住院期间神经阻滞不良反应(血肿、感染等)及术后不良反应(恶心呕吐等)发生情况。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法;计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验,同组手术前后比较采用配对样本 t 检验,不用时间点的疼痛情况比较采用重复测量的方差分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疼痛情况比较

重复测量的方差分析显示,静息和动态疼痛VAS评分在时间、组别及其交互作用上差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组炎症相关细胞因子水平比较

联合阻滞组术后24 h、72 h、3 d、7 d的CRP、IL-6和TNF- α 水平明显高于单一阻滞组,IL-10水平均低于单一阻滞组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组术后恢复情况比较

联合阻滞组的镇痛药物消耗量低于单一阻滞组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组术后不良反应比较

联合阻滞组和单一阻滞组的不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

本研究通过分析两组患者术后的疼痛曲线发现,联合阻滞组术后6、12、24、48 h的静息疼痛VAS评分低于单一阻滞组,术后2、6、12、24、48 h的动态疼痛VAS评分低于单一阻

表2 两组疼痛情况比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

项目	单一阻滞组 (n=52)	联合阻滞组 (n=52)	t值	P值
静息疼痛				
术后2h	0.25±0.05	0.23±0.06	1.847	0.068
术后6h	1.21±0.25 ^a	0.38±0.09 ^a	22.526	0.000
术后12h	1.77±0.45 ^{ab}	0.35±0.11 ^{ab}	22.104	0.000
术后24h	1.81±0.32 ^{ab}	1.02±0.20 ^{abc}	15.096	0.000
术后48h	1.35±0.28 ^{abcd}	0.97±0.21 ^{abc}	7.829	0.000
F值	743.678	318.207		
P值	0.000	0.000		
动态疼痛				
术后2h	0.82±0.21	0.20±0.06 ^a	20.471	0.000
术后6h	1.48±0.31 ^a	0.87±0.15 ^a	12.773	0.000
术后12h	2.52±0.39 ^{ab}	1.09±0.27 ^{ab}	21.739	0.000
术后24h	2.31±0.42 ^{abc}	1.35±0.26 ^{abc}	14.015	0.000
术后48h	1.67±0.33 ^{abcd}	1.02±0.18 ^{abd}	12.469	0.000
F值	194.482	745.893		
P值	0.000	0.000		

注:与术后2h比较,^a $P < 0.05$;与术后6h比较,^b $P < 0.05$;与术后12h比较,^c $P < 0.05$;与术后24h比较,^d $P < 0.05$ 。

阻滞组,提示竖脊肌联合前锯肌平面阻滞无论是在静息状态下或是活动状态下均能持续有效缓解患者的术后疼痛。在相关研究中发现^[9],接受竖脊肌平面阻滞后的患者通常表现为胸引管部位的疼痛,而接受前锯肌平面阻滞后的患者则常表现为呼吸时存在的胸引管部位不适,表明单一的神阻方法难以获取足够广泛的疼痛抑制效果。相比之下,竖脊肌联合前锯肌平面阻滞不仅使麻药通过肋横突孔向前扩散到椎旁间隙,还阻断了肋间神经外侧及前后分支的神经信号传递,从而扩大了神经阻滞范围,达到更全面有效的镇痛效果。在方亮等^[10]的研究中认为,广泛的神经阻滞范围可以有效减少疼痛刺激的插入,降低交感神经的兴奋性,从而有效控制术后疼痛。

本研究通过比较胸腔镜肺癌根治术患者的镇痛药物消耗量、炎性细胞因子水平、术后恢复情况以及不良反应发生率,从多维度表明竖脊肌联合前锯肌平面阻滞对患者术后康复效果具有促进作用。Giordano等^[11]认为,麻醉药物和手术损伤均具有促炎特性,术后会导致炎症细胞因子水平的升高,进而诱发手术区域的疼痛敏感性增加,引发严重的术后疼痛反应及镇痛药物消耗量的增加。本研究结果显示,联合阻滞组术后24h、72h、3d及7d的CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于单一阻滞组,而IL-10水平则明显高于单一阻滞组,提示竖脊肌联合前锯肌平面阻滞对减少胸腔镜手术患者术后镇痛药物消耗量以及改善炎症反应方面具有良好效果。该联合阻滞方式可以更好抑制外周神经冲动传入中枢神经

表3 两组炎症相关细胞因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

项目	单一阻滞组 (n=52)	联合阻滞组 (n=52)	t值	P值
CRP(mg/L)				
术前1d	15.57±2.03	15.83±1.90	0.674	0.502
术后24h	16.89±2.37 ^a	14.26±1.63 ^a	6.593	0.000
术后72h	12.07±1.56 ^{ab}	9.44±1.03 ^{ab}	10.145	0.000
术后3d	10.57±1.48 ^{abc}	7.03±0.89 ^{abc}	14.781	0.000
F值	203.398	33.344		
P值	0.000	0.000		
TNF-α(pg/mL)				
术前1d	54.69±5.83	55.12±5.67	0.381	0.704
术后24h	79.15±9.87 ^a	81.33±12.09 ^a	1.007	0.316
术后72h	60.79±7.42 ^{ab}	52.05±7.18 ^{ab}	6.104	0.000
术后3d	55.23±6.38 ^{abc}	42.37±4.52 ^{abc}	11.860	0.000
F值	23.384	23.935		
P值	0.000	0.000		
IL-10(pg/mL)				
术前1d	18.31±3.59	19.07±4.18	0.995	0.322
术后24h	35.05±11.7 ^a	45.15±11.92 ^a	4.351	0.030
术后72h	30.02±7.26 ^{ab}	40.71±6.98 ^{ab}	7.654	0.000
术后3d	41.34±7.50 ^{abc}	50.48±8.92 ^{abc}	5.656	0.000
F值	88.772	18.641		
P值	0.000	0.000		
IL-6(pg/mL)				
术前1d	12.85±2.38	13.06±3.11	0.387	0.700
术后24h	26.15±4.34 ^a	21.45±3.72 ^a	5.929	0.000
术后72h	22.03±5.12 ^{ab}	18.40±4.31 ^{ab}	3.911	0.000
术后3d	16.62±3.55 ^{abc}	12.48±2.84 ^{abc}	6.567	0.000
F值	179.639	46.949		
P值	0.000	0.000		

注:与术前1d比较,^a $P < 0.05$;与术后24h比较,^b $P < 0.05$;与术后72h比较,^c $P < 0.05$ 。

表5 两组术后不良反应比较 $[n(\%)]$

项目	单一阻滞组 (n=52)	联合阻滞组 (n=52)	χ^2 值	P值
神经阻滞不良反应			1.040	0.308
血肿	0(0.00)	0(0.00)		
感染	0(0.00)	1(1.92)		
神经损伤	0(0.00)	0(0.00)		
阻塞区域感觉异常	1(1.92)	2(3.85)		
总发生率	1(1.92)	3(5.77)		
术后不良反应			0.450	0.502
恶心呕吐	6(11.54)	4(7.69)		
嗜睡	5(9.62)	7(13.46)		
瘙痒	1(1.92)	3(5.77)		
低血压	0(0.00)	1(1.92)		
总发生率	12(23.07)	15(28.85)		

系统,从而缓解疼痛敏感性,减轻机体的疼痛反应,并减少镇痛药物的使用^[12]。同时,疼痛缓解可以避免肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活,降低机体的炎症应激反应,为患者

表4 两组术后恢复情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	镇痛药物消耗量(mg)	首次下床活动时间(d)	首次进食时间(h)	首次排尿时间(h)	住院时间(d)
单一阻滞组	52	15.93±3.67	1.87±0.43	14.45±2.17	17.84±3.42	12.31±1.82
联合阻滞组	52	10.78±1.33	1.74±0.37	13.58±2.44	17.02±2.51	11.70±1.68
t值		9.514	1.653	1.921	1.394	1.776
P值		0.000	0.102	0.058	0.167	0.079

者的术后恢复创造有利条件^[13]。Karasu等^[14]研究认为,筋膜平面阻滞可以减少患者的住院时间以及肠道恢复时间。但本研究中并未发现两组患者在首次下床活动时间、首次进食时间、首次排尿时间、住院时间等方面的明显差异,这可能与胸腔镜手术对胃肠道功能的影响较小有关,因此在促进肠道功能恢复方面的临床效果尚不明显。同时,本研究还发现联合阻滞组的神经阻滞不良反应以及术后不良反应发生率与单一阻滞组比较差异无统计学意义,提示该联合阻滞方式在胸腔镜手术患者镇痛管理中具有良好的安全性。已有研究也认为,筋膜平面阻滞的镇痛效果较好,导致阿片类药物的使用量减少,因此不会出现严重的神经阻滞不良事件以及术后不良反应发生率的增加^[15]。

综上所述,竖脊肌联合前锯肌平面阻滞在临床神经阻滞方案的选择中具有一定的优势。

参考文献

- [1] Magoon R, Choudhary N. The nitty-gritty of pain research in thoracoscopic surgery[J]. *J Anesth*, 2023, 37(6):976-977.
- [2] Chappell AG, Yuksel S, Sasson DC, et al. Post-Mastectomy Pain Syndrome: An Up-to-Date Review of Treatment Outcomes[J]. *JPRAS Open*, 2021, 30:97-109.
- [3] Moorthy A, Ní Eochagáin A, Dempsey E, et al. Postoperative recovery with continuous erector spinae plane block or video-assisted paravertebral block after minimally invasive thoracic surgery: a prospective, randomised controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 130(1):e137-e147.
- [4] Zhu Y, Wang G, Gao W, et al. Phrenic nerve block during nonintubated video-assisted thoracoscopic surgery: a single-centre, double-blind, randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13056.
- [5] Kim S, Bae CM, Do YW, et al. Serratus Anterior Plane Block and Intercostal Nerve Block after Thoracoscopic Surgery[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 69(6):564-569.
- [6] Finnerty DT, McMahon A, McNamara JR, et al. Comparing erector spinae plane block with serratus anterior plane block for minimally invasive thoracic surgery: a randomised clinical trial[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 125(5):802-810.
- [7] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12):30.
- [8] Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification[J]. *Indian J Anaesth*, 2011, 55(2):111-115.
- [9] 陶涛, 周全, 田雨, 等. 竖脊肌平面阻滞与前锯肌平面阻滞对胸腔镜手术后急性疼痛的影响[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2019(3):340-343.
- [10] 方亮, 张皓琳, 包晓航, 等. 超声引导下前锯肌平面阻滞联合竖脊肌平面阻滞在VAST肺叶切除术术中及术后镇痛的应用[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(8):841-847.
- [11] Giordano R, Capriotti C, Gerra MC, et al. A potential link between inflammatory profiles, clinical pain, pain catastrophizing and long-term outcomes after total knee arthroplasty surgery[J]. *Eur J Pain*, 2024, 28(7):1202-1212.
- [12] Fouad AZ, Abdel-Aal I, Gadelrab M, et al. Ultrasound-guided transversalis fascia plane block versus transmuscular quadratus lumborum block for post-operative analgesia in inguinal hernia repair[J]. *Korean J Pain*, 2021, 34(2):201-209.
- [13] Pinto EM, Neves JR, Laranjeira M, et al. The importance of inflammatory biomarkers in non-specific acute and chronic low back pain: a systematic review[J]. *Eur Spine J*, 2023, 32(9):3230-3244.
- [14] Karasu D, Yilmaz C, Ozgunay SE, et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: A retrospective study[J]. *North Clin Istanbul*, 2021, 8(1):88-94.
- [15] Kekul O, Ustun YB, Kaya C, et al. Analgesic efficacy of the bilateral erector spinae plane block for colorectal surgery: a randomized controlled trial[J]. *J Anesth Analg Crit Care*, 2022, 2(1):43.

(上接第1449页)

老年患者,对于健康知识认知不足,学历水平较低,继而增加核酸检测不合格风险。性别中男性不合格率高于女性,可能与男性性格,较少参与定期医疗检查,吸烟、饮酒等不良生活方式较多等因素有关。职业分布中农民不合格率最高,农民对于自我保护意识较弱,且学历水平普遍较低,不愿意接受健康科学思想占比较大,继而增加不合格率。学历分布中小学、初中、高中不合格率最高,低学历人群对于健康知识及信息获取及重视程度较低,血液检测不合格率更高。

综上所述,NAT筛查应用于血液筛查中可提高输血安全性,降低隐性病毒感染风险。同时NAT筛查检验合格率受到不同年龄、性别、职业构成、学历等因素的影响,因此应针对高危人群加强献血健康科普知识宣讲,保障临床用血安全。

参考文献

- [1] 黄象艳. 关注输血传播病毒并保障输血安全[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2023, 37(4):353-356.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会《血站技术操作规程(2015版)》。
- [3] 魏兰, 杨冬燕, 王芳, 等. 重庆市主城区无偿献血者血液筛查不合格情况分析[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(22):3290-3293.
- [4] 李玉笑, 陈翀, 何博, 等. 2011-2019年广州地区无偿献血者血液检测结果分析[J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(1):61-64.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会、国家标准化管理委员会.《献血者健康检查要求》(GB18467-2011). 2011.
- [6] 中国医师协会输血科医师分会. 医疗机构中乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(1+2型)核酸检测策略专家共识[J]. *临床输血与检验*, 2020, 22(6):561-564.
- [7] 臧亮, 周磊, 多吉, 等. 高海拔地区血液筛查核酸检测系统性验证结果评价[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(10):935-939.
- [8] 杨忠思, 许守广, 张微, 等. 我国22家采供血机构献血人群HCV检测不合格情况调查分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2023, 37(4):367-372.
- [9] 陈再新, 马小华, 谭爱春. 长沙地区2018-2022年无偿献血者血液检测不合格情况分析[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(6):1118-1122+1146.

不同方式布地奈德联合PS给药对NRDS早产儿的影响

孟伟玲* 邱凯 韩慧珍 程会 庞梦华 杨坤 孟柳 刘庆生

[摘要] **目的** 探讨两种不同方式(持续雾化吸入与气管内滴入)布地奈德联合肺表面活性物质(PS)气管内给药对新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)早产儿支气管肺发育不良(BPD)及动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血氧饱和度(SaO_2)的影响。**方法** 回顾性分析2022年1月至2024年6月间收治的192例NRDS早产儿临床资料。将2022年1月至2023年4月入院的91例患儿纳入雾化组,接受气管内使用PS联合布地奈德混悬液持续雾化吸入治疗;将2023年5月至2024年6月入院的101例患儿纳入液体组,接受气管内滴入PS联合布地奈德混悬液的混合剂治疗。比较了给药前及给药后1 h、6 h、12 h、24 h时,2组早产儿血气分析指标[PaO_2 、 SaO_2 、氧合指数(OI)]的变化,分析了给药后2组早产儿BPD发生率、严重程度及余并发症发生率差异,并比较了两组不良反应发生情况。**结果** 给药后1 h、6 h、12 h及24 h时,2组患儿 SaO_2 、 PaO_2 和OI水平均较给药前显著升高,给药后,相较于雾化组,液体组在相同时间点的测量值显著高于雾化组,差异有统计学意义($P<0.05$);给药后液体组的BPD发生率显著低于雾化组,且BPD的严重程度也较雾化组轻微,差异有统计学意义($P<0.05$);给药后住院期间,两组的其余并发症发生率以及不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 气管内滴入布地奈德混悬液联合PS的混合剂相较于持续雾化吸入布地奈德混悬液联合气管内使用PS能够更有效地增加NRDS早产儿的 PaO_2 和 SaO_2 水平,有助于降低BPD的发生率并减轻其严重程度。

[关键词] 肺表面活性物质;布地奈德;呼吸窘迫综合征;早产儿;血气指标;支气管肺发育不良

Effects of different administration methods of budesonide combined with pulmonary surfactant on premature infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS)

MENG Weiling*, QIU Kai, HAN Huizhen, CHENG Hui, PANG Menghua, YANG Kun, MENG Liu, LIU Qingsheng

(Neonatology, Jiaozuo Maternal and Child Health Hospital, Jiaozuo, Henan, China, 454000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of two different intratracheal administration methods of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) on bronchopulmonary dysplasia (BPD), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), and arterial oxygen saturation (SaO_2) in premature infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data from 192 premature infants with NRDS admitted between January 2022 and June 2024. The 91 cases admitted from January 2022 to April 2023 were included in the atomization group and received continuous aerosol inhalation treatment of PS and budesonide suspension through the trachea. The 101 cases admitted from May 2023 to June 2024 were included in the liquid group and received a mixture of intratracheal instillation of PS and budesonide suspension. The blood gas analysis indicators [PaO_2 , SaO_2 , oxygenation index (OI)] of premature infants in the two groups were compared before administration and at 1 h, 6 h, 12 h and 24 h after administration. The incidence rate and severity of BPD and incidence rates of other complications were analyzed in the two groups of premature infants after administration, and the adverse reactions were compared between both groups. **Results** At 1 h, 6 h, 12 h, and 24 h post-administration, the levels of SaO_2 , PaO_2 , and OI in both groups significantly increased compared to pre-administration levels. The measured values in the liquid group at the same time points were significantly higher than those in the nebulization group ($P<0.05$). After administration, the incidence of BPD in the liquid group was significantly lower than in the nebulization group, and the severity of BPD was also less severe ($P<0.05$). During hospitalization after administration, there were no statistically significant differences in the incidence rates of other complications and the incidence rates of adverse reactions between both groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared to continuous nebulization inhalation of budesonide suspension combined with intratracheal use of

基金项目:焦作市科技计划项目[焦科([2021]54号文件第167项)]

作者单位:焦作市妇幼保健院新生儿科,河南,焦作454000

*通信作者:孟伟玲, E-mail:mengweiling2008@126.com

PS, intratracheal instillation of budesonide suspension combined with PS mixture can more effectively increase PaO_2 and SaO_2 levels in premature infants with NRDS, helping to reduce the incidence and severity of BPD.

[KEY WORDS] Pulmonary surfactant; Budesonide; Respiratory distress syndrome; Premature infants; Blood gas indicators; Bronchopulmonary dysplasia

新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, NRDS)在早产儿中较为普遍,且胎龄越小,发病率越高^[1]。其主要发病原因为肺泡2型细胞分泌的表面活性物质不足,导致肺泡与肺动脉气体交换障碍,进而影响身体多处脏器获得充足氧气^[2]。此病症不仅增加支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等并发症的风险,还可能导致患儿肺泡和血管发育受阻,肺部结构和功能改变,长期需要吸氧,表现为呼吸困难、喘息等症状,进而影响整体生长发育^[3]。目前, NRDS的治疗主要包括吸氧、机械通气及雾化吸入肺表面活性物质(lung surfactant, PS),但疗效存在争议,部分患儿易发BPD等并发症^[4]。布地奈德作为一种新型糖皮质激素,早期气管内应用可抑制肺泡炎症,较局部雾化吸入更易到达肺末端,且避免了静脉应用激素的副作用^[5]。研究表明^[6], PS联合布地奈德气管内给药可降低BPD发生率,改善预后。本研究旨在探讨两种不同方式布地奈德联合PS气管内给药对NRDS早产儿BPD及血气分析指标的影响,以期优化治疗方案提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2022年1月至2024年6月收治的192例早产儿,将2022年1月至2023年4月入院符合条件的91例患儿纳入雾化组,接受气管内使用PS联合布地奈德混悬液持续雾化吸入治疗;将2023年5月至2024年6月入院符合条件的101例患儿纳入液体组,接受气管内滴入PS联合布地奈德混悬液的混合剂治疗。两组一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。纳入标准:①NRDS诊断标准符合第8版《诸福棠实用儿科学》^[7];②胎龄小于32周,并且出生体重低于1500克;③出生后立即被转移到新生儿重症监护病房(NICU);④出生后4h内需要呼吸支持且具备应用PS及布地奈德治疗指征。排除标准:①伴有其他代谢性疾病;②存在先天性器官及各类系统畸形;③早期有糖皮质激素用药史;④出生后早期已合并颅内出血;⑤呼吸道存在异物或分泌物。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

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

组别	n	性别		胎龄(周)	出生体重(g)
		男性	女性		
液体组	101	57(56.44)	44(43.56)	30.08±1.65	1417.46±36.48
雾化组	91	41(45.05)	50(54.95)	30.15±1.47	1416.51±39.57
χ^2/t 值		2.481		0.309	0.173
P值		0.115		0.758	0.863

1.2 方法

两组均给予机械通气治疗及体温、心率、血压监测等常

规措施。

雾化组:患儿在气管内注入肺表面活性物质(猪肺磷脂注射液,意大利凯西制药公司,国药准字HJ20181201,规格1.5 mL:0.12 g),剂量200 mg/(kg·次)基础上,给予AstraZeneca Pty Ltd生产的布地奈德混悬液(批准文号:国药准字H20090243)雾化吸入,0.25 mg/kg。次,每12小时一次,通过专用储物罐装置进行雾化吸入,直至早产儿有足够的自主呼吸,能够维持正常的潮气量,同时早产儿吸入氧浓度在30%以下,吸气压和呼气末正压逐渐降到最低,血气正常,心率及呼吸频率正常,无呼吸困难,循环稳定,肤色正常则可以撤机。

液体组:患儿气管内注入肺表面活性物质和布地奈德混悬液的混合剂(200 mg/kg, PS中加入剂量0.25 mg/kg布地奈德),将布地奈德混悬液按剂量加入已预温的PS溶液中,充分混匀后气管内注入。

1.3 观察指标

①比较两组给药前后1 h、6 h、12 h和24 h的血气分析指标,采集0.5 mL桡动脉血样,通过GEM Premier 3000血气分析仪(雅培)检测动脉血氧分压(Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood, PaO_2)、动脉血氧饱和度(Arterial Oxygen Saturation, SaO_2)、氧合指数(OI);②比较两组给药后BPD发生率(早产后需氧支持($\text{FiO}_2>21\%$)累计超过28天,认为BPD发生)及严重程度(不需要吸氧、 $\text{FiO}_2<0.30$ 、 $\text{FiO}_2\geq 0.30$ 或需要正压通气及机械通气,定义为轻度、中度和重度BPD), FiO_2 为吸入气体中氧气所占的体积百分比^[8];③比较两组给药后住院期间其余并发症发生情况;④观察并记录PS及布地奈德用药期间的不良反应。

1.4 统计学处理

使用SPSS 27.0软件对数据进行分析处理。经过正态性检验,计量数据均被确认符合正态分布规律,采用($\bar{x}\pm s$)进行描述,两组间比较用 t 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 描述,用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血气分析指标

给药后1 h、6 h、12 h及24 h时,两组 SaO_2 、 PaO_2 和OI水平均显著高于给药前,并且液体组在上述时间点的各个指标均高于雾化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后BPD发生率及严重程度

给药后,液体组的BPD发生率与雾化组相比更低,严重程度在液体组中显著减轻,且差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗后其余并发症比较情况

给药后住院期间,两组其余并发症发生率均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 两组给药前后 SaO₂、PaO₂、OI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	液体组(n=101)	雾化组(n=91)	t值	P值	
SaO ₂	给药前	80.43±5.98	78.75±6.72	1.833	0.068
	给药后 1 h	83.62±7.17 ^a	80.92±7.01 ^a	2.633	0.009
	给药后 6 h	90.13±3.16 ^a	85.47±9.67 ^a	4.58	<0.001
	给药后 12 h	90.79±4.17 ^a	86.41±8.59 ^a	4.563	<0.001
	给药后 24 h	91.49±4.67 ^a	87.32±5.21 ^a	5.848	<0.001
PaO ₂	给药前	45.14±11.87	42.79±12.49	1.336	0.183
	给药后 1 h	52.51±11.47 ^a	49.14±10.63 ^a	2.104	0.037
	给药后 6 h	60.52±12.11 ^a	55.61±10.15 ^a	3.027	0.003
	给药后 12 h	63.17±13.51 ^a	56.14±14.35 ^a	3.496	<0.001
	给药后 24 h	65.94±12.74 ^a	57.14±11.65 ^a	4.976	<0.001
OI	给药前	212.74±14.27	213.95±13.94	0.593	0.554
	给药后 1 h	250.05±16.53 ^a	223.36±36.51 ^a	6.632	<0.001
	给药后 6 h	263.13±39.50 ^a	231.71±11.85 ^a	7.296	<0.001
	给药后 12 h	274.65±9.35 ^a	244.09±37.87 ^a	7.851	<0.001
	给药后 24 h	274.75±27.87 ^a	248.44±26.72 ^a	6.66	<0.001

注:与给药前比较,^aP<0.05。

表3 两组BPD严重程度及发生率比较 [n(%)]

组别	n	轻度	中度	重度	总发生
液体组	101	35(34.65)	3(2.97)	0(0.00)	38(37.62)
雾化组	91	34(37.36)	12(13.19)	7(7.69)	53(58.24)
χ ² 值			9.435		8.162
P值			0.002		0.004

表4 两组其余并发症情况比较 [n(%)]

组别	n	动脉导管未闭	脑室周围白质软化症	早产儿视网膜病变	新生儿坏死性小肠结肠炎	颅内出血	败血症
液体组	101	8(7.92)	3(2.97)	6(5.94)	2(1.98)	4(3.96)	3(2.97)
雾化组	91	9(9.89)	5(5.49)	7(7.69)	3(3.30)	5(5.49)	5(5.49)
χ ² 值		0.230	0.764	0.233	0.237	0.252	0.113
P值		0.631	0.382	0.630	0.626	0.616	0.737

表5 两组PS及布地奈德用药期间的不良反应比较 [n(%)]

组别	n	气道阻塞	心动过缓	骨密度降低	口腔念珠菌感染
液体组	101	3(2.97)	2(1.98)	1(0.99)	2(1.98)
雾化组	91	5(5.49)	3(3.30)	3(3.30)	3(3.30)
χ ² 值		0.764	0.327	1.249	0.327
P值		0.382	0.567	0.264	0.567

滴入PS联合布地奈德混悬液能更有效地改善NRDS患儿的血气指标。推测其原因,气管内滴入能使药物更直接到达病变部位,可以迅速且集中分布在气道和肺泡内,直接发挥降低肺泡表面张力和抗炎的作用。由于早产儿呼吸特点,雾化吸入布地奈德难以有效进入下呼吸道并持续作用。而布地奈德具有较高的亲脂性,易与激素受体结合,在肺部沉积率高,作用时间长,且局部应用减少了全身不良反应的风险。

进一步分析发现,液体组BPD发生率及严重程度均低于雾化组,表明气管内滴入方式更能为肺发育提供良好的生理环境。研究还显示,两组在其他并发症发生率及不良反应发生情况上无显著差异,这可能与药物成分、剂量及安全性较高有关。

BPD患儿短期内常需长时间呼吸支持,住院久,既增医疗成本,又易引发医院获得性感染等并发症,婴儿期至童年期还可能反复呼吸道感染、喘息、咳嗽,频繁再入院,预后不佳^[14]。本研究中,给药后液体组BPD发生率、严重程度

2.4 PS及布地奈德用药期间的不良反应比较

给药后住院期间,两组的不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

3 讨论

NRDS是早产儿中常见的严重呼吸系统疾病,主要表现为呼吸困难、鼻翼扇动、面色发绀以及体温调节异常等^[9],多由于缺乏PS,导致肺泡进行性萎陷所引起^[10]。早产儿肺部发育不全、妊娠期糖尿病、宫内缺氧及剖宫产等因素可抑制肺泡内PS的合成与分泌,因此补充使用外源性PS是新生儿科治疗NRDS的常见手段之一^[11]。

为维持血氧水平,NRDS患儿可能需更高强度的呼吸支持,但这可能加重肺损伤并增加支气管肺发育不良(BPD)的风险,增加BPD的风险。研究表明^[12],联合使用布地奈德能增强PS治疗效果,可能通过缓解肺部损伤、促进PS扩散等机制实现。储振宇等^[13]研究发现,利用布地奈德联合PS经细管肺表面活性物质注入技术(LISA)注入治疗,对早产儿支气管肺发育不良效果较好,置管失败发生率更低,并发症更少。

本研究显示,给药后各时间点,两组的血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)和氧合指数(OI)均显著升高,且液体组高于雾化组,差异具有统计学意义。这表明气管内

均低于雾化组,表明气管内滴入PS与布地奈德混合剂可降低NRDS患儿BPD风险。NRDS早产儿肺发育不成熟,需外界干预,其肺活量低,雾化吸入有损耗,不如气管内滴注给药能为肺发育营造良好环境,作用更及时充分。研究还显示,给药后住院期间,两组动脉导管未闭、脑室周围白质软化症等多种并发症发生率无统计学差异,或因其他并发症受胎龄、出生体重等因素影响,两组这些因素均衡,难显给药方式差异。另一结果显示,两组不良反应情况也无显著差异,可能因药物成分、剂量一致且安全性高,不良反应取决于药物性质、机制与剂量,给药方式主要影响肺部药物分布和吸收效率。

综上所述,气管内滴入PS联合布地奈德混悬液混合剂能显著改善NRDS患儿的临床症状,提高血氧水平,有助于预防BPD发生及恶化。

(下转第1460页)

基线NSE、hs-CRP、IL-6及其变化值预测丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的价值

尹春梅 邵子杰* 刘石雷 徐会会 桑田田 万宁 张瑞发

【摘要】目的 分析基线神经元特异性烯醇化酶(NSE)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及其变化值预测丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的价值。**方法** 选取2021年1月至2024年1月宿州市中医医院脑病科150例急性脑梗死患者,按治疗方法分为观察组80例和对照组70例。对照组接受基础治疗,观察组在此基础上加用丁苯酞,两组均治疗14天。对比两组治疗前后NSE、hs-CRP、IL-6指标。将观察组患者随访3个月的预后分为良好组和不良组,通过单因素和多因素logistic回归分析影响丁苯酞辅助治疗预后的相关因素,利用ROC曲线分析NSE、hs-CRP、IL-6及指标变化量(Δ NSE、 Δ hs-CRP、 Δ IL-6)对预后的预测价值。**结果** 两组治疗后NSE、hs-CRP、IL-6水平均下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。单因素分析表明,NSE、hs-CRP、IL-6、 Δ NSE、 Δ hs-CRP、 Δ IL-6及高血压是预后不良危险因素($P<0.05$);多因素logistic回归显示,NSE、hs-CRP、IL-6、 Δ NSE、 Δ hs-CRP、 Δ IL-6为独立危险因素($P<0.05$)。ROC分析中,NSE、hs-CRP、IL-6、 Δ NSE、 Δ hs-CRP、 Δ IL-6及联合检测的AUC分别为0.754、0.833、0.746、0.736、0.904、0.733和0.965($P<0.05$)。**结论** 丁苯酞辅助治疗可改善急性脑梗死患者的NSE、hs-CRP、IL-6,且基线NSE、hs-CRP、IL-6及其变化值对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后具有较高的预测价值。

【关键词】 神经元特异性烯醇化酶;超敏C反应蛋白;白细胞介素-6;丁苯酞;急性脑梗死

The value of baseline NSE, hs-CRP, IL-6 and their changes in predicting the prognosis of patients with acute cerebral infarction treated with butylphthalide adjuvant therapy

YIN Chunmei, SHAO Zijie*, LIU Shilei, XU Huihui, SANG Tiantian, WAN Ning, ZHANG Ruifa

(Department of Encephalopathy, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine; Suzhou, Anhui, China, 234000)

【ABSTRACT】Objective To analyze the value of neuron-specific enolase (NSE), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and their changes in predicting the prognosis of patients with acute cerebral infarction treated with butylphthalide. **Methods** A total of 150 patients with acute cerebral infarction were selected from the Department of Encephalopathy at Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to January 2024. They were divided into an observation group (80 cases) and a control group (70 cases) based on the treatment methods. The control group received basic treatment, while the observation group received butylphthalide in addition to basic treatment. Both groups underwent a 14-day treatment regimen. The levels of NSE, hs-CRP, and IL-6 were compared between the two groups before and after treatment. After 3 months of follow-up, patients in the observation group were further categorized into a good group and a poor group. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify factors influencing the prognosis of butylphthalide adjuvant therapy. ROC curve analysis was used to assess the predictive value of NSE, hs-CRP, IL-6, and their changes (Δ NSE, Δ hs-CRP, Δ IL-6) for prognosis. **Results** After treatment, the levels of NSE, hs-CRP, and IL-6 in the two groups decreased, with those in the observation group being lower than those in the control group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that NSE, hs-CRP, IL-6, Δ NSE, Δ hs-CRP, Δ IL-6, and hypertension were risk factors for poor prognosis ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that NSE, hs-CRP, IL-6, Δ NSE, Δ hs-CRP, and Δ IL-6 were independent risk factors ($P<0.05$). ROC analysis demonstrated that the AUC of NSE, hs-CRP, IL-6, Δ NSE, Δ hs-CRP, Δ IL-6, and combined detection were 0.754, 0.833, 0.746, 0.736, 0.904, 0.733 and 0.965, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Butylphthalide ad-

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b044)

作者单位:安徽省宿州市中医医院脑病科,安徽,宿州234000

*通信作者:邵子杰, E-mail:450026037@qq.com

juvant therapy can improve levels of NSE, hs-CRP, and IL-6 in patients with acute cerebral infarction. The baseline levels of NSE, hs-CRP, IL-6, as well as their changes, have a high predictive value for the prognosis of patients with acute cerebral infarction.

[KEY WORDS] Neuron specificity enolization enzyme; High-sensitivity C-reactive protein; Interleukin-6; Butylphthalide; Acute progressive cerebral infarction

急性脑梗死在中老年群体中高发,病死率与致残率高,占脑梗死患者总数 30%,加重家庭和社会负担^[1]。丁苯酞可减轻脑水肿、抑制神经细胞凋亡,兼具抗血小板聚集与抗脑血栓形成作用^[2],临床用于治疗急性缺血性脑卒中疗效良好。但急性脑梗死病情易进展,患者治疗后存在复发或预后不良风险。因此,预测丁苯酞对急性脑梗死患者的预后效果意义重大。神经元特异性烯醇化酶(Neuronspecific enolase, NSE)参与糖酵解,主要分布于大脑神经组织和神经内分泌系统,是评估脑组织损伤的重要指标^[3]。此外,炎症是脑梗死发病的重要诱因。超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)参与动脉粥样硬化,其水平升高与卒中患者死亡、复发密切相关^[4]。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)具有神经毒性,在缺血时迅速上调,既能调节免疫反应,又影响神经元存活^[5]。因此本研究对 NSE、hs-CRP、IL-6 及其变化值对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的预测价值展开分析,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月宿州市中医医院脑病科 150 例急性脑梗死患者,按治疗方法分为观察组 80 例和对照组 70 例。纳入标准:①符合急性脑梗死的诊断标准^[6];②临床资料完整者;③均接受基础治疗;④对本次研究均知情同意者。排除标准:①中途退出随访者;②合并严重的心血管疾病者;③既往有颅内肿瘤等其他脑部器质性疾病者。本研究已通过宿州市中医医院伦理委员会通过。

1.2 治疗方法

对照组:采用基础治疗,包括根据病情实施抗血小板、抗凝、神经保护、降脂、血压控制治疗,同时加强营养补给,维持血糖稳定,纠正水电解质失衡。观察组:在对照组基础上,加用丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业,国药准字 H20100041, 100 mL 含丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g)静脉滴注,每次 25 mg(100 mL),每日 2 次,单次滴注 60~90 min,给药间隔不少于 6 h。两组疗程均为 14 天。

1.3 临床资料收集

收集所有患者的临床资料。包括性别、吸烟史、高血压、糖尿病、高血脂、年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)。

1.4 NSE、hs-CRP、IL-6 检测方法

抽取患者 4 mL 空腹静脉血,室温静置 30 min,以 2 500 r/min($R=8.5$ cm)离心 6 min,将分离后的样本保存于 -80°C 冰箱待检。采用酶联免疫吸附法测定患者入院当日(基线)及治疗后的 NSE、hs-CRP、IL-6 水平,计算 ΔNSE 、 $\Delta\text{hs-CRP}$ 、 $\Delta\text{IL-6}$ (Δ 值=基线值-治疗后值)。

1.5 随访

采用医院门诊方式,对所有患者进行 3 个月随访,截止至 2024 年 4 月。以改良 Rankin 量表评估预后,评分 ≤ 2 分为预后良好, >2 分为预后不良^[7]。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件处理数据。计量资料若符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内治疗前后对比采用配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析相关指标与丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的关系,并绘制 ROC 曲线,计算 AUC、敏感度和特异度,评估指标检测的预后预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 NSE、hs-CRP、IL-6 比较

两组治疗后的 NSE、hs-CRP、IL-6 均比治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 影响丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的单因素分析

80 例接受丁苯酞辅助治疗的急性脑梗死患者,3 个月随访显示 24 例预后不良。单因素分析表明,高血压、NSE、hs-CRP、IL-6 及其变化值与预后不良相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的多因素分析

多因素 logistic 回归分析结果显示, NSE、hs-CRP、IL-6、 ΔNSE 、 $\Delta\text{hs-CRP}$ 、 $\Delta\text{IL-6}$ 值以及高血压是丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后 NSE、hs-CRP、IL-6 比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	NSE($\mu\text{g/L}$)		t 值	P 值	hs-CRP(pg/L)		t 值	P 值	IL-6(ng/mL)		t 值	P 值
	观察组 ($n=80$)	对照组 ($n=70$)			观察组 ($n=80$)	对照组 ($n=70$)			观察组 ($n=80$)	对照组 ($n=70$)		
治疗前	18.75 \pm 1.67	18.65 \pm 1.72	0.361	0.719	23.96 \pm 2.98	23.71 \pm 2.85	0.523	0.602	65.82 \pm 7.76	66.26 \pm 8.13	0.339	0.735
治疗第 5 天	15.16 \pm 1.27 ^a	13.79 \pm 1.06 ^a	7.113	<0.001	19.75 \pm 3.16 ^a	21.57 \pm 5.27 ^a	2.601	0.010	58.72 \pm 5.71 ^a	62.37 \pm 6.06 ^a	3.796	0.000
治疗第 14 天	11.06 \pm 1.65 ^{ab}	12.09 \pm 1.32 ^{ab}	4.181	<0.001	15.09 \pm 3.03 ^{ab}	17.32 \pm 2.78 ^{ab}	4.673	<0.001	31.75 \pm 6.78 ^{ab}	46.98 \pm 7.19 ^{ab}	13.343	<0.001
治疗后 3 个月	9.79 \pm 1.85 ^{abc}	12.96 \pm 1.76 ^{abc}	10.709	<0.001	10.20 \pm 0.98 ^{abc}	15.80 \pm 3.85 ^{abc}	12.559	<0.001	29.84 \pm 5.23 ^{abc}	39.40 \pm 6.63 ^{abc}	9.860	<0.001

注:与本组患者治疗前比较,^a $P<0.05$;与本组患者治疗第 5 天比较,^b $P<0.05$;与本组患者治疗第 14 天比较,^c $P<0.05$ 。

表2 影响丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目	预后不良组 (n=24)	预后良好组 (n=56)	χ^2/t 值	P值
性别			0.623	0.430
男	15(62.50)	40(71.43)		
女	9(37.50)	16(28.57)		
吸烟史			0.069	0.792
有	7(29.17)	18(32.14)		
无	17(70.83)	38(67.86)		
合并高血压			4.786	0.029
有	12(50.00)	14(25.00)		
无	12(50.00)	42(75.00)		
合并糖尿病			1.270	0.260
有	8(33.33)	12(21.43)		
无	16(66.67)	44(78.57)		
合并高血脂			1.363	0.243
有	11(45.83)	18(32.14)		
无	13(54.17)	38(67.86)		
年龄(岁)	61.23±3.52	61.62±3.69	0.439	0.662
BMI(kg/m ²)	23.53±3.19	23.71±3.32	0.225	0.823
NSE(μg/L)	13.67±2.65	11.02±2.16	4.691	<0.001
hs-CRP(pg/L)	20.19±3.67	15.92±2.59	5.933	<0.001
IL-6(ng/mL)	58.26±8.87	51.13±6.62	3.973	<0.001
Δ NSE(μg/L)	15.72±3.16	13.18±2.57	3.776	<0.001
Δ hs-CRP(pg/L)	25.19±3.16	18.75±3.61	7.578	<0.001
Δ IL-6(ng/mL)	63.82±7.75	57.62±6.71	4.060	<0.001

表3 影响丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
NSE	连续变量	1.720	0.671	6.571	5.585	1.499~20.804	0.010
hs-CRP	连续变量	1.632	0.723	5.095	5.114	1.240~21.096	0.024
IL-6	连续变量	0.975	0.337	8.370	2.651	1.370~5.132	0.004
Δ NSE	连续变量	2.302	0.789	8.512	9.994	2.129~46.920	0.004
Δ hs-CRP	连续变量	1.637	0.702	5.438	5.140	1.298~20.347	0.020
Δ IL-6	连续变量	1.627	0.683	5.675	5.089	1.334~19.408	0.017
高血压	有=1, 无=0	1.236	0.317	15.203	3.442	1.849~6.407	<0.001

2.4 NSE、hs-CRP、IL-6 及其变化值对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的预测价值

ROC 结果显示, NSE、hs-CRP、IL-6、 Δ NSE、 Δ hs-CRP、 Δ IL-6 及联合检测对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的 AUC 分别为 0.754、0.833、0.746、0.736、0.904、0.733 和 0.965。见表 4、图 1。

表4 NSE、hs-CRP、IL-6 以及其变化值对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的预测价值

项目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
NSE	12.00	0.754	0.631~0.877	0.708	0.625	0.000
hs-CRP	17.27	0.833	0.722~0.945	0.833	0.750	0.000
IL-6	53.32	0.746	0.628~0.864	0.708	0.625	0.001
Δ NSE	14.16	0.736	0.607~0.865	0.708	0.696	0.001
Δ hs-CRP	22.85	0.904	0.837~0.971	0.833	0.875	0.000
Δ IL-6	61.56	0.733	0.610~0.856	0.750	0.696	0.001
联合检测		0.965	0.931~0.999	0.917	0.839	0.000

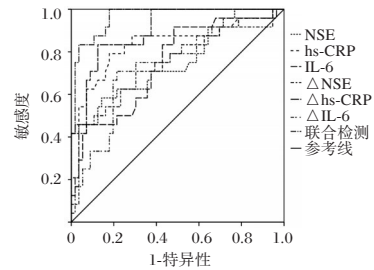


图1 ROC 曲线图

3 讨论

在我国, 脑梗死是高发急性脑血管病, 因大脑动脉闭塞引发, 初期未及时治疗易致病情恶化。丁苯酞作为神经保护类苯酞衍生物, 能通过拮抗氧化损伤、调节血小板信号通路治疗脑梗死^[8]。

本次研究多因素 logistic 回归分析结果显示, NSE、hs-CRP、IL-6、 Δ NSE、 Δ hs-CRP、 Δ IL-6 值和高血压是丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后不良的独立危险因素, 提示高血压、NSE、hs-CRP、IL-6 及其变化值与丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后不良密切相关。NSE 是一种神经元特异性标志酶, 主要表达于神经细胞和神经内分泌细胞内^[9]。NSE 在神经元代谢过程中发挥着关键作用, 特别是参与脑组织的三羧酸循环, 当检测到血清中 NSE 的表达水平升高时, 往往意味着脑组织内 NSE 的代谢活动有所降低, 脑组织出现损伤, 进而导致患者预后不良^[10]。hs-CRP 可通过调节一氧化氮、内皮素-1 和白细胞介素-6 等因子促进血栓形成, 进而使动脉粥样硬化斑块不稳定^[11]。同时, hs-CRP 还可直接作用于血管内皮细胞, 通过诱导多种黏附分子分泌而促进单核细胞和中性粒细胞等白细胞与内皮细胞的黏附, 进而促使动脉粥样硬化斑块的形成, 从而增加脑梗死不良预后风险^[12]。此外, hs-CRP 水平升高不仅可促进血浆 von Willebrand 因子分泌, 而且还刺激基质金属蛋白-2 和基质金属蛋白-9 的表达, 进而促进动脉粥样硬化斑块的破裂, 增加脑梗死不良临床结局的风险^[13-14]。

IL-6 是一种常见的炎症细胞因子, 当机体发生急性炎症和组织损伤时其表达水平迅速升高。高表达的 IL-6 能够促使血管内皮细胞表达粘附分子, 进而加强白细胞与内皮细胞之间的粘附力, 促进白细胞的浸润并加剧脑水肿现象, 最终导致脑组织损伤的恶化, 从而导致丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后不良^[15]。高血压可导致血管壁承受压力大, 使血管内皮细胞受损, 进而引起炎症反应, 促进动脉粥样硬化的发展, 增加脑梗死预后不良的风险。此外, 急性脑梗死是一个动态发展的病理过程, 患者在治疗期间病情会不断发生变化, 通过监测 NSE、hs-CRP、IL-6 等生物标志物的变化值, 可以实时了解患者体内的炎症反应、神经元损伤程度以及脑组织代谢状态的变化。从而更准确地评估患者在接受药物治疗后的病情情况以及患者在使用丁苯酞辅助治疗后机体炎症和脑组织代谢情况, 以达到早期评估并预防丁苯酞辅助治疗急性脑梗死后预后不良风险, 进而进一步改善不良预后。本研究 ROC 结果显示, NSE、hs-CRP、IL-6、 Δ NSE、 Δ hs-CRP、

[△]IL-6及联合检测对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后的AUC分别为0.754、0.833、0.746、0.736、0.904、0.733和0.965,提示基线NSE、hs-CRP、IL-6及其变化值对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后具有较高的预测价值。

综上所述,丁苯酞辅助治疗可改善急性脑梗死患者的NSE、hs-CRP、IL-6,且基线NSE、hs-CRP、IL-6及其变化值对丁苯酞辅助治疗急性脑梗死患者预后具有较高的预测价值。

参考文献

- [1] 赵玉婷,崔杨慧,陈秋香,等. 海安市急性脑梗死患者继发认知功能障碍情况及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2024, 50(8):732-735.
- [2] 叶佳媚,林青,彭飞飞. 丁苯酞注射液联合双重抗血小板对急性进展性脑梗死的疗效及其机制探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9):60-66.
- [3] Lan TY, Cui DY, Liu TT, et al. Correlation of serum ferritin levels with neurological function-related indices and cognitive dysfunction in patients with cerebral hemorrhage[J]. Clin Neuropathol, 2021, 40(6):333-40.
- [4] Li J, Xu LN, Li M, et al. Correlations between serum BDNF, IL-18 and hs-CRP levels in patients with acute cerebral infarction and vascular cognitive impairment [J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2024, 56(4):708-714.
- [5] Băcilă CI, Vlădoiu MG, Văleanu M, et al. The Role of IL-6 and TNF-Alpha Biomarkers in Predicting Disability Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. Life (Basel), 2025, 15(1):47.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [7] 张成十,王东霞,姜紫誉,等. 老年急性脑梗死患者脂蛋白- α 、CHIT1、HMGB1、TLR4水平变化及意义[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(3):536-539.
- [8] 孙海燕,王云成,田晶. 阿替普酶联合丁苯酞治疗急性脑梗死疗效及对C反应蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(22):5435-5438.
- [9] 岳亚杰,颜秀侠,韩若东,等. 珍宝丸对急性缺血性脑卒中大鼠巨噬细胞极化、神经保护及NSE/S100B蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(20):5036-5041.
- [10] 刘洋,王妍,滕玉欢,等. 血清NSE、Hcy及GAP-43水平与老年缺血性脑卒中的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20):4885-4887.
- [11] Luwen H, Lei X, Qing-Rong O, et al. Association between hs-CRP/HDL-C ratio and three-month unfavorable outcomes in patients with acute ischemic stroke: a second analysis based on a prospective cohort study [J]. BMC Neurol, 2024, 24(1):418.
- [12] 张潜,岳培东,郭志强. 老年脑梗死患者颈动脉斑块积分、hs-CRP水平与脑梗死相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(16):3904-3906.
- [13] 孙原,崔凡凡,李冬梅,等. 急性脑梗死患者ox-LDL、hs-CRP、Hcy、FIB表达水平及其与颈动脉狭窄的关系[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2):250-254.
- [14] Liu F, Yang P, Wang Y, et al. HS-CRP Modifies the Prognostic Value of Platelet Count for Clinical Outcomes After Ischemic Stroke [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(14):e030007.
- [15] 张翠云,么蕊,刘雅男. IL-6、CRP、Hcy、ACA与急性脑梗死患者预后的分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(8):1520-1523+1528.

(上接第1456页)

参考文献

- [1] 茹喜芳,冯琪. 新生儿呼吸窘迫综合征的防治——欧洲共识指南 2022 版 [J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(3):191-192.
- [2] 杨勇晖,贺晓日,张雪菲,等. 极早早产儿支气管肺发育不良的临床特征 [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(10):1592-1601.
- [3] 冯晓霞,宋红,周川,等. 微创肺表面活性物质治疗及无创高频辅助通气在极低及超低出生体质量儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(18):1388-1393.
- [4] Xu H, Xu P. Efficacy analysis of different pulmonary surfactants in premature infants with respiratory distress syndrome [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2021, 33(2):174-179.
- [5] 张慧,马源培,武慧,等. 肺表面活性物质联合布地奈德治疗早产儿呼吸窘迫综合征改善短期呼吸系统合并症的疗效 [J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(2):127-130+142.
- [6] 李花,钱向明,李怡. 肺泡表面活性物质联合布地奈德治疗新生儿重症呼吸衰竭 [J]. 重庆医学, 2020, 49(24):4176-4179.
- [7] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学(第8版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:1717.
- [8] 王颖. 支气管肺发育不良(新生儿慢性肺疾病)的诊断与治疗 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(17):1859-1860.
- [9] 张琳,张振平,朱永胜. 改良版肺超声评分法对比胸片定量评估新生儿呼吸窘迫综合征严重程度 [J]. 放射学实践, 2023, 38(5):636-640.
- [10] 陆国琴,黄华飞,张慧杰,等. 不同方法治疗早产儿呼吸窘迫综合征的安全性和有效性比较 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(13):2370-2374.
- [11] 陈丽,陈信,张阵,等. 振动筛网雾化吸入肺表面活性物质和布地奈德治疗早产儿呼吸窘迫综合征临床观察 [J]. 山东医药, 2023, 63(18):77-80.
- [12] 赵枫,文俊,穆丹,等. 布地奈德不同给药方式联合肺表面活性物质治疗呼吸窘迫综合征临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1):66-68.
- [13] 储振宇,朱良梅,胡方启. 布地奈德联合PS经LISA法注入治疗早产儿支气管肺发育不良的临床疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(19):2084-2088.
- [14] 戴雪凤,朱昂昂,谢婷婷,等. 不同角度注入肺表面活性物质对早产儿支气管肺发育不良和颅内出血的影响:一项前瞻性随机对照研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(4):337-342.

CHF致心源性猝死患者QRS波群时限特点、外周血SIRT1、BNP变化及危险因素分析

高金伟¹ 王庆¹ 张新菊¹ 叶张章¹ 辛浩^{2*}

[摘要] 目的 分析慢性心力衰竭(CHF)致心源性猝死患者QRS波群时限特点、外周血沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)、脑钠肽(BNP)变化及心源性猝死危险因素。方法 以2022年1月至2024年1月琼海市人民医院137例CHF患者作为研究对象,按是否致心源性猝死分为猝死组42例及非猝死组95例,选择同期健康体检者115名为对照组,比较猝死组、非猝死组及对照组的QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平比较,采用ROC曲线分析波群时限、外周血SIRT1、BNP及联合检测对CHF患者心源性猝死的预测价值;采用单因素及多元logistic回归分析CHF致心源性猝死的危险因素。结果 QRS波群时限及BNP水平:猝死组>非猝死组>对照组;SIRT1水平:猝死组<非猝死组<对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合检测预测CHF患者心源性猝死的曲线下面积(AUC)值大于QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平单独检测($P<0.05$)。吸烟史、合并心律失常、合并肺栓塞、最大左心室壁厚度 >30 mm、多基因突变、NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级、QRS波群时限 ≥ 119.83 ms、BNP ≥ 297.56 pg/mL为CHF患者心源性猝死的危险因素,SIRT1 ≥ 851.09 pg/mL为保护因素($P<0.05$)。结论 CHF患者QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP是CHF患者出现心源性猝死的影响因素,各指标联合检测对心源性猝死具有预测价值。

[关键词] 慢性心力衰竭;心源性猝死;QRS波群时限;沉默信息调节因子2相关酶1;脑钠肽

Analysis of QRS complex duration characteristics, peripheral blood SIRT1 and BNP changes and risk factors in patients with CHF-induced sudden cardiac death

GAO Jinwei¹, WANG Qing¹, ZHANG Xinju¹, YE Zhangzhang¹, Xin Hao^{2*}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan, China, 571000;
2. Department of Cardiology, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang, Shaanxi, China, 712000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the characteristics of QRS complex duration, changes of peripheral blood silent information regulator factor 2 related enzyme 1 (SIRT1) and brain natriuretic peptide (BNP) and risk factors of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure (CHF)-induced sudden cardiac death. **Methods** 137 patients with CHF at Qionghai People's Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the study subjects and were classified into a sudden death group (42 cases) and a non-sudden death group (95 cases) based on whether sudden cardiac death was caused. 115 healthy subjects with check-ups during the same period were enrolled as the control group. The duration of the QRS complex and levels of peripheral blood SIRT1 and BNP were compared among the sudden death group, non-sudden death group and control group. The predictive value of QRS complex duration, peripheral blood SIRT1, BNP, and combined detection on sudden cardiac death in patients with CHF was analyzed by ROC curve, and the risk factors of CHF-induced sudden cardiac death were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses. **Results** The duration of the QRS complex and BNP levels were found to be the highest in the sudden death group, followed by the non-sudden death group, and then the control group. In contrast, the SIRT1 level was lowest in the sudden death group, followed by the non-sudden death group, and then the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection in predicting sudden cardiac death in patients with CHF was greater than that of QRS complex duration and peripheral blood SIRT1 or BNP

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

作者单位:1. 琼海市人民医院心血管内科,海南,琼海 571000

2. 延安大学咸阳医院心血管内科 陕西,咸阳 712000

*通信作者:辛浩, E-mail: 18717268255@163.com

alone ($P<0.05$). Smoking history, arrhythmia, pulmonary embolism, maximum ventricular wall thickness >30 mm, multi-gene mutation, NYHA grade III~IV, QRS complex duration ≥ 119.83 ms and BNP ≥ 297.56 pg/mL were risk factors for sudden cardiac death in patients with CHF, and SIRT1 ≥ 851.09 pg/mL was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion** The duration of the QRS complex, as well as peripheral blood levels of SIRT1 and BNP in patients with CHF, are influencing factors for sudden cardiac death. The combined detection of all these indicators has predictive value for sudden cardiac death in patients with CHF.

[KEY WORDS] Chronic heart failure; Sudden cardiac death; QRS complex duration; Silent information regulator factor 2 related enzyme 1; Brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病的终末状态,患者主要存在呼吸困难及乏力症状。既往报道指出^[1],血浆中BNP源自心室,在心肌出现损伤或心肌缺血时可大量分泌,导致外周血脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)水平升高。沉默信息调节因子2相关酶1(Silent information regulator factor 2 related enzyme 1, SIRT1)为Sirtuins家族重要成员,与心血管疾病等多种衰老相关疾病存在密切关联。既往研究发现^[2],SIRT1可抑制心肌细胞凋亡,发挥保护心功能的作用。临床资料显示^[3],CHF合并心源性猝死与心功能异常有关。相比非心源性猝死者,心源性猝死者心脏纤维化程度更加严重,其电信号的心室传导延迟更为明显,此类患者存在QRS波群时限延长现象^[4]。本研究旨在QRS波群时限联合外周血SIRT1、BNP水平对CHF患者心源性猝死的预测价值,以期对CHF早期预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以2022年1月至2024年1月琼海市人民医院137例CHF患者作为研究对象,按心源性猝死发生情况^[5]分为猝死组42例及非猝死组95例,以同期健康体检者115名为对照组。本研究经院医学伦理委员会审核批准通过,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 纳入标准

CHF组:①CHF组患者均符合CHF诊断标准^[5];②临床资料完整者;③入院时已接受QRS波群时限检查及外周血SIRT1、BNP水平检测;④CHF组中已接受至少6个月跟踪随访者。对照组:①临床资料完整者;②体检时已接受相关检查。

1.3 排除标准

两组排除标准:①入组前已接受心脏手术治疗者;②随访期间非心源性猝死患者;③合并急性脑梗死患者;④合并恶性肿瘤患者;⑤合并急性心力衰竭患者。

1.4 方法

1.4.1 临床资料收集

所有患者的临床资料均由本研究小组成员通过查阅本科室患者登记系统获得,主要包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、是否合并心律失常、肺栓塞及原发心脏疾病、晕厥史、心源性猝死家族史、最大心室壁厚度、基因突变、有无高强度竞技运动、NYHA分级等。

1.4.2 外周血SIRT1、BNP水平检测

受试者入院时采集外周血标本4 mL(分为两管)于肝素抗凝管内,取一管外周血标本,应用PATHFAST化学发光免疫分析仪检测患者外周血BNP水平;取另一管外周血标本进行离心处理,离心机半径10 cm,时间5 min,转速3 000 r/min,分离血清,采用ELISA法检测血清SIRT1水平,试剂盒均购自罗氏公司。

1.4.3 QRS波群时限检测

于患者入院24 h内应用光电1350P型12导联自动分析心电图仪检测QRS波群时限,测量至少6个导联,以5次测量平均值为QT间期,QRS波群时限为最长及最短QT间期差值。

1.5 观察指标

①比较CHF患者及对照组的QRS波群时限、外周血SIRT1、BNP水平。②分析各指标联合检测对CHF患者心源性猝死的预测价值,并分析影响患者出现心源性猝死的危险因素。

1.6 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件分析数据。计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;计量资料经正态检验后用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用独立样本 t 检验;采用logistic回归对预测价值进行分析;应用medcalc软件绘给受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估预测价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 猝死组、非猝死组及对照组的QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平比较

QRS波群时限及BNP水平:猝死组 $>$ 非猝死组 $>$ 对照组;SIRT1水平:猝死组 $<$ 非猝死组 $<$ 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 猝死组、非猝死组及对照组的QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	QRS波群时限(ms)	SIRT1(pg/mL)	BNP(pg/mL)
猝死组	42	131.21 \pm 22.35	571.38 \pm 98.64	382.52 \pm 60.58
非猝死组	95	114.58 \pm 20.09 ^{ab}	1135.26 \pm 217.19 ^{ab}	112.79 \pm 21.13 ^{ab}
对照组	115	95.63 \pm 13.14 ^a	2176.08 \pm 278.62 ^a	23.15 \pm 6.37 ^a
<i>F</i> 值		70.470	922.20	2512.000
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与猝死组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平对CHF患者心源性猝死的预测价值分析

联合检测预测CHF患者心源性猝死的AUC值大于QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平单独检测($P < 0.05$)。见表2、图1。

表2 QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP水平对CHF患者心源性猝死的预测价值分析

指标	截点值	AUC	SE值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
QRS波群时限	119.83ms	0.757 ^a	0.046	0.677~0.826	83.33	61.05
SIRT1	851.09 pg/mL	0.800 ^a	0.038	0.723~0.863	88.10	62.11
BNP	297.56 pg/mL	0.827 ^a	0.045	0.753~0.886	71.43	90.53
联合		0.908	0.029	0.846~0.950	95.24	58.95

注:与联合比较,^a $P < 0.05$ 。

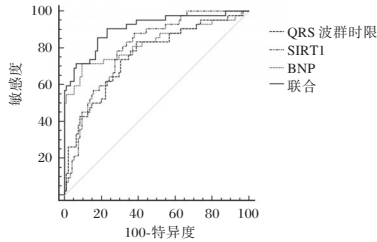


图1 QRS波群时限联合外周血SIRT1、BNP水平预测CHF患者心源性猝死的ROC曲线分析

2.3 影响CHF患者心源性猝死的单因素分析

猝死组有吸烟史、饮酒史、合并心律失常、合并肺栓塞、晕厥史、心源性猝死家族史、最大心室壁厚度 >30 mm、多基因突变、有高强度竞技运动、NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级、QRS波群时限 ≥ 119.83 ms、BNP ≥ 297.56 pg/mL比例高于非猝死组,SIRT1 ≥ 851.09 pg/mL比例低于非猝死组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 影响CHF患者心源性猝死的多因素分析

吸烟史、合并心律失常、合并肺栓塞、最大左心室壁厚度 >30 mm、多基因突变、NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级、QRS波群时限 ≥ 119.83 ms、BNP ≥ 297.56 pg/mL为CHF患者心源性猝死的危险因素,SIRT1 ≥ 851.09 pg/mL为保护因素($P < 0.05$)。见表4。

表3 影响CHF患者心源性猝死的单因素分析 [n(%)]

因素	猝死组 (n=42)	非猝死组 (n=95)	χ^2 值	P值
性别				
男	27(64.29)	56(58.95)	0.348	0.555
女	15(35.71)	39(41.05)		
年龄				
≥ 60 岁	24(57.14)	51(53.68)	0.141	0.708
< 60 岁	18(42.86)	44(46.32)		
吸烟史	19(45.24)	21(22.11)	7.539	0.006
饮酒史	17(40.48)	22(23.16)	4.290	0.038
合并心律失常	24(57.14)	22(23.16)	15.082	< 0.001
合并肺栓塞	25(59.52)	20(21.05)	19.542	< 0.001
原发疾病				
冠心病	24(57.14)	52(54.74)	0.076	0.995
风湿性心脏病	9(21.43)	21(22.11)		
心肌病	7(16.67)	17(17.89)		
其他	2(4.76)	5(5.26)		
合并基础疾病				
高血压	15(35.71)	20(21.05)	3.291	0.070
高血脂症	13(30.95)	18(18.95)	2.397	0.122
糖尿病	14(33.33)	17(17.89)	3.965	0.046
晕厥史	28(66.67)	24(25.26)	21.201	< 0.001
心源性猝死家族史	18(42.86)	10(10.53)	18.722	< 0.001
最大左心室壁厚度				
> 30 mm	34(80.95)	29(30.53)	29.815	< 0.001
≤ 30 mm	8(19.05)	66(69.47)		
基因突变情况				
单一基因突变	20(47.62)	78(82.11)	17.010	< 0.001
多基因突变	22(52.38)	17(17.89)		
有无高强度竞技运动				
有	26(61.90)	11(11.58)	37.417	< 0.001
无	16(38.10)	84(88.42)		
NYHA分级				
I~II级	9(21.43)	59(62.11)	19.276	< 0.001
III~IV级	33(78.57)	36(37.89)		
QRS波群时限				
≥ 119.83 ms	35(83.33)	37(38.95)	23.011	< 0.001
< 119.83 ms	7(16.67)	58(61.05)		
SIRT1				
≥ 851.09 pg/mL	5(11.90)	59(62.11)	29.485	< 0.001
< 851.09 pg/mL	37(88.10)	36(37.89)		
BNP				
≥ 297.56 pg/mL	30(71.43)	9(9.47)	54.898	< 0.001
< 297.56 pg/mL	12(28.57)	86(90.53)		

表4 影响CHF患者心源性猝死的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
吸烟史	无为0,有为1	0.515	0.247	4.347	1.674	1.031~2.716	0.038
饮酒史	无为0,有为1	0.309	0.182	2.883	1.362	0.953~1.946	0.090
合并心律失常	无为0,有为1	0.738	0.306	5.817	2.092	1.148~3.810	0.016
合并肺栓塞	无为0,有为1	0.591	0.231	6.546	1.806	1.148~2.840	0.011
晕厥史	无为0,有为1	0.469	0.273	2.951	1.598	0.936~2.729	0.087
心源性猝死家族史	无为0,有为1	0.614	0.381	2.597	1.848	0.876~3.899	0.108
最大左心室壁厚度	≤ 30 mm为0, > 30 mm为1	0.747	0.338	4.884	2.111	1.088~4.094	0.028
基因突变情况	单一基因突变为0,多基因突变为1	0.543	0.209	6.750	1.721	1.143~2.593	0.010
有无高强度竞技运动	无为0,有为1	0.561	0.354	2.511	1.752	0.876~3.507	0.114
NYHA分级	I~II级为0,III~IV级为1	0.786	0.317	6.148	2.195	1.179~4.085	0.014
QRS波群时限	< 119.83 ms为0, ≥ 119.83 ms为1	0.892	0.285	9.796	2.440	1.396~4.266	0.002
SIRT1	< 851.09 pg/mL为0, ≥ 851.09 pg/mL为1	-0.713	0.264	7.294	0.490	0.292~0.822	0.007
BNP	< 297.56 pg/mL为0, ≥ 297.56 pg/mL为1	0.974	0.427	5.203	2.649	1.147~6.116	0.023

3 讨论

CHF是因各种原因引起心肌损伤及心肌结构、功能改变,导致心室泵血或充盈功能低下的心脏疾病,患者存在呼吸困难、乏力及体液潴留等临床表现^[6]。既往研究发现^[7],CHF患者外周血BNP水平异常升高。QRS波群时限是评估心脏电生理状态和诊断心脏疾病的重要指标,心功能下降可导致心脏电生理改变,从而延长QRS波群时限。SIRT1是第三类组蛋白去乙酰化酶家族成员,可上调线粒体超氧化物歧化酶表达,并能减少心肌细胞凋亡^[8]。本研究发现,CHF患者存在QRS波群时限延长、SIRT1水平降低及BNP水平升高现象。分析其原因在于,CHF患者因高血压或动脉狭窄,导致心脏负荷增大,心室结构发生代偿性重构,延长触发心肌收缩时限;CHF导致心肌受损,影响患者心肌组织中SIRT1的表达及活性,因此SIRT1水平降低;CHF患者由于心脏容量负荷或压力负荷增加,心肌受到牵引或室壁压力增大,使得循环血液中BNP水平升高。

临床资料显示^[9],分析影响心源性猝死发生的危险因素,并给予合理干预,可降低该疾病发生危险性。研究显示^[10],吸烟与CHF患者合并心源性猝死有关。本研究结果与上述研究相符,这主要与烟草中尼古丁会刺激血管收缩,引发冠脉痉挛,增加心肌耗氧有关。本研究发现,QRS波群时限及外周血BNP、SIRT1水平变化等与CHF患者心源性猝死有关。其原因在于,相比非心源性猝死,心源性猝死者心脏纤维化更为严重,电信号的心室传导延迟也更加明显,可造成左心室舒张肌收缩功能异常、局部心肌纤维排列紊乱及心肌细胞肥大等不良后果^[11]。而最大心室壁厚度>30mm的患者心肌肥厚,导致心室流出道狭窄,可对冠状动脉产生挤压作用,引起心肌缺血及心肌纤维化,影响心肌传导系统。同时,多基因突变的患者也易出现心源性猝死。MTHFR C677T基因TT型患者体内叶酸代谢途径受阻,可引起高同型半胱氨酸血症;SCN5A的移码突变C280S*fs61可导致钠通道的功能丧失^[12-13]。多种基因突变共同作用于CHF患者,可进一步加重患者心功能异常,增加心源性猝死危险性。而SIRT1水平越高,对心肌细胞的保护能力越强,患者发生心源性猝死的危险性越低^[14-15]。本研究还发现,联合检测对患者出现心源性猝死具有早期预测价值。

综上所述,CHF患者QRS波群时限及外周血SIRT1、BNP是CHF患者出现心源性猝死的影响因素,且各指标联合检测对心源性猝死具有预测价值。

参考文献

[1] 王冰,彭莉,刘伟.血清CysC、B型脑钠肽与慢性心力衰竭

的相关性研究[J].检验医学与临床,2021,18(21):3109-3111.

- [2] 应晨,胡家安,徐志红.血清pro-BNP、Gal-3、Hcy预测老年高血压患者射血分数保留性心力衰竭发病的价值及与心功能分级的关系[J].转化医学杂志,2024,13(1):42-47.
- [3] 卜素,许艳玲,陈韦,等.sST2、Lp-PLA2、BNP与慢性心力衰竭患者心功能及预后的关系研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(1):51-55.
- [4] 屈朝法,王高峰,吴翰林.心力衰竭患者血清Pro-BNP心电图QRS波时限与心脏超声参数的关系研究[J].河北医学,2024,30(11):1873-1877.
- [5] 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.慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(10):936-947.
- [6] 张静,赵仿,蒋健,等.老年慢性心力衰竭合并多器官功能衰竭患者死亡危险因素分析[J].保健医学研究与实践,2023,20(9):37-40.
- [7] 吴文佳,陆宁.rhBNP治疗急性心力衰竭的临床安全性和有效性及影响疗效的因素分析[J].转化医学杂志,2022,11(1):31-35.
- [8] 曹金龙,马鸿兰,蔡天志.血清沉默信息调节因子2相关酶载脂蛋白A1脑钠肽水平预测缺血性心肌病伴心力衰竭患者预后的价值[J].山西医药杂志,2023,52(12):926-930.
- [9] 张娟,李宁,张文超.基于心功能及IGFBP7、sST2、CGRP、ET分析沙库巴曲缬沙坦在治疗冠心病合并慢性心力衰竭中的应用效果[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):472-475.
- [10] 饶培玲,郑裴裴.血清FGF21和SIRT3水平对慢性心力衰竭患者病情及预后评估的价值[J].临床与病理杂志,2024,44(5):681-688.
- [11] 贾亚婧,李爽,李翔华.老年慢性心力衰竭患者左室应变参数、QRS波时限变化及其与MACE发生的关系[J].检验医学与临床,2024,21(17):2584-2587.
- [12] 谭秋波,李恒,郭宁,等.慢性心力衰竭患者MTHFR C677T基因多态性与血浆N末端B型利钠肽前体、超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸及心功能的相关性研究[J].湖南中医药大学学报,2016,36(A01):50-51.
- [13] Zhou X, Ren L, Huang J, et al. Novel SCN5A frame-shift mutation underlying in patient with idiopathic ventricular fibrillation manifested with J wave in inferior lead and prolonged S-wave in precordial lead[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(6): 287-287.
- [14] 任晓敏,于万德,胡作英,等.心电图QRS波时限、左室射血分数与老年心力衰竭患者心功能的关系及对心功能恶化的预测价值研究[J].现代生物医学进展,2024,24(6):1095-1099.
- [15] 夏海亭,路长鸿,杨侃,等.血清SIRT1水平与射血分数保留的心力衰竭患者炎症因子、氧化应激的相关性分析及对预后的影响研究[J].现代生物医学进展,2023,23(2):356-360+383.

胸腔镜剑突下纵隔肿物切除和胸腔镜侧胸切除对 NEUT、HSP90 α 的影响

李文彬* 杨兵 王鑫洋

[摘要] **目的** 探讨胸腔镜剑突下纵隔肿物切除和胸腔镜侧胸切除对中性粒细胞百分比 (NEUT%)、热休克蛋白 90 (Hsp90 α) 的影响。**方法** 回顾选取阜阳市人民医院 2020 年 3 月至 2024 年 10 月行胸腔镜辅助纵隔肿物切除术的患者共 153 例,按照纳排标准剔除病例 17 例,最终纳入病例 136 例,按照不同入路方法分为 A 组(采用剑突下入路切除)62 例和 B 组(采用侧胸入路切除)74 例。比较两组手术情况及术后不同时间疼痛程度[视觉模拟评分(VAS)评分];比较术前、术后 1 d 应激指标[神经肽 Y(NPY)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、血管紧张素 II (Ang II)]、NEUT%、Hsp90 α 及术后并发症差异。**结果** 两组手术时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与 B 组比较,A 组术后 4 h、24 h、48 h 的 VAS 评分及术中失血量、术后引流流量更低,住院时间更短,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 1 d,A 组 NPY、ACTH、Ang II 及 NEUT%、Hsp90 α 水平均低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$);A 组并发症发生率均低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 和胸腔镜侧胸切除比较,胸腔镜剑突下纵隔肿物切除术能够明显减少手术创伤,降低 NEUT%、Hsp90 α 水平,术后疼痛、应激更轻,有利于术后恢复。

[关键词] 纵隔肿物;胸腔镜;剑突下切除;侧胸切除;中性粒细胞百分比;热休克蛋白 90

Effects of thoracoscopic subxiphoid mediastinal tumor resection and thoracoscopic lateral thoracotomy on NEUT and HSP90 α

LI Wenbin*, YANG Bing, WANG Xinyang

(Department of Thoracic Surgery, Fuyang City People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of thoracoscopic subxiphoid mediastinal tumor resection and thoracoscopic lateral thoracic resection on neutrophil percentage (NEUT %) and heat shock protein 90 (Hsp90 α). **Methods** A total of 153 patients who underwent thoracoscopic-assisted mediastinal tumor resection at Fuyang People's Hospital from March 2020 to October 2024 were retrospectively selected. According to the inclusion and exclusion criteria, 17 cases were excluded, leaving 136 cases included in the study. These cases were then divided into two groups: group A, consisting of 62 cases resected by the subxiphoid approach, and group B, consisting of 74 cases resected by the lateral thoracic approach. The operation conditions and pain levels (measured by the visual analogue scale (VAS) score) at different times after the operation were compared between the two groups. Stress indicators (neuropeptide Y (NPY), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), angiotensin II (Ang II), NEUT%, Hsp90 α), and postoperative complications were also compared before and one day after the operation. **Results** There was no significant difference in operation time between the two groups ($P>0.05$). Compared to group B, group A had lower VAS scores at 4 h, 24 h, and 48 h after the operation, as well as lower intraoperative blood loss, postoperative drainage volume and hospitalization time. These differences were statistically significant ($P<0.05$). One day after the operation, levels of NPY, ACTH, Ang II, NEUT %, and Hsp90 α in group A were lower than those in group B. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of complications in group A was also lower than in group B, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Compared to thoracoscopic lateral thoracotomy, thoracoscopic subxiphoid mediastinal tumor resection can significantly reduce surgical trauma. It also decreases NEUT % and Hsp90 α levels, resulting in lighter postoperative pain and stress. This is beneficial for postoperative recovery.

[KEY WORDS] Mediastinal mass; Thoracoscope; Subxiphoid resection; Lateral chest resection; Percentage of neutrophils; Heat shock protein 90

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b070)

作者单位:阜阳市人民医院胸外科,安徽,阜阳 236000

*通信作者:李文彬, E-mail:zyf13955889906@163.com

纵膈是左右纵膈胸膜及其间组织及器官的统称,胸腔镜侧胸入路是治疗纵膈肿物的常用方法,但由于其手术视野存在局限,易损伤对侧膈神经及无名静脉,术后疼痛、应激明显^[1-2]。经剑突下入路可以更好显露术中纵膈两侧术野,同时避免误伤肋间神经,术后疼痛较轻^[3]。热休克蛋白90(heat shock protein, Hsp90 α)是一种分子伴侣蛋白,具有参与稳态调控的功能,高水平 Hsp90 α 可提示肿瘤的侵袭和转移^[4]。中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, NEUT%)是一项常用的炎症、感染辅助诊断指标,反映了血液中中性粒细胞数量占全部白细胞总数的比例^[5]。目通过测量以上指标,可客观反映患者治疗安全性、有效性和预后情况,故本研究探讨胸腔镜剑突下纵膈肿物切除和胸腔镜侧胸切除对 NEUT、HSP 90 α 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾选取阜阳市人民医院2020年3月至2024年10月行胸腔镜辅助纵膈肿物切除术的患者153例。按照纳排标准剔除病例17例,最终纳入病例136例,按照不同入路方法分为A组62例和B组74例。A组年龄平均(48.85 \pm 14.31)岁,男30例,女32例,纵膈肿物类型:胸腺囊肿11例,胸腺瘤12例,神经源性肿瘤8例,支气管囊肿6例,其他8例,未定性17例;肿物直径平均(3.114 \pm 0.40)cm。B组年龄平均(49.46 \pm 13.36)岁,男32例,女42例,肿物类型:胸腺囊肿11例,胸腺瘤13例,神经源性肿瘤10例,支气管囊肿12例,其他8例,未定性20例;肿物直径平均(3.35 \pm 0.53)cm。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经阜阳市人民医院伦理委员会批准同意。

纳入标准:①病变位于纵膈,且有手术指征;②资料完整;③患者依从性良好,均签署知情同意。排除标准:①明显局部外侵;②肿瘤直径 >5 cm;③既往有胸膜炎病史或纵膈手术史;④严重心肝肾功能不全者。

1.2 方法

A组:采用经剑突下入路,全身麻醉下,仰卧截石位,肋弓下垫高。剑突下作长约2cm纵形切口作为观察孔,手指向剑突后方游离,钝性分离肌层至胸骨后间隙,建立胸骨后隧道进入前纵膈,双侧胸骨旁线与肋缘下交界处分别作长约0.5cm操作孔,剑突下切口置入戳卡至腔隙内,并给予8mmHg(1mmHg=0.133kPa)人工气胸,分离胸骨后间隙,突破双侧胸膜,探查肿物形态及与附近脏器的关系,游离心包前间隙脂肪及胸腺组织至无名静脉弓下方,离断肿物血管,切除肿物。术后止血,膨肺后于剑突下切口放置胸腔引流管,缝合切口。

B组:采用侧胸入路,患者全身麻醉后,保持45°斜卧位,予以患者单肺通气。在患者腋窝后线第4肋间作长取3~4cm操作孔,置入胸腔镜操作,钝性分离肌层至胸腔,切开患者肿物外层的纵膈胸膜,向上锐性分离至主动脉弓水平,游离至对侧胸膜,配合吸引器,充分游离胸腺组织及邻近纵膈脂肪组织,仔细解剖、完整切除肿物。充分止血,腋前线第

5肋间放置胸腔引流管,缝合切口。

1.3 观察指标

1.3.1 手术指标

比较两组患者手术时间、术中失血量、术后引流量、住院时间。

1.3.2 疼痛程度

采用视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)^[6]比较术后4h、24h、48h疼痛程度。VAS分值为0~10分,分数越高,患者疼痛程度越明显。

1.3.3 实验室指标

于术前、术后1d,采集两组患者空腹静脉血6mL,经血清制备(4200r/min,离心半径10cm,离心10min)后,以日本希森美康XN-2800型全自动血液分析仪检测NEUT%, Hsp90 α 水平选择Roche 2010化学发光仪及其配套试剂盒进行检测。以酶联免疫吸附法检测神经肽Y(neuropeptide, NPY)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)水平,严格按照试剂盒(上海瑞番生物)操作标准执行。

1.3.4 并发症发生情况

术后对患者进行为期2个月的随访,并收集其并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用IMB SPSS 25.0对数据统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术指标比较

两组手术时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),A组术中失血量、术后引流量均低于B组,住院时间短于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组手术指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	手术时间 (min)	住院时间 (d)	术中失血量 (mL)	术后引流量 (mL)
A组	62	108.14 \pm 10.36	6.57 \pm 1.12	25.21 \pm 5.68	259.54 \pm 22.63
B组	74	105.36 \pm 10.24	8.09 \pm 1.68	32.17 \pm 6.40	285.51 \pm 28.85
t 值		7.642	6.476	6.997	6.093
P 值		0.103	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组疼痛程度比较

两组术后VAS评分比较,术后4h <24 h <48 h,且各时间段VAS评分比较,A组 $<$ B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组应激指标比较

术后1d,两组应激指标较术前均有升高,且A组低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组NEUT%、Hsp90 α 比较

术后1d,两组NEUT%、Hsp90 α 较术前均有升高,且A组低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组疼痛程度比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

组别	n	VAS评分		
		术后4h	术后24h	术后48h
A组	62	5.53±1.02	3.69±0.85 ^{ab}	1.90±0.31 ^{ab}
B组	74	6.69±1.67	4.71±0.99 ^{ab}	2.24±0.55 ^{ab}
t值		5.099	6.922	4.633
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组术后4h相比,^aP<0.05;与术后24h相比,^bP<0.05。

表3 两组应激指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	NPY(μg/L)		ACTH(ng/L)		Ang II(ng/L)	
		术前	术后1d	术前	术后1d	术前	术后1d
A组	62	178.06±32.15	204.66±32.09 ^a	31.45±5.59	43.75±5.86 ^a	23.67±4.59	44.12±4.36 ^a
B组	74	175.53±33.79	231.15±38.54 ^a	30.28±5.53	52.61±8.97 ^a	24.55±5.21	50.28±5.97 ^a
t值		0.467	4.544	1.179	7.113	1.090	7.168
P值		0.642	<0.001	0.203	<0.001	0.277	<0.001

注:与同组术前相比,^aP<0.05。

表4 两组NEUT%、Hsp90α比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	NEUT(%)		Hsp90α(ng/mL)	
		术前	术后1d	术前	术后1d
A组	62	55.22±8.45	65.98±8.31 ^a	106.85±10.35	136.72±15.09 ^a
B组	74	56.97±8.31	75.55±8.69 ^a	105.26±10.98	157.71±16.21 ^a
t值		1.270	6.847	0.907	8.153
P值		0.206	<0.001	0.366	<0.001

注:与同组术前相比,^aP<0.05。

表5 两组患者并发症情况比较 $[n(\%)]$

组别	n	肺部感染	胸腔积液	腹膜损伤	肺不张	总发生率
A组	62	0(0.00)	1(1.61)	1(1.61)	1(1.61)	3(4.84)
B组	74	5(6.76)	3(4.05)	4(5.40)	2(2.70)	14(18.92)
χ ² 值						5.636
P值						0.018

Wang等^[8]研究指出,尽管经侧胸入路具有创伤小、术中出血少等优势,但术中辨认膈神经存在困难,可能导致病灶切除不完全,且易损伤周围血管及神经,术后和疼痛应激反应明显。

本研究中,A组手术时长略长于B组,但差异并不显著。在Zhang等^[9]研究中,经剑突入路和经侧胸入路手术时长差异存在统计学意义,这可能与经剑突下入路进胸时间、术后切口逐层缝合时间较长有关。本研究中,A组术中失血量、术后引流量、术后1d应激指标上升幅度及术后VAS评分均明显低于B组,住院时间短于B组。Cao等^[10]报道,经肋间入路患者均放置胸腔引流管,而剑突下置管率仅为35.6%。经分析,剑突下入路不经过患者肋间隙,能够尽可能的避免损伤胸壁肌肉及肋间神经,从而降低患者术后疼痛程度。经剑突下置放引流管位置更低,可同时引流纵隔及双侧胸腔内积液,且在胸膜腔负压作用下引流更通畅,减少了对神经的刺激,促进术后恢复。

研究^[11]指出,为抵御细菌侵入机体引发感染,NEUT水平可迅速升高。马雕龙等^[12]研究调查了机器人辅助胃癌根治术后腹腔感染患者和未感染患者的NEUT%,发现其水平升高是患者术后发生腹腔感染的独立危险因素。Hsp90α是

2.5 两组并发症情况比较

A组并发症总发生率低于B组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

3 讨论

由于纵隔内器官、组织较多,位置大血管丰富,如不尽快进行治疗,纵隔肿物体积会进行性增大,压迫周围脏器组织,影响心肺功能,甚至因病情恶化导致继发性感染^[7]。

调节细胞凋亡的关键因子,当机体发生缺氧、损伤或氧化时,细胞内的Hsp90α可变异分泌至胞外,其水平变化与恶性肿瘤发生、发展有明显关系^[13]。姚冬梅等^[14]研究指出,肝癌患者Hsp90α水平对肝动脉化疗栓塞术疗效具有一定预测价值,其水平越高,提示越容易发生转移和侵袭,影响治疗效果。董晓玉等^[15]持续监测肺癌治疗过程中的血清Hsp90α水平,发现随着治疗效果升高,其水平也随着降低。本研究结果中,和B组比较,A组术后1d Hsp90α、NEUT%及随访期间并发症总发生率明显降低,提示和胸腔镜侧胸切除比较,胸腔镜剑突下纵隔肿物切除术能够明显下降NEUT%、Hsp90α水平,也反映其治疗有效性和安全性更好。分析其原因可能在于:纵隔肿物中,常见的有胸腺瘤、心包囊肿等,大多数呈低度恶性或良型。NEUT%、Hsp90α水平更低可间接反映感染、肿瘤侵袭转移风险更低。孙耀光等^[16]研究认为,剑突下入路通过注入CO₂形成人工气胸,无需实施被动肺复张,显著增加了双侧纵隔胸膜、前纵隔间隙,侵入性较小,使左右无名静脉及双侧膈神经完全暴露。

综上所述,和胸腔镜侧胸入路切除纵隔肿物比较,经剑突入路对术后应激影响较小,且能减少手术创伤及术后疼痛,降低NEUT%、Hsp90α水平,有利于术后恢复,但后续仍需要大样本前瞻性临床研究来补充该术式的远期效果。

参考文献

- [1] 张继朋,周勇安,赵晋波,等.剑突下“三孔式”前纵隔胸腺疾病手术模块化操作及标准流程技术要点——唐都经验[J].中国胸心血管外科临床杂志,2024,31(12):1735-1742.
- [2] 潘跃天,宋永彬,柳立军.剪刀位经剑突下入路与侧卧位经侧胸入路胸腔镜下治疗前纵隔肿瘤的临床分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(10):1172-1176.
- [3] Zhou J, Yu H, Tani K, et al. Feasibility of twenty-four-hour discharge of patients with anterior mediastinal tumors after sub-xiphoid video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) procedure[J]. J Thorac Dis, 2024,16(9):6229-6236.

(下转第1471页)

桃红四物汤联合七叶皂苷钠在骨关节术后临床转归中的应用研究

鲁珊珊^{1*} 张艳¹ 夏灿灿¹ 刘宝² 徐寿刘¹

[摘要] 目的 桃红四物汤联合七叶皂苷钠在骨关节术后临床转归中的应用效果。方法 选择2021年6月至2024年6月安徽省马鞍山市和县中医院收治的91例骨关节术后患者作为研究对象,根据治疗方式分为对照组($n=44$)与联合组($n=47$)。对照组给予七叶皂苷钠治疗,联合组基于对照组联合桃红四物汤治疗,均治疗7 d。观察两组临床疗效,对比治疗前后肿胀消除效果、疼痛评分[数字评分量表(NRS)]、中医证候积分、骨折愈合情况[骨痂量、骨痂密度、断端边缘、骨痂边缘]及血清中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)水平。结果 疗效比较,联合组总有效率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后3 d、7 d,两组肿胀程度及NRS评分较治疗前均降低,且联合组改善更优,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后各项中医证候积分及血清NLR、PLR水平较治疗前均降低,且联合组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组骨痂量、骨痂密度、断端边缘、骨痂边缘评分较治疗前升高,且联合组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 桃红四物汤联合七叶皂苷钠可缓解骨关节术后疼痛、减轻肿胀、促进骨折愈合、降低NLR、PLR水平,疗效确切。

[关键词] 桃红四物汤;七叶皂苷钠;骨折愈合;血清中性粒细胞/淋巴细胞比值;血小板/淋巴细胞比值

Application of Taohong Siwu Decoction combined with sodium aesculin in clinical outcome after osteoarthritis

LU Shanshan^{1*}, ZHANG Yan¹, XIA Cancan¹, LIU Bao², XU Shouliu¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Orthopedics, He County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Maanshan, Anhui, China, 238200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of Taohong Siwu Decoction combined with sodium aesculin on clinical outcome after osteoarthritis. **Methods** A total of 91 patients with osteoarthritis treated at Hexian Hospital of Traditional Chinese Medicine of Maanshan City, Anhui Province from June 2021 to June 2024 were selected for this study. The treatment differences were divided into the control group ($n=44$) and the combination group ($n=47$). The control group was treated with sodium aescinoside, and the combined group was treated with basic treatment along with Taohong Siwu decoction for 7 days. The effectiveness of the two groups was observed, and the reduction in swelling, pain scores [NRS], TCM syndrome scores, fracture healing [callus volume, callus density, broken end edge, callus edge]. and serum levels of NLR and PLR were compared before and after treatment. **Results** The total effective rate of the combined group was higher ($P<0.05$). After 3 and 7 days of treatment, the degree of swelling and NRS score in both groups decreased compared to before treatment, with the combined group showing better improvement ($P<0.05$). After treatment, the scores of TCM syndrome and serum levels of NLR and PLR in both groups were lower than before treatment, with the combined group significantly lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the bone callus volume, bone callus density, broken end edge, and bone callus edge score in both groups were higher than before treatment, with the combined group being higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Peach Red Siwu Soup combined with sodium aescinate can alleviate postoperative pain, reduce swelling, promote fracture healing, and decrease levels of NLR and PLR. This demonstrates definitive therapeutic efficacy.

[KEY WORDS] Peach red siwu soup; Sodium aescinate; Fracture healing; Neutrophil/lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio

基金项目:马鞍山市卫生健康科研项目(MASWJ2022c007)

作者单位:和县中医院药剂科,安徽,马鞍山 238200

*通信作者:鲁珊珊, E-mail:15209867025@163.com

骨关节手术是治疗关节疾患及复杂骨折的重要手段,尤其在关节置换和骨折复位方面发挥着关键作用^[1]。然而由于组织损伤及炎症因子的释放会引起患者术后肢体肿胀,加剧局部痛感,如果处理不当还可能引起切口感染、深静脉血栓、局部皮肤坏死等一系列并发症的发生,不利于患者术后恢复。目前,临床常使用甘露醇进行治疗以缓解术后患肢肿胀,但效果不尽理想。七叶皂苷钠是从七叶树科植物种子中分离提取的一种三萜皂苷钠盐,具有抗炎和抗水肿的效果,因此常被用于治疗静脉曲张、下肢水肿以及其他由血管通透性增加引起的疾病^[2]。中药方剂具有安全性高、副作用少的特点,常与西医治疗联合以提升疗效、减少副作用的发生。桃红四物汤是中医补血活血的经典方剂,具有“补血养血,活血祛瘀”的功效,对于脉络不通、气行不畅的调理疗效显著^[3]。初步研究表明^[4],桃红四物汤用于股骨粗隆间骨折患者能改善机体血液循环、促进髋关节功能恢复。本研究旨在探究桃红四物汤联合七叶皂苷钠对骨关节术后肿胀、骨折愈合及中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/Lymphocyte ratio, NLR),血小板/淋巴细胞比值(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2021年6月至2024年6月安徽省马鞍山市和县中医院收治的91例骨关节术后患者作为研究对象,根据治疗方式分为对照组($n=44$)与联合组($n=47$),其中对照组男性28例,女性16例,年龄18~80岁,均值(41.38 ± 6.74)岁,手术关节部位:肩关节6例,髋关节12例,膝关节10例,踝关节12例,其他4例。联合组男性26例,女性21例,年龄18~80岁,均值(43.02 ± 6.83)岁,手术关节部位:肩关节7例,髋关节8例,膝关节14例,踝关节15例,其他3例。两组一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核批准。

纳入标准:①骨折诊断标准符合《实用骨科学》^[5],经X线、CT检查辅助确诊;②符合手术指征;③年龄18~80岁;④患者同意参与本研究,已签署知情同意书。排除标准:①存在严重心脏病、肝肾功能障碍、神经血管损伤或其他重大疾病;②对桃红四物汤或七叶皂苷钠成分过敏;③术后骨筋膜证患者;④怀孕或哺乳期的女性。

1.2 治疗方法

两组术后给予常规治疗:补液、镇痛、抗感染治疗,同时注意观察伤口情况,定期更换敷料,根据个人情况进行早期锻炼。

对照组在常规治疗基础上给予七叶皂苷钠(湖南一格制药有限公司,国药准字:H20057666,规格10 mg/支)治疗,取本品10 mg溶于250 mL的0.9%氯化钠注射液共静脉滴注,每日1次,共治疗7 d。

联合组在对照组的基础上联合桃红四物汤,汤剂配方如下:炒白芍、当归、熟地、川芎、桃仁、红花各15 g,并根据患者术后症状不同,适当加减中药,肿胀明显者,适当增加桃仁、红花;疼痛较重者,适当增加炒白术、川芎。水煎并分装。

每日一剂,分早晚两次服用,共治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评估^[6]

两组治疗结束后,根据患者中医证候积分情况进行临床疗效评估。显效:中医证候积分减少60%以上,影像学显示骨折线明显变浅或部分消失。有效:中医证候积分减少59%~25%,影像学显示骨折线变浅。无效:临床症状、骨折线无改善。总有效率 $\%=(\text{显效例数}+\text{有效例数})/\text{总患者例数}\times 100\%$ 。

1.3.2 肿胀程度^[7]

治疗前和治疗3、7 d后,分别测量肿胀最严重的肢体周径和同一平面健侧肢体的周径,计算两者的差值以评估肿胀程度,差值越小则肿胀程度越大。

1.3.3 疼痛评分^[8]

治疗前和治疗3、7 d后,采用数字评分量表(Numeric Rating Scale, NRS)对患者疼痛程度进行评分,总分范围0~10分,得分越高则疼痛程度越严重。

1.3.4 中医证候评分^[9]

分别于治疗前和治疗7 d后对患者中医证候进行评分,症状包括肿胀、瘀斑、疼痛、肌紧张、骨折筋伤、活动受限6个方面,每项评分根据症状轻重按0~4分进行评分,总分24分,得分越高则症状越严重。

1.3.5 骨折愈合效果评分^[10]

分别于治疗前和治疗7 d后采用骨痂影像学指标对骨痂量、骨痂密度、断端边缘、骨痂边缘进行评分,总分6分,得分越高提示骨折愈合效果越佳。

1.3.6 血液检测

分别于治疗前和治疗7 d后采集静脉血2 mL,使用全自动血细胞分析仪(希森美康,型号:XS-500I)检测患者中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数,并计算出中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/Lymphocyte ratio, NLR),血小板/淋巴细胞比值(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)。

1.4 统计学方法

所得数据SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间进行独立样本 t 检验,组内干预前后行配对资料样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验进行分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效评估

治疗后,联合组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组肿胀程度比较

治疗后3 d、7 d,两组肿胀程度均较治疗前减轻,且联合组改善更优,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组疼痛评分比较

治疗后3 d、7 d,两组NRS评分较治疗前均降低,且联合组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 两组临床疗效评估 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合组	47	25(53.19)	19(40.43)	3(6.38)	44(93.62)
对照组	44	14(31.82)	16(36.36)	14(31.82)	30(68.18)
χ^2 值					9.678
P值					0.002

表2 两组肿胀程度比较 [($\bar{x}\pm s$), cm]

组别	n	肿胀程度		
		治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
联合组	47	5.56±1.24	3.57±0.94 ^a	1.96±0.87 ^{ab}
对照组	44	5.62±1.31	4.28±0.82 ^a	3.21±1.07 ^{ab}
t值		0.224	3.828	6.131
P值		0.822	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与治疗3 d后比较,^bP<0.05。

表3 两组NRS疼痛评分比较 [($\bar{x}\pm s$), 分]

组别	n	疼痛评分		
		治疗前	治疗3 d后	治疗7 d后
联合组	47	6.89±1.54	4.46±1.05 ^a	2.52±0.85 ^{ab}
对照组	44	6.54±1.42	5.28±1.10 ^a	3.74±0.79 ^{ab}
t值		1.124	3.638	7.079
P值		0.263	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与治疗3 d后比较,^bP<0.05。

2.4 两组中医证候评分比较

治疗后,两组肿胀、瘀斑、疼痛、肌紧张、骨折筋伤、活动受限评分较治疗前降低,比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.5 两组骨折愈合情况

治疗后,两组骨痂量、骨痂密度、断端边缘、骨痂边缘评分较治疗前升高,比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表4 两组中医证候积分比较 [($\bar{x}\pm s$), 分]

组别	n	肿胀		瘀斑		疼痛	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	3.72±0.25	0.94±0.79 ^a	3.21±0.56	1.37±0.79 ^a	3.16±0.67	0.89±0.42 ^a
对照组	44	3.75±0.21	1.57±0.82 ^a	3.37±0.62	1.97±0.68 ^a	3.29±0.72	1.54±0.56 ^a
t值		0.617	3.732	1.293	3.871	0.892	6.289
P值		0.538	<0.001	0.199	<0.001	0.374	<0.001
组别	n	肌紧张		骨折筋伤		活动受限	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	3.47±0.41	1.04±0.57 ^a	3.52±0.38	2.62±0.32 ^a	3.17±0.41	2.14±0.66 ^a
对照组	44	3.52±0.38	1.55±0.62 ^a	3.64±0.35	2.91±0.42 ^a	3.26±0.38	2.69±0.71 ^a
t值		0.602	4.088	1.563	3.719	1.084	3.829
P值		0.549	<0.001	0.121	<0.001	0.281	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

表5 两组骨折愈合情况 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	骨痂量		骨痂密度		断端边缘		骨痂边缘	
		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	47	0.45±0.12	2.24±0.38 ^a	0.46±0.09	2.36±0.29 ^a	0.33±0.05	2.58±0.78 ^a	0.32±0.10	2.42±0.54 ^a
对照组	44	0.49±0.16	1.79±0.56 ^a	0.45±0.13	1.92±0.35 ^a	0.35±0.07	1.24±0.82 ^a	0.35±0.08	1.28±0.69 ^a
t值		1.354	4.511	0.428	6.546	1.576	7.989	1.573	8.807
P值		0.178	<0.001	0.669	<0.001	0.118	<0.001	0.119	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

2.6 两组NLR、PLR比较

治疗前,两组NLR、PLR水平比较无明显差异(P>0.05)。治疗后,两组NLR、PLR水平较治疗前降低,联合组均显著低于对照组(P<0.05)。见表6。

表6 两组血清NLR、PLR水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NLR		PLR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	47	10.15±2.56	4.47±1.62 ^a	293.41±52.11	157.66±13.24 ^a
对照组	44	9.84±2.31	6.38±1.59 ^a	310.27±50.39	191.40±16.52 ^a
t值		0.605	5.671	1.567	10.783
P值		0.546	<0.001	0.120	<0.001

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

3 讨论

术后采取有效的治疗措施以促进血液循环、减少炎症因子的表达,对缓解肢体肿胀,加速骨关节愈合具有重要意义。本研究结果显示,联合组临床疗效显著高于对照组,肿胀程度及疼痛评分改善均优于对照组,临床症状得到明显缓解,表明桃红四物汤与七叶皂苷钠联合治疗有助于减轻术后肿胀、瘀斑、疼痛、肌紧张、骨折筋伤等临床症状。桃红四物汤为中医补血活血的经典方剂,具有“补血养血,活血祛瘀”的功效,全方以桃仁、红花为主,其中桃仁主化下焦之血,破瘀力强,而红花行血力强,可达活血祛瘀通经之效;辅以熟地、当归滋阴补肝;川芎活血行气,调畅气血,全方配伍旨在活血化瘀,改善局部血液微循环^[11]。现代药理学指出^[12],桃红四物汤中的有效成分如阿魏酸、山奈酚与免疫调节通路相关,具有显著的抗炎作用、抗氧化作用。七叶皂苷钠具有抗炎、抗水肿的作用,能增强静脉壁的张力,减少静脉回流障碍,从而显著缓解局部肿胀情况^[13]。由此可得,桃红四物汤与七叶皂

苷钠两者联合用药可发挥协同作用,在活血化瘀减少疼痛和肿胀的同时,改善局部血液微循环来促进骨折的愈合过程。

本研究对术后骨折愈合观察结果也显示,联合组治疗后骨痂量、密度、断端边缘及骨痂边缘评分较对照组显著提高,表明联合用药有助于促进骨组织的修复和再生。有研究指出^[14],良好的血供是骨折愈合的基础,血液可携带必需营养物质和氧气至损伤部位,以支持和促进新骨组织的生成和修复。而桃红四物汤通过优化局部微循环,使骨折早期愈合关键因子的表达增加,从而有效促进骨分化和骨组织形成,具有较强的成骨作用。中性粒细胞在急性炎症中起重要作用,而淋巴细胞数量减少通常与慢性炎症或术后应激反应有关,因此NLR升高通常提示存在显著的炎症或免疫异常。PLR是血小板计数与淋巴细胞计数的比值,同样被广泛应用于评估全身炎症反应和疾病严重程度^[15]。本研究结果显示,联合组治疗后NLR、PLR水平低于对照组,提示桃红四物汤联合七叶皂苷钠可减轻机体炎症,减少炎性疼痛和肿胀,进而有效促进骨折愈合。

综上,桃红四物汤联合七叶皂苷钠可缓解骨关节术后疼痛肿胀程度、抑制炎症因子的表达,促进骨折愈合,疗效确切。

参考文献

- Yang L, Wu BY, Wang CF, et al. Indicators and medical tests to identify lower limb swelling causes after total knee arthroplasty: a Delphi study with multidisciplinary experts[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):573.
- 陈文革. β -七叶皂苷钠在下肢骨折术后肿胀治疗中的应用效果分析[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(4):91-92+94.
- 李亚男,孙志强,张加余,等.经典名方桃红四物汤指标成分阿魏酸的量值传递研究[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(9):2135-2139.
- 易观俊,罗军,柴重喜.桃红四物汤加味对老年股骨粗隆间骨折术后康复的影响[J]. *新中医*, 2024, 56(12):37-41.
- 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M]. 4版.北京:人民军医出版社, 2012:2116-2117.
- 蒋协远,王大伟.骨科临床疗效评价标准[S].北京:人民卫生出版社, 2005.
- 冉妮,周建伟.活血散瘀汤对胫腓骨骨折术后肿胀的疗效分析[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1):203-206.
- Thong ISK, Jensen MP, Miró J, et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?[J]. *Scand J Pain*, 2018, 18(1):99-107.
- 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002:99-104.
- 许宏斌,徐克武,贾永龙,等.骨伤复元汤结合外固定支架术对创伤性胫腓骨骨折疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4):215-218.
- 吴越,李强,谭明帅,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨桃红四物汤促进老年股骨粗隆间骨折患者PFNA术后骨折愈合的疗效及其机制[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(1):176-179+78.
- 邓晶晶,江华娟,兰兴,等.基于网络药理学和分子对接探究经典名方桃红四物汤异病同治作用机制[J]. *中草药*, 2021, 52(10):3018-3029.
- Li H, Cao H, Ruan J, et al. Saponins from *Aesculus wilsonii* seeds exert anti-inflammatory activity through the suppression of NF- κ B and NLRP3 pathway[J]. *Arab J Chem*, 2023, 16(9):105077.
- Hwang OK, Noh YW, Hong JT, et al. Hypoxia pretreatment promotes chondrocyte differentiation of human adipose-derived stem cells via vascular endothelial growth factor[J]. *Tiss Engin Regen Med*, 2020, 17(3):335-350.
- Yasar MF, Yakşi E. The relationship of monocyte to high density lipoprotein-cholesterol ratio and complete blood count parameters with radiologic staging of knee osteoarthritis[J]. *Exp Biomed Res*, 2022, 5(1):88-97.
- Hu J, Dong H, Li Y, et al. Hsp90 α forms condensate engaging client proteins with RG motif repeats[J]. *Chem Sci*, 2024, 15(27):10508-10518.
- 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.
- Kai S, Daiyun L, Jie C, et al. Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):795.
- Palade E, Delaca BG, Titu MI, et al. Defining "Giant" Mediastinal Tumors: Proposal of a New Clinical-Radiological Classification and Case Report[J]. *Diagnostics*, 2025, 15(2):159-159.
- Wang L, Liu J, Xu W, et al. Three different surgical methods for large-sized anterior mediastinal tumors in real-world practice[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):1475.
- Zhang S, Chen Z, Li B, et al. Efficiency of ectopic thymectomy by three surgical approaches in non-thymomatous myasthenia gravis[J]. *Updates Surg*, 2022, 74(4):1435-1443.
- Cao M, Wang Q, Yin H, et al. Short-term analysis of uniport video-assisted thoracoscopic surgery via the subxiphoid approach without chest tube drainage for anterior mediastinal tumors: a comparative retrospective study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22):1687.
- 刘霞,陈慧敏,朱文俊,等.血清PCT、CRP及中性粒细胞百分比辅助诊断血流感染的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(16):2416-2419.
- 马雕龙,狐鸣,苏阿德,等.机器人辅助胃癌根治术后腹腔感染的危险因素及预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(4):497-506.
- Pang H, Gong Y, Wang Y, et al. The expression of miR-21, HSP90 α and gGASP-1 in serum of patients with lung cancer and their correlation with pathological subtypes[J]. *J Med Biochem*, 2024, 43(4):460-468.
- 姚冬梅,田添. Hsp90 α 、CER及AFP预测原发性肝癌患者TACE疗效的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(8):1399-1402.
- 董晓玉,钟涛,叶元滋,等.血清HSP90 α 和癌组织基因HSP90AA1在肺癌中的高表达及预后价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(7):1034-1040.
- 孙耀光,田文鑫,于瀚博,等.人工气胸联合剑突肋缘下小切口与右侧胸腔入路胸腔镜下胸腺切除术安全性对照研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(10):1187-1190.

(上接第1467页)

PD-1 抑制剂与双歧杆菌四联活菌对非小细胞肺癌患者的影响

刘媛华^{1*} 刘光辉² 李佳¹

[摘要] **目的** 探究程序性死亡受体-1 (PD-1)抑制剂联合双歧杆菌四联活菌对非鳞非小细胞肺癌(NSCLC)患者的影响。**方法** 选择2020年1月至2024年2月于郑州大学第一附属医院进行治疗的94例NSCLC患者作为研究对象,按分层随机法将其分为对照组($n=47$)、研究组($n=47$),对照组通过培美曲塞和顺铂治疗,研究组在此基础上通过PD-1抑制剂和双歧杆菌四联活菌治疗。对比治疗前、治疗后两组血清组织多肽特异性抗原(TPS)、糖类抗原153(CA153)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白(TIM3)、淋巴细胞活化因子(LAG3)、B和T淋巴细胞弱化因子(BTLA)水平、T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及生活质量评分,观察两组治疗前、治疗后肠道菌群情况。**结果** 治疗后,两组血清TPS、TSGF、CA153水平均较治疗前显著降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平整体较治疗前下降,研究组CD3⁺、CD4⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组乳酸菌、双歧杆菌数量较治疗前升高,肠球菌数量降低,且研究组乳酸菌、双歧杆菌数量高于对照组,肠球菌数量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞中BTLA水平,CD8⁺细胞中TIM3水平均较对照组上调,CD4⁺、CD8⁺细胞中LAG3水平较对照组下调,差异有统计学意义($P<0.05$);两组生活质量评分均较治疗前升高,且研究组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PD-1抑制剂联合双歧杆菌四联活菌可有效改善NSCLC患者血清肿瘤标志物水平及免疫功能,提高患者生活质量。

[关键词] PD-1抑制剂;双歧杆菌四联活菌;肺癌;肿瘤标志物;T淋巴细胞亚群;抑制性免疫检查点

Effect of PD-1 inhibitors and tetravalent live bifidobacteria on patients with non-small cell lung cancer

LIU Yuanhua^{1*}, LIU Guagnhui², LI Jia¹

(1. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of programmed death receptor-1 (PD-1) inhibitor combined with bifidobacterium tetrad on serum tumor markers, T lymphocyte subsets and inhibitory immune checkpoint in patients with lung cancer. **Methods** A total of 94 patients with non-squamous and non-small cell lung cancer (adenocarcinoma in 92 cases, large cell carcinoma in 2 cases) were selected from the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University for treatment from January 2020 to February 2024. They were divided into a control group ($n=50$) and an experimental group ($n=50$) using stratified randomization. The control group received treatment with pemetrexed and cisplatin, while the experimental group was additionally treated with PD-1 inhibitors and quadruple live bifidobacteria therapy. The levels of serum tissue polypeptide specific antigen (TPS), carbohydrate antigen 153 (CA153), tumor specific growth factor (TSGF), T cell immunoglobulin mucin (TIM3), lymphocyte activation factor (LAG3), B and T lymphocyte weakening factor (BTLA), T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), and quality of life scores were compared between the two groups before and after treatment. The gut microbiota of the two groups was also observed before and after treatment. **Results** After treatment, serum levels of TPS, TSGF, and CA153 in both groups showed signifi-

基金项目:河南省科技攻关项目(242102310185)

作者单位:1. 郑州大学第一附属医院呼吸科,河南,郑州 450052

2. 郑州大学第一附属医院胃肠外科,河南,郑州 450052

*通信作者:刘媛华, E-mail:liuyh20241217@163.com

cant decreases compared to pre-treatment values. The study group had lower levels than the control group, and this difference was statistically significant ($P<0.05$). The overall levels of CD3+, CD4+, and CD8+ cells decreased across all parameters, though the study group exhibited higher CD3+ and CD4+ cell counts and a lower CD8+ cell count than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Lactobacillus and Bifidobacterium counts increased, while Enterococcus levels decreased in the study group. These bacteria showed higher abundance and lower prevalence than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Notably, BTLA levels in CD3+, CD4+, and CD8+ cells, along with TIM3 levels in CD8+ cells, were elevated in the study group compared to the control group. In contrast, LAG3 levels in both CD4+ and CD8+ cells were reduced, and this difference was statistically significant ($P<0.05$). Both groups demonstrated improved quality of life scores post-treatment, with the study group showing statistically significant improvements over the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of PD-1 inhibitors and live bifidobacteria can effectively improve serum tumor marker levels and immune function in patients with non-squamous non-small cell lung cancer, ultimately enhancing their quality of life.

[KEY WORDS] PD-1 inhibitor; Bifidobacterium quadriceps; Lung cancer; Tumor markers and T lymphocyte subsets; Inhibitory immune checkpoint

非鳞非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的病理类型^[1]。手术是肺癌的最佳治疗方式,但NSCLC早期症状隐匿,确诊时多已进展至中晚期,无法手术,需依靠放疗延长生存期^[2]。长期放疗可导致耐药,降低疗效并引发毒副作用,影响患者生存质量^[3]。近年来以程序性死亡受体-1(PD-1)与其配体PD-L1为靶点的免疫治疗成为NSCLC患者治疗的有效方式^[4]。双歧杆菌四联活菌是一种可调控肠道菌群的肠道微生态制剂,在多种疾病的治疗中予以患者适当的益生菌干预可发挥一定的辅助作用^[5]。本研究致力于这一联合方案对NSCLC患者血清肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群以及抑制性免疫检查点所产生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月至2024年2月于郑州大学第一附属医院进行治疗的94例NSCLC患者作为研究对象,入组标准:①通过病理活检等明确诊断为NSCLC^[6];②预计生存时间超过6个月;③临床分期Ⅲ期~Ⅳ期^[7];④患者或家属均签署知情同意书;⑤临床资料完整。排除标准:①肝、肾等严重器质性疾病者;②依从性差无法配合研究者;③对研究相关药物过敏者;④既往有免疫治疗者;⑤痴呆、智力低下等精神障碍者;⑥血常规异常者。按随机数字表法将94例NSCLC患者分为对照组($n=47$)、研究组($n=47$),两组性别、年龄等一般资料相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经郑州大学第一附属医院医学伦理委员会批准(审批号:2020-KY-0122)。

1.2 治疗方法

对照组第1日、第8日予以培美曲塞(国药准字H20080229,德州德药制药公司)500 mg/m²,溶于100 mL的氯化钠溶液,静脉滴注30 min;第1~3日予以顺铂(国药准字H37021358,齐鲁制药公司)60 mg/m²,溶于100 mL的氯化钠溶液,静脉滴注30 min。21日为1周期,连续治疗6个周期;鳞癌通过白蛋白紫杉醇(260 mg/m²)+卡铂AUC 6,每3周1次,共6周期。

研究组在对照组基础上予以PD-1抑制剂帕博利珠单抗注射液[批准文号S20180019,MSD Ireland(Carlow)]联合双歧杆菌四联活菌(国药准字S20060010,杭州远大生物公司)治疗,其中帕博利珠单抗注射液静脉滴注,每次200 mg,21日1次,21日为1周期,连续治疗6个周期;PD-1抑制剂选择:帕博利珠单抗(200 mg, q3w)、卡瑞利珠单抗(200 mg, q2w)、信迪利单抗(200 mg, q3w)或替雷利珠单抗(200 mg, q3w),随机分配。双歧杆菌四联活菌为口服,每日3次,每次1.5 g,时间从治疗第1日起至最后一周期治疗结束后7日。

1.3 血清指标检测

治疗前、治疗后抽取两组清晨空腹静脉血,通过化学免疫发光法分析血清组织多肽特异性抗原(TPS)、糖类抗原153(CA153)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)水平;通过MACSQuant Analyzer 16型流式细胞仪(德国美天旎生物提供)检测T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及T细胞免疫球蛋白黏蛋白(TIM3)、淋巴细胞活化因子(LAG3)、B和T淋巴细胞弱化因子(BTLA)。

表1 两组NSCLC患者一般资料对比 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别		临床分期		癌种类		单抗种类			
		男	女	Ⅲ期	Ⅳ期	腺癌	大细胞癌	帕博利珠	卡瑞利珠	信迪利	替雷利珠单
对照组	59.28±7.63	22(46.81)	25(53.19)	28(59.57)	19(40.43)	46(97.87)	1(2.13)	1(2.13)	12(25.53)	25(53.19)	9(19.15)
研究组	60.12±7.71	25(53.19)	22(46.81)	27(57.45)	20(42.55)	46(97.87)	1(2.13)	1(2.13)	13(27.66)	23(48.94)	10(21.28)
t/χ^2 值	0.531	0.383		0.044		0.000		0.176			
P 值	0.597	0.536		0.834		1.000		0.981			

1.4 肠道菌群分析

治疗前、治疗后采集两组新鲜粪便4g,按菌群需氧情况及厌氧情况采用适宜的培养基培养,并对培养基中的菌落类型进行分辨,计算菌落数目。

1.5 生活质量评分^[8]

治疗前、治疗后通过简易生活质量量表对两组生活质量进行判断,分值越高,生活质量越理想。

1.6 统计学方法

通过SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本*t*检验;同组治疗前后采用配对样本*t*检验比较;计数资料以*n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清肿瘤标志物对比

治疗后两组血清肿瘤标志物水平低于治疗前,且低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

2.2 两组T淋巴细胞亚群对比

治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平均较治疗前明显下降,差异有统计学意义(*P*<0.05);且研究组CD3⁺、CD4⁺均较

对照组明显升高,CD8⁺水平较对照组下降,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

2.3 两组肠道菌群情况对比

治疗后,研究组乳酸菌、双歧杆菌数量多于治疗前,肠球菌低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05);且研究组乳酸菌、双歧杆菌数量多于对照组,肠球菌少于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

2.4 两组BTLA、LAG3、TIM3水平对比

治疗后研究组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞中BTLA水平均较对照组上调,CD4⁺、CD8⁺细胞中LAG3水平均较对照组下调,CD8⁺细胞中TIM3水平较对照组上调,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表5。

2.5 两组生活质量分析

治疗后两组生活质量评分均较治疗前升高;且研究组高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表6。

3 讨论

PD-1作为免疫检查点受体,其与PD-L1的结合在NSCLC中可诱导免疫抑制微环境,促进肿瘤免疫逃逸和进展。PD-1/PD-L1抑制剂在晚期肿瘤治疗中显示出显著生存获益。

表2 两组血清TPS、TSGF、CA153水平对比($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	TPS(U/L)		TSGF(U/L)		CA153(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组		121.07±11.35	54.52±8.43 ^a	92.58±6.39	45.39±8.57 ^a	38.90±3.64	21.83±3.74 ^a
对照组		122.51±9.37	86.26±11.30 ^a	92.36±5.35	73.48±9.43 ^a	38.92±3.39	29.98±4.45 ^a
<i>t</i> 值		0.671	15.435	0.403	15.113	0.028	9.612
<i>P</i> 值		0.504	<0.001	0.687	<0.001	0.978	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表3 两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平对比($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	47	55.37±3.69	46.36±3.30 ^a	39.58±2.60	35.38±2.79 ^a	33.77±3.33	24.37±2.21 ^a
对照组	47	55.33±3.30	38.25±3.37 ^a	38.90±2.71	29.63±2.26 ^a	34.36±2.69	28.33±3.32 ^a
<i>t</i> 值		0.055	11.788	1.241	10.979	0.945	6.807
<i>P</i> 值		0.956	<0.001	0.218	<0.001	0.347	<0.001

表4 两组肠道菌群情况对比($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	肠球菌(IgCFU/g)		乳酸菌(IgCFU/g)		双歧杆菌(IgCFU/g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	47	6.53±1.25	5.32±1.46 ^a	8.70±1.13	9.62±2.25 ^a	7.26±1.15	8.55±1.51 ^a
对照组	47	6.48±1.34	6.84±1.76 ^a	8.56±1.26	8.46±1.39 ^a	7.13±1.21	7.07±1.64 ^a
<i>t</i> 值		0.187	4.557	0.567	3.007	0.534	4.551
<i>P</i> 值		0.852	<0.001	0.572	0.003	0.595	<0.001

表5 两组BTLA、LAG3、TIM3水平对比($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	BTLA(%)			LAG3(%)			TIM3(%)		
		CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
研究组	47	63.12±6.43	66.74±5.92	63.12±7.89	35.11±6.96	35.12±7.25	37.12±7.43	3.56±0.49	3.02±0.50	3.62±0.50
对照组	47	57.43±5.22	54.12±3.89	55.89±4.78	34.33±7.02	49.63±8.93	46.12±7.96	3.45±0.52	3.23±0.62	1.20±0.42
<i>t</i> 值		4.710	12.214	5.373	0.541	7.648	5.666	0.672	1.808	25.407
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.589	<0.001	<0.001	0.504	0.074	<0.001

表6 两组生活质量评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	情感功能		躯体功能		总体健康		精神状态	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	47	58.25±8.68	79.74±9.49 ^a	50.10±7.64	72.32±9.18 ^a	53.49±9.03	75.56±7.61 ^a	56.33±8.73	78.23±8.22 ^a
对照组	47	57.98±10.59	66.53±11.50 ^a	50.43±8.78	63.67±5.24 ^a	53.65±7.73	64.53±7.73 ^a	55.75±7.95	63.31±9.36 ^a
t值		0.135	6.074	0.194	5.610	0.092	7.110	0.337	8.211
P值		0.893	<0.001	0.846	<0.001	0.926	<0.001	0.737	<0.001

此外,双歧杆菌四联活菌可通过协同增效增强化疗效果并降低毒性,如罗秀等^[9]发现其可有效增强乳腺癌化疗患者免疫力。

NSCLC患者肿瘤释放的异常因子会使免疫能力下降,导致CD3+、CD4+、CD8+细胞水平改变,这些指标异常增加是免疫力和抵抗力减弱的关键因素^[10]。在肿瘤形成及进展的过程中机体可释放大量的血清肿瘤标志物,如TPS、TSGF、CA153,在NSCLC患者血清中的表达明显上调^[11]。本研究结果表明,PD-1抑制剂联合双歧杆菌四联活菌治疗能有效降低NSCLC患者血清中的肿瘤标志物水平,PD-1抑制剂直接抑制肿瘤细胞,双歧杆菌四联活菌则通过调节免疫功能辅助抑制肿瘤。同时该联合治疗对改善患者肠道菌群平衡效果显著。治疗后,研究组肠道菌群变化更明显,不仅调节了肠道微生态环境、增强免疫功能,还可能减少放化疗副作用,提升患者生活质量、延长生存时间。而且,肠道菌群在PD-1抑制剂治疗中扮演重要角色,其组成影响治疗效果,PD-1抑制剂的使用也会影响肠道菌群变化。李松珊等^[12]发现PD-1表达与肠道菌群组成相互影响,进而影响PD-1抑制剂治疗的预后。BTLA、LAG3、TIM3是肿瘤的抑制性免疫检查点,肿瘤可通过这些免疫检查点逃避机体的免疫检测,实现免疫逃逸^[13]。Bui^[14]、严玉娟等^[15]报道表明,BTLA、TIM3抗体可在一定程度上提高CD8细胞增殖能力,而两者联合PD-1抑制剂的单抗可明显提高耗竭T细胞的免疫杀伤作用。本研究发现,治疗后研究组CD3+、CD4+、CD8+细胞中BTLA水平上调,CD4+、CD8+细胞中LAG3水平下调,CD8+细胞中TIM3水平上调,这说明这些分子在T淋巴细胞中的表达可能与联合治疗的疗效相关。此外,治疗后两组患者情感功能、躯体功能、总体健康和精神状态评分均显著提高,且研究组高于对照组,表明该联合治疗方案有效改善了患者的生活质量。

综上所述,PD-1抑制剂联合双歧杆菌四联活菌可有效改善NSCLC患者血清肿瘤标志物水平及免疫功能,可在一定程度上影响抑制性免疫检查点水平,有利于调节肠道菌群平衡,提高NSCLC患者生活质量。

参考文献

[1] 赵论,石默哈,张浩然,等.不同TNM分期肺癌患者血清D-D、FIB、APTT的水平变化[J].中南医学科学杂志,2022,50(3):395-397+401.

[2] 孙晨,汪硕敏,夏云红.华蟾素对肺癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响研究[J].广州中医药大学学报,2022,39(8):1739-1744.

[3] Ostheimer C, Mäurer M, Ebert N, et al. Prognostic impact of gross tumor volume during radical radiochemotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer - results from the NCT03055715 multicenter cohort study of the Young DEGRO Trial Group[J]. Strahlenther Onkol, 2021, 197(5):385-395.

[4] 王文逸,李道明,曾铨,等.PD-1抑制剂Pembrolizumab联合培美曲塞和卡铂对NSCLC患者T淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(23):4509-4513.

[5] 戴斌,黄翠萍,曹喆,等.PD-1抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群、NK细胞及抑制性免疫检查点的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(7):1393-1396.

[6] 中华医学会病理学分会,国家病理质控中心,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组,等.非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021版)[J].中华病理学杂志,2021,50(4):323-332.

[7] 杨永波翻译,李志刚翻译,周清华校对.国际肺癌研究会分期项目——采用外科治疗的非小细胞肺癌的预后因素和病理TNM分期[J].中国肺癌杂志,2010(1):9-18.

[8] 王坤整理.健康状况调查简表(SF-36)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):1.

[9] 罗秀,农先胜,庄劲,等.双歧杆菌四联活菌对乳腺癌化疗患者免疫功能和化疗不良反应的影响[J].广西医学,2022,44(3):262-265.

[10] 李金燕,吕伯乐,吕姗,等.贝伐珠单抗联合化疗对晚期肺癌患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].癌症进展,2021,19(18):1896-1899.

[11] 俞峰,瞿凯泉,张利,等.不同放疗效果晚期非小细胞肺癌患者TSGF、CA125和CEA血清水平分析[J].微循环学杂志,2020,30(3):41-43+48.

[12] 李松珊,曹慧丽,赵娅敬,等.程序性死亡受体1抑制剂相关性心肌炎研究进展[J].中国心血管病研究,2022,20(7):662-666.

[13] 田永贵,张毅.“下一代”CAR T细胞在实体瘤治疗中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2020,36(9):1025-1030.

[14] Bui JK, Cyktor JC, Fyne E, et al. Blockade of the PD-1 axis alone is not sufficient to activate HIV-1 virion production from CD4+T cells of individuals on suppressive ART [J]. PLoS One, 2019,14(1):e0211112.

[15] 严玉娟,黄金龙,许炜璐,等.PD-1/PD-L1抑制剂清除HIV储存库的研究进展[J].中国艾滋病性病,2022,28(4):485-489.

前列腺癌组织中NRIP2、DUSP14表达水平及与患者病理特征、预后的关系

高雯雯¹ 赵泰¹ 陆晓俊^{2*} 崔樟丽¹ 彭丽霞¹

[摘要] **目的** 探讨前列腺癌(PC)组织中核受体相互作用蛋白2(NRIP2)、双特异性磷酸酶14(DUSP14)表达水平及与患者病理特征、预后的关系。**方法** 选取2019年5月至2021年5月上海理工大学附属市东医院收治的106例PC患者作为研究对象,检测患者癌组织和癌旁组织NRIP2、DUSP14表达情况,分析NRIP2、DUSP14表达与PC病理特征的关系;随访3年,采用多因素Cox回归分析探讨PC患者预后的影响因素。**结果** PC患者癌组织NRIP2的阳性表达率为68.91%,高于癌旁组织的28.30%;癌组织DUSP14的阳性表达率为27.36%,低于癌旁组织的66.98%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NRIP2阳性、DUSP14阴性患者的TNM分期ⅢA期占比、术前PSA水平 >20 ng/mL占比、Gleason评分 >7 分占比高于NRIP2阴性、DUSP14阳性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。106例PC患者出院后连续随访3年,29例患者肿瘤进展,患者3年无进展生存率为72.64%(77/106)。TNM分期I~Ⅱ期、Gleason评分 ≤ 7 分、NRIP2阴性、DUSP14阳性患者的3年无进展生存率高于TNM分期ⅢA期、Gleason评分 >7 分、NRIP2阳性、DUSP14阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。TNM分期ⅢA期、Gleason评分 >7 分、NRIP2阳性、DUSP14阴性是PC患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** PC组织中NRIP2呈高表达,DUSP14呈低表达,两指标表达水平与TNM分期、术前PSA水平、Gleason评分及预后相关。

[关键词] 前列腺癌;核受体相互作用蛋白2;双特异性磷酸酶14;预后

Relationship between the expression levels of NRIP2 and DUSP14 in prostate cancer tissues and the pathological characteristics and prognosis of patients

GAO Wenwen¹, ZHAO Tai¹, LU Xiaojun^{2*}, CUI Zhangli¹, PENG Lixia¹

(1. Department of Oncology, Shidong hospital, Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai, China, 200438; 2. Department of Urology, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, China, 200434)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression of nuclear receptor interacting protein 2 (NRIP2) and dual specificity phosphatase 14 (DUSP14) in prostate cancer (PC) and their correlation with pathological features and prognosis. **Methods** 106 PC patients admitted to Shanghai University of Technology Affiliated Shidong Hospital from May 2019 to May 2021 were selected as the research subjects. The expression of NRIP2 and DUSP14 in the cancer tissue group and adjacent tissues of the patients was detected, and the relationship between NRIP2 and DUSP14 expression and the pathological characteristics of PC was analyzed by chi square test. They were followed up for 3 years, and multivariate Cox regression analysis was used to explore the factors affecting the prognosis of PC patients. **Results** The positive expression rate of NRIP2 in PC tissues was 68.91%, which was higher than the 28.30% in paracancerous tissues. The positive expression rate of DUSP14 in cancer tissues was 27.36%, which was lower than the 66.98% in adjacent tissues (all $P < 0.05$). The proportion of TNM stage Ⅲ A, preoperative PSA level >20 ng/mL, and Gleason score >7 in NRIP2 positive and DUSP14 negative patients were higher than those in NRIP2 negative and DUSP14 positive patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). A total of 106 PC patients were followed up for 3 years after discharge, 29 patients had tumor progression, and the 3-year progression-free survival rate of the patients was 72.64% (77/106). The 3-year progression-free survival rate of patients with TNM stage I~Ⅱ, Gleason score ≤ 7 , NRIP2 negative and

基金项目:上海市杨浦区卫生健康委员会科研课题计划项目(YPO202315)

作者单位:1.上海理工大学附属市东医院肿瘤科,上海 200438

2.同济大学附属上海市第四人民医院泌尿外科,上海 200434

*通信作者:陆晓俊, E-mail: xiaojunlucn@163.com

DUSP14 positive was higher than that of patients with TNM stage III A, Gleason score >7, NRIP2 positive and DUSP14 negative (all $P<0.05$). TNM stage III A, Gleason score >7, NRIP2 positive and negative DUSP14 were independent risk factors for the prognosis of PC patients ($P<0.05$). **Conclusions** The expression of NRIP2 is high and DUSP14 is low in PC tissues. The expression level of NRIP2 is correlated with TNM stage, preoperative PSA level, Gleason score and prognosis.

[KEY WORDS] Prostate cancer; Nuclear receptor interacting protein 2; Dual-specificity phosphatase 14; Prognosis

前列腺癌(Prostate cancer, PC)是男性常见的恶性肿瘤, 分别位列全球男性恶性肿瘤发病和死亡谱的第2位和第5位, 对居民健康构成了严重威胁^[1]。目前, 临床多用前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA)筛查PC, 但其在预测PC患者预后方面可能受到个体差异的影响, 存在一定局限性^[2]。因此, 寻找有效的生物标志物以监测PC疾病进程及评估预后十分重要。核受体相互作用蛋白2(Nuclear Receptor Interacting Protein 2, NRIP2)是重要的转录共调节因子, 通过动态调控核受体的转录活性, 参与机体激素应答、代谢稳态、细胞增殖与分化等生理病理过程^[3]。双特异性磷酸酶14(Dual Specificity Phosphatase 14, DUSP14)与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关^[4]。本研究拟探讨PC癌组织中NRIP2、DUSP14的表达水平与患者病理特征及预后的关系, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年5月至2021年5月上海理工大学附属市东医院收治的106例PC患者作为研究对象。纳入标准: ①研究对象均于本院行根治性手术, 术后经病理诊断为PC, 且符合PC的相关诊断标准^[5]; ②首次发病, 未经内分泌治疗、放疗等治疗; ③临床资料完整; ④TNM分期为I~III A期; ⑤卡氏评分>80分; ⑥研究对象或其家属知情同意本研究, 签署同意书。排除标准: ①合并有免疫系统疾病、凝血功能障碍或者严重慢性基础疾病者; ②合并其他恶性肿瘤者; ③合并脑、心、肺等脏器功能异常或脏器疾病者; ④合并精神疾病或认知异常者。本院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 NRIP2、DUSP14检测

采用北京中杉金桥生物技术有限公司(货号: ZA-0026)的免疫组化试剂盒, 采用免疫组化法检测PC患者癌组织和癌旁组织(距癌组织边缘>2 cm)的NRIP2、DUSP14表达情况。具体步骤: 组织标本经4%多聚甲醛中固定4 h, 石蜡包埋并切片; 切片先脱蜡后室温孵育消除活性; 用梯度酒精脱水, PBS冲洗, 封闭10 min后, 分别加入兔抗人NRIP2(1:200)单克隆抗体和DUSP14(1:200)单克隆抗体, 4℃过夜孵育; 次日, 加入相应二抗, 再次冲洗; 最后, DAB显色, 苏木素复染, 乙醇脱水、二甲苯透明, 中性树胶封片, 在光学显微镜(日本奥林巴斯有限公司)下观察和拍照记录。

1.2.2 结果判定

阳性细胞为光学显微镜下细胞质或细胞核出现棕黄或

黄色颗粒者。染色指数为染色强度评分(无色0分、浅黄1分、黄2分、棕黄3分)乘以阳性细胞百分比评分(无或≤5%为0分, 5~25%为1分, 25~50%为2分, 50~75%为3分, >75%为4分)。染色指数<4分为阴性表达, 5~12分为阳性表达^[6]。根据试剂盒说明书, 由两位病理科专家双盲独立阅片, 将两位专家的染色指数结果取平均值作为该标本的最终数据。

1.2.3 随访及预后评估

出院后, 通过电话或者门诊复查等方式进行3年随访, 第1年每3个月1次, 第2、3年每6个月1次, 随访截止日期为2024年5月, 记录患者无进展生存情况。肿瘤进展指随访中发生局部复发、生化复发、远处转移或死亡, 以肿瘤进展或随访结束时间为随访终点^[7]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 用 χ^2 检验。采用多因素Cox回归分析探讨PC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 癌组织及癌旁组织中NRIP2、DUSP14表达比较

患者癌组织NRIP2阳性表达率为68.91%, 高于癌旁组织的28.30%; 癌组织DUSP14阳性表达率为27.36%, 低于癌旁组织的66.98%, 差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表1、图1。

表1 癌组织及癌旁组织中NRIP2、DUSP14表达比较 [$n(\%)$]

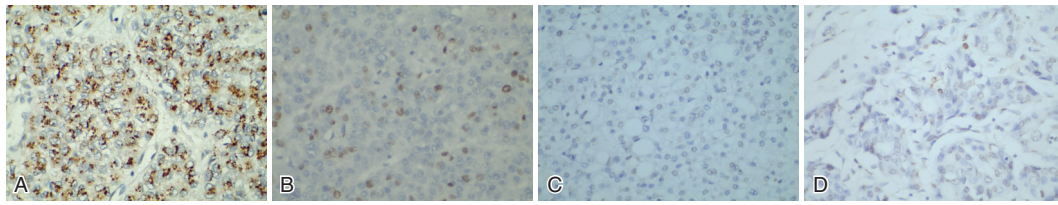
组别	n	NRIP2		DUSP14	
		阴性	阳性	阴性	阳性
癌组织	106	32(30.19)	74(69.81)	77(72.64)	29(27.36)
癌旁组织	106	76(71.70)	30(28.30)	35(33.02)	71(66.98)
χ^2 值		36.541		33.390	
P 值		<0.001		<0.001	

2.2 癌组织中NRIP2、DUSP14与PC患者病理特征的关系

NRIP2阳性、DUSP14阴性患者的TNM分期III A期占比、术前PSA水平>20 ng/mL占比、Gleason评分>7分占比高于NRIP2阴性、DUSP14阳性患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 PC患者预后情况及单因素分析

106例PC患者随访3年, 29例患者肿瘤进展, 患者3年无进展生存率为72.64%(77/106)。TNM分期I~II期、Gleason评分≤7分、NRIP2阴性、DUSP14阳性患者的3年无进展生存率高于TNM分期III A期、Gleason评分>7分、NRIP2阳性、DUSP14阴性患者, 差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表3。



注:A. NRIP2在PC患者癌组织中呈阳性表达,细胞核染色强度增强、染色阳性细胞数较多; B. NRIP2在PC患者癌旁组织中呈阴性表达,细胞核染色强度不强、染色阳性细胞数少; C. DUSP14在PC患者癌组织中呈阴性表达,细胞核染色强度不强、染色阳性细胞数少; D. DUSP14在PC患者癌旁组织中呈阳性表达,细胞核染色强度增强、染色阳性细胞数较多。

图1 NRIP2、DUSP14在PC患者癌组织及癌旁组织中的表达(HE染色,×400)

表2 癌组织中NRIP2、DUSP14与PC患者病理特征的关系 [n(%)]

组别	n	NRIP2		χ^2 值	P值	DUSP14		χ^2 值	P值
		阴性	阳性			阴性	阳性		
年龄(岁)									
<60	45	15(33.33)	30(66.67)	0.367	0.545	34(75.56)	11(24.44)	0.334	0.563
≥60	61	17(27.87)	44(72.13)			43(70.49)	18(29.41)		
吸烟史									
有	57	18(31.58)	39(68.42)	0.113	0.737	41(71.93)	16(28.07)	0.031	0.859
无	49	14(28.57)	35(71.43)			36(73.47)	13(26.53)		
TNM分期									
I~II期	71	28(39.44)	43(60.56)	8.726	0.003	47(66.20)	24(33.80)	4.493	0.034
III A期	35	4(11.43)	31(88.57)			30(85.71)	5(14.29)		
术前PSA水平(ng/mL)									
≤10	29	15(51.72)	14(48.28)	17.543	0.000	17(58.62)	12(41.38)	10.218	0.006
10~20	41	15(36.59)	26(63.41)			27(65.85)	14(34.15)		
>20	36	2(5.56)	34(94.44)			33(91.67)	3(8.33)		
Gleason评分(分)									
≤7	77	29(37.66)	48(62.34)	7.459	0.006	50(64.94)	27(35.06)	8.411	0.004
>7	29	3(10.34)	26(89.66)			27(93.10)	2(6.90)		

表3 PC患者预后的单因素分析 [n(%)]

因素	n	3年无进展生存率	χ^2 值	P值
年龄(岁)				
<60	45	31(68.89)	0.554	0.457
≥60	61	46(75.41)		
吸烟史				
有	57	40(70.18)	0.377	0.539
无	49	37(75.51)		
TNM分期				
I~II期	71	58(81.69)	8.859	0.003
III A期	35	19(54.29)		
术前PSA(ng/mL)				
≤10	29	25(86.21)	5.099	0.078
10~20	41	30(73.17)		
>20	36	22(61.11)		
Gleason评分(分)				
≤7	77	62(80.52)	8.789	0.003
>7	29	15(51.72)		
NRIP2				
阴性	32	31(96.88)	13.545	<0.001
阳性	74	46(62.16)		
DUSP14				
阴性	77	49(63.64)	11.484	0.001
阳性	29	28(96.55)		

2.4 PC患者预后的多因素Cox回归分析

将PC患者预后作为因变量(未进展=0;进展=1),将单

因素分析中有意义的指标作为自变量进行多因素Cox回归分析,结果显示,TNM分期III A期、Gleason评分>7分、NRIP2阳性、DUSP14阴性是PC患者预后的独立危险因素(P<0.05)。见表4。

3 讨论

根据统计数据显示,我国PC发病率为6.59/10万例,病死率为2.61/10万例^[8]。PC发病机制较为复杂,涉及遗传学、分子生物学以及环境等多种因素^[9]。根治性前列腺切除术是早期PC的主要且有效的治疗方法,但有部分患者术后仍会出现生化复发,影响预后^[10]。在临床实践中,血清PSA水平对PC疾病的诊疗评估起辅助作用,但PSA在良性前列腺疾病中也可升高,使得其在应用时存在一定局限性^[11]。因此,寻找与PC相关的蛋白质分子标志物极为重要。

核受体相互作用蛋白(Nuclear receptor interacting protein, NRIP)参与了蛋白质的泛素化修饰,通过蛋白酶体途径调控蛋白质的降解,维持细胞内的蛋白质稳态,在细胞生长、分化和凋亡等方面具有广泛的影响^[12]。本研究中,PC癌组织NRIP2阳性表达率高于癌旁组织,提示NRIP2参与PC的发生。进一步分析发现,NRIP2阳性患者的TNM分期III A期占比、术前PSA水平>20 ng/mL占比、Gleason评分>7分占

表4 PC患者预后的多因素Cox回归分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95% CI)值	P值
TNM分期	I~II期=0; IIIA期=1	0.931	0.224	17.274	2.537(1.636~3.936)	<0.001
Gleason评分	≤7分=0; >7分=1	0.873	0.238	13.455	2.394(1.502~3.817)	<0.001
NRIP2	阴性=0; 阳性=1	1.076	0.251	18.377	2.933(1.793~4.797)	<0.001
DUSP14	阳性=0; 阴性=1	1.139	0.246	21.438	3.124(1.929~5.059)	<0.001

比高于NRIP2阴性患者,表明NRIP2表达水平与PC病理特征密切相关,其阳性表达可能是疾病进展的重要标志。进一步研究结果显示,NRIP2阴性患者的3年无进展生存率高于NRIP2阳性患者,且NRIP2阳性是PC患者预后的独立危险因素,提示NRIP2可以作为PC患者预后评估的一个潜在生物标志物。

双特异性磷酸酶(Dual specificity phosphatases, DUSP)是具有异质性的蛋白磷酸酶,在调节细胞生长、周期调控和凋亡等过程中发挥重要作用^[13]。DUSP14是DUSP家族的一员,既往研究发现,乳腺癌和结肠癌组织中的DUSP14能够被miR-155靶向下调,在癌症早期呈现低表达^[14]。本研究中,PC患者癌组织DUSP14阳性表达率低于癌旁组织。分析原因可能是,PC患者表观遗传调控异常,启动子区高甲基化或抑制性组蛋白修饰,沉默DUSP14转录;同时,肿瘤微环境中致癌信号可能抑制DUSP14表达;且患者抑癌因子失活或致癌转录因子的靶向降解作用也可抑制DUSP14表达,导致DUSP14在癌组织表达降低^[15]。进一步分析发现,DUSP14表达与患者的TNM分期、术前PSA水平和Gleason评分有关,提示DUSP14低表达与PC的不良预后和高度侵袭性有关。本研究结果还显示,DUSP14阳性患者的3年无进展生存率高于DUSP14阴性患者,且DUSP14阴性是前列腺癌患者预后的独立危险因素,提示DUSP14阴性与PC患者术后肿瘤进展密切相关。因此,DUSP14可作为PC患者预后评估的潜在生物标志物,辅助医生判断患者预后。

综上所述,PC组织中NRIP2呈高表达,DUSP14呈低表达,两指标表达水平与TNM分期、术前PSA水平、Gleason评分及预后相关。

参考文献

[1] 沈波,李安城,朱正,等.磁共振/超声成像融合引导的经会阴前列腺穿刺活检对前列腺癌的诊断价值[J].转化医学杂志,2024,13(10):1712-1717.
 [2] 班莺.前列腺癌肿瘤标志物的研究进展[J].保健医学研究与实践,2021,18(3):146-149.
 [3] 马晨雨,强亦龙,黄天云,等.细胞周期蛋白M4的纯化和初步预测结构探讨[J].中华神经外科疾病研究杂志,2025,19(2):7-11.

[4] Xu J, Ma L, Fu P. Eriocitrin attenuates ischemia reperfusion-induced oxidative stress and inflammation in rats with acute kidney injury by regulating the dual-specificity phosphatase 14 (DUSP14) - mediated Nrf2 and nuclear factor - κ B (NF - κ B) pathways[J]. Ann Transl Med, 2021,9(4):350.
 [5] 赵劲歌,曾浩.2020年欧洲泌尿外科学会(EAU)前列腺癌指南更新荟萃与解读[J].现代泌尿外科杂志,2020,25(9):832-836+841.
 [6] 朱丙帅,段希斌,梁占强.肝内胆管癌患者MK蛋白和PRR11及CPS1的表达及意义[J].感染、炎症、修复,2025,26(1):16-21.
 [7] 张梦婷,姚利敏,李晓荣,等.前列腺癌组织中硒结合蛋白1、硒蛋白F表达与患者临床病理特征及预后的关系研究[J].中国性科学,2024,33(8):49-53.
 [8] 李星,曾晓勇.中国前列腺癌流行病学研究进展[J].肿瘤防治研究,2021,48(1):98-102.
 [9] 王培培,吴亮亮,蔡磊,等.酸性核磷蛋白32A作为癌症中潜在的预后和免疫治疗生物标志物的泛癌分析研究[J].感染、炎症、修复,2024,25(3):177-191.
 [10] 吴鹏,刘强.血清SREBP1、AMACR水平对根治性前列腺切除术后患者预后不良的预测效能[J].转化医学杂志,2024,13(8):1194-1198.
 [11] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent[J]. Eur Urol, 2021,79(2):243-262.
 [12] Tsai LK, Chen IH, Chao CC, et al. Autoantibody of NRIP, a novel AChR-interacting protein, plays a detrimental role in myasthenia gravis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021,12(3):665-676.
 [13] Ruvolo PP. Role of protein phosphatases in the cancer microenvironment[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019,1866(1):144-152.
 [14] Kia V, Paryan M, Mortazavi Y, et al. Evaluation of exosomal miR-9 and miR-155 targeting PTEN and DUSP14 in highly metastatic breast cancer and their effect on low metastatic cells[J]. J Cell Biochem, 2019,120(4):5666-5676.
 [15] 阿衣努尔·玉山,哈尼克孜·吐尔逊,王渭娜,等.致癌基因SPI1的泛癌分析鉴定及其在胶质瘤中的预后价值和免疫功能[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(3):30-38.

术前肠道准备质量及血清 SII、CA125 对结直肠癌患者生存预后的预测价值

应小洁¹ 赵斌^{1*} 成志刚¹ 张凌¹ 黄媛²

[摘要] **目的** 分析术前肠道准备质量及血清系统性免疫炎症指数(SII)、糖类抗原 125(CA125)对结直肠癌患者生存预后的预测价值。**方法** 选取2022年7月至2023年6月上海市第二人民医院、上海复旦大学附属中山医院收治的86例结直肠癌患者为研究对象,以波士顿肠道准备量表(BBPS)评估患者的术前肠道准备质量,检测患者血清SII、CA125表达。治疗后对患者进行1年随访,将患者分为预后良好组($n=65$)与预后不良组($n=21$)。采用多因素 Logistic 回归分析结直肠癌患者预后不良的独立危险因素;绘制 ROC 曲线分析 BBPS 评分及血清 SII、CA125 表达对结直肠癌患者预后不良的预测价值。**结果** 预后不良组 BBPS 评分低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良组血清 SII、CA125 表达高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,临床分期为 III~IV 期($OR=1.980$)、低分化($OR=2.008$)、有淋巴结转移($OR=2.046$)、BBPS 评分降低($OR=1.968$)、SII 高表达($OR=2.062$)及 CA125 高表达($OR=1.941$)均是结直肠癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示, BBPS 评分及血清 SII、CA125 表达及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.938、0.917、0.940、0.979($P<0.05$)。**结论** 术前肠道准备质量及血清 SII、CA125 对结直肠癌患者生存预后有一定预测价值。

[关键词] 结直肠癌; 肠道准备质量; 系统性免疫炎症指数; 糖类抗原 125

Predictive value of preoperative intestinal preparation quality and serum SII and CA125 in survival and prognosis of patients with colorectal cancer

YING Xiaojie¹, ZHAO Bin^{1*}, CHENG Zhigang¹, ZHANG Ling¹, HUANG Yuan²

(1. Department of General Surgery, Shanghai Second People's Hospital, Shanghai, China, 200011; 2. Endoscopy Center, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University in Shanghai, Shanghai, China, 200011)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive value of preoperative intestinal preparation quality, serum systemic immune inflammatory index (SII), carbohydrate antigen 125 (CA125) and survival prognosis of patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 86 patients with colorectal cancer who were admitted to Shanghai Second People's Hospital and Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University in Shanghai from July 2022 to June 2023 were selected as the research subjects. The preoperative intestinal preparation quality of patients was assessed by the Boston Bowel Preparation Score (BBPS), and the expressions of serum SII and CA125 were detected. The patients were followed up for 1 year after treatment and were divided into a good prognosis group ($n=65$) and a poor prognosis group ($n=21$). Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors of poor prognosis in patients with colorectal cancer. An ROC curve was drawn to analyze the predictive value of BBPS score, serum SII, and CA125 expression on the poor prognosis of patients with colorectal cancer. **Results** The BBPS score in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group ($P<0.05$). The levels of SII and CA125 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that clinical stage III to IV ($OR=1.980$), low differentiation ($OR=2.008$), lymph node metastasis ($OR=2.046$), decreased BBPS score ($OR=1.968$), high expression of SII ($OR=2.062$) and high expression of CA125 ($OR=1.941$) were independent risk factors for poor prognosis in colorectal cancer patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that

基金项目:上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(21ZR1438400)

作者单位:1.上海市第二人民医院普外科,上海 200011

2.上海复旦大学附属中山医院内镜中心,上海 200011

*通信作者:赵斌, E-mail: l3raven@163.com

the area under the curve (AUC) of BBPS score, serum SII, CA125 expression, and combined detection were 0.938, 0.917, 0.940 and 0.979, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The quality of preoperative bowel preparation, as well as serum SII and CA125 levels, have predictive value for the survival and prognosis of patients with colorectal cancer.

[KEY WORDS] Colorectal cancer; Intestinal preparation quality; Systemic immune inflammatory index; Carbohydrate antigen 125

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,其发病率及死亡率位居全球恶性肿瘤新发病例及死亡病例前列^[1]。根治性手术切除是结直肠癌的有效治疗方式之一,但由于结直肠癌早期症状并不明显,患者易错过最佳手术治疗时机。术前肠道准备是影响结直肠癌手术结果的重要因素,肠道准备使用不当可能会导致手术失败,甚至增加手术中转开腹、感染等不良事件发生。目前结直肠癌的发病机制尚未完全明确,近年来研究表明^[2],该病可能与膳食、遗传、免疫、炎症微环境等因素相关。系统免疫炎症指数(Systemic immune inflammatory index, SII)是评估机体炎症状态的敏感指标,而炎症反应可促进肿瘤血管生成、细胞增殖分化及侵袭转移等恶性病变进程^[3]。糖类抗原 125(Carbohydrate antigen 125, CA125)是临床常用的肿瘤标志物,对多种恶性肿瘤的诊断和预后评估具有重要作用^[4]。本研究将分析术前肠道准备质量、SII、CA125与结直肠癌患者生存预后的预测价值,以期为临床提供参考意见,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年7月至2023年6月上海市第二人民医院、上海复旦大学附属中山医院收治的86例结直肠癌患者为研究对象。纳入标准:①符合结直肠癌的诊断标准^[5];②年龄 ≥ 18 岁;③病历资料完整,且同意接受手术治疗;④患者及其家属均知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并感染性、免疫性疾病;③心肝肾等重要器官功能不全;④合并精神、认知功能障碍;⑤严重沟通或表达障碍。本研究已获得上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者的临床资料:年龄、性别、临床病理特征等。

1.2.2 术前肠道准备质量

所有患者均接受手术治疗,于手术前通过波士顿肠道准备量表(Boston Bowel Preparation Score, BBPS)^[6]评估患者的术前肠道准备质量。BBPS总分为0~9分,总分 ≥ 6 分且任一肠段评分 ≥ 2 分表示肠道准备充分,总分 < 6 分或任一肠段评分 < 2 分表示肠道准备失败。

1.2.3 血清SII及CA125检测

入院后采集所有患者空腹静脉血3 mL,以3 500 r/min离心10 min(离心半径12 cm),将分离的血清保存待检。以BS-800M全自动生化分析仪(迈瑞公司)检测中性粒

细胞、淋巴细胞和血小板计数,并计算SII值, $SII = (\text{中性粒细胞} \times \text{血小板}) / \text{淋巴细胞}$ 。采用电化学发光法检测CA125水平,按照试剂盒[Roche公司,国食药监械(进)字2012第3403171号]说明书完成检测。

1.2.4 随访

所有患者根据病变部位接受对应手术治疗,术后对患者进行1年随访,随访截止时间为2024年6月30日。所有患者均未失访,以随访期间出现病情恶化、肿瘤复发及死亡等事件为预后不良^[7],将患者分为预后良好组65例与预后不良组21例。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。呈正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析结直肠癌患者预后不良的独立危险因素;绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析BBPS评分及血清SII、CA125表达对结直肠癌患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者预后的单因素分析

两组临床分期、分化程度、淋巴结转移、BBPS评分及血清SII、CA125表达比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 结直肠癌患者预后的单因素分析 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

因素	n	预后良好组 ($n=65$)	预后不良组 ($n=21$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	≤ 60	19	13(20.00)	6(28.57)	0.271 0.603
	> 60	67	52(80.00)	15(71.43)	
性别	男	52	41(63.08)	11(52.38)	0.760 0.385
	女	34	24(36.92)	10(47.62)	
临床分期	I~II期	47	42(64.62)	5(23.81)	10.664 0.001
	III~IV期	39	23(35.38)	16(76.19)	
肿瘤直径(cm)	< 3	56	46(76.77)	10(47.62)	3.745 0.053
	≥ 3	30	19(29.23)	11(52.38)	
分化程度	高分化	44	40(61.54)	4(19.05)	11.469 0.001
	低分化	42	25(38.46)	17(80.95)	
淋巴结转移	无	43	38(58.46)	5(23.81)	7.623 0.006
	有	43	27(41.54)	16(76.19)	
BBPS(分)		6.36 \pm 0.57	5.28 \pm 0.42	7.996	< 0.001
SII		593.27 \pm	1266.81 \pm	8.705	< 0.001
		236.79	468.73		
CA125(U/mL)		10.74 \pm 5.23	41.11 \pm 19.48	11.474	< 0.001

2.2 结直肠癌患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以结直肠癌患者是否出现预后不良为因变量,以临床分期、分化程度、淋巴结转移、BBPS 评分及血清 SII、CA125 表

达为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示,临床分期为 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移、BBPS 评分降低、SII 高表达及 CA125 高表达均是结直肠癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 结直肠癌患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
临床分期	I~II 期=0, III~IV 期=1	0.683	0.226	9.133	1.980	1.271~3.083	0.003
分化程度	中高分化=0, 低分化=1	0.697	0.218	10.222	2.008	1.310~3.078	0.001
淋巴结转移	无=0, 有=1	0.716	0.232	9.525	2.046	1.299~3.224	0.002
BBPS(分)	连续变量	0.677	0.224	9.134	1.968	1.269~3.052	0.003
SII	连续变量	0.724	0.239	9.177	2.062	1.291~3.295	0.002
CA125(U/mL)	连续变量	0.663	0.198	11.212	1.941	1.316~2.861	0.001

2.3 BBPS 评分及血清 SII、CA125 表达对结直肠癌患者预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示, BBPS 评分及血清 SII、CA125 表达及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.938、0.917、0.940、0.979; 联合检测可提高敏感度和特异度($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 BBPS 评分及血清 SII、CA125 表达对结直肠癌患者预后不良的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
BBPS	5.78	0.938	0.889~0.987	0.846	0.810	<0.001
S II	867.52	0.917	0.853~0.981	0.815	0.762	<0.001
CA125	1.94	0.940	0.852~0.989	0.923	0.905	<0.001
联合检测		0.979	0.955~0.999	0.938	0.905	<0.001

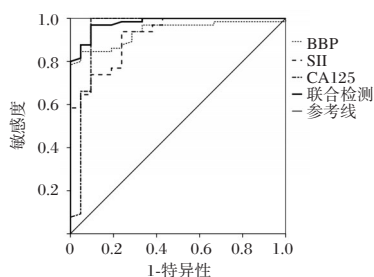


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

2020 年我国结直肠癌新增患病人数约 56 万, 占全球结直肠癌 28.8%; 死亡人数约 29 万, 占全球结直肠癌 30.6%, 且二者均保持较快上升趋势^[8]。近年来, 随着结直肠癌外科手术技术快速发展, 患者的预后情况有较大改善, 但由于多种因素影响, 不同患者的生存预后仍存在较大差异性。

术前肠道准备是结直肠手术围手术期的重要环节, 其主要通过口服药物、控制饮食、机械灌肠等形式对肠道内容物进行清除, 保持肠道清洁, 降低术后细菌感染风险^[9]。有研究报道^[10], 选择不同术前肠道准备方案的结直肠癌患者, 其无进展生存期和总生存期存在较大差异性。本研究结果显示, 预后不良组的 BBPS 评分低于预后良好组。分析原因可能是, 术前肠道准备质量不足不利于充分暴露手术视野, 影

响手术操作过程, 而且含有条件致病菌的肠内容物溢出容易增加术后感染及吻合口漏等并发症的风险, 导致结直肠癌患者预后不佳。

SII 是一种复合型炎症指标, 其综合中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数结果, 可更好地评估机体抗肿瘤细胞免疫和肿瘤炎症反应之间的关系^[11]。中性粒细胞通过释放促血管生成因子、生长因子等多种炎症介质促进肿瘤细胞增殖; 血小板可以增加肿瘤细胞的黏附能力以及帮助肿瘤细胞逃避免疫监测; 而淋巴细胞能够抑制肿瘤细胞生长和转移。血液中性粒细胞、血小板计数升高和(或)淋巴细胞计数降低均可能导致 SII 水平升高, 影响肿瘤细胞的血管生成和转移^[12]。研究表明^[13], 血清 SII 表达水平与结直肠癌根治术后患者无疾病进展期和总生存期相关, SII 低表达的患者生存预后表现更好。CA125 是一种体腔上皮细胞分泌的糖蛋白, 属于广谱肿瘤标志物^[14]。相关研究指出^[15], CA125 表达与结直肠癌患者发生发展相关, 是结直肠癌患者的重要独立预后因素, CA125 高表达患者更易出现低分化、淋巴结转移等恶性病变, 术前 CA125 高水平患者的生存率较低。本研究结果显示, 预后不良组血清 SII、CA125 表达高于预后良好组, 提示 SII、CA125 表达升高与结直肠癌生存预后相关。

多因素 Logistic 回归分析显示, 临床分期为 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移、BBPS 评分降低、SII 高表达及 CA125 高表达均是结直肠癌患者预后不良的独立危险因素。马博等^[16]研究指出, 临床分期 III~IV 期、肿瘤低分化的结直肠癌患者病情恶性程度较高, 难以完全手术切除, 术后复发率较高。马雯娟等^[17]研究表明, 结直肠癌患者预后与淋巴结转移相关, 有淋巴结转移患者的总生存率低于无淋巴结转移患者。本研究与上述研究结果基本一致, 提示临床对相关患者群体应及时给予对症措施干预, 改善结直肠癌患者生存预后。进一步 ROC 曲线分析结果显示, BBPS 评分及血清 SII、CA125 均可辅助评估结直肠癌患者生存预后, 联合检测可提高敏感度和特异度。

综上所述, 术前肠道准备质量及血清 SII、CA125 对结直肠癌患者生存预后有一定预测价值。

经皮椎体成形术对胸腰椎压缩骨折患者创伤应激因子、炎症因子及疗效的影响

赵高伟¹ 张国伟¹ 谷丰登¹ 石新成^{2*}

[摘要] **目的** 探讨经皮椎体成形术对胸腰椎压缩骨折患者创伤应激因子、炎症因子及疗效的影响。**方法** 回顾性收集许昌仁和骨伤医院骨科2021年6月至2024年6月期间接诊的148例胸腰椎压缩骨折患者的临床资料,经纳排标准剔除16例后,最终纳入132例作为研究对象,患者均接受经皮椎体成形术治疗。分析患者的临床疗效和不同时间点(术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月)创伤应激因子[血清皮质醇(Cor)、肾上腺素(EPI)、血压]、炎症因子[可溶性血管细胞黏附分子(sVCAM-1)、白介素-8(IL-8)、C反应蛋白(CRP)]以及术前和术后3个月胸腰椎功能[日本骨科协会评估治疗(JOA)评分、Oswestry功能障碍指数(ODI)、疼痛视觉模拟评分(VAS)、汉密尔顿焦虑量表评分(HAMA)和健康调查简表(SF-36)]。**结果** 132例患者经手术治疗后有效人数为125例,总有效率为94.70%。术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月患者的Cor、EPI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、sVCAM-1、IL-8、CRP逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与术前相比,术后3个月JOA、SF-36评分升高,VAS、HAMA、ODI评分降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 经皮椎体成形术可降低胸腰椎压缩骨折患者的创伤应激因子和炎症因子水平,改善胸腰椎功能、焦虑和生活质量,临床疗效好。

[关键词] 经皮椎体成形术;胸腰椎压缩骨折;创伤应激因子;炎症因子;汉密尔顿焦虑量表;胸腰椎功能

Effect of percutaneous vertebroplasty on traumatic stress factors, inflammatory factors, and therapeutic efficacy in patients with thoracolumbar compression fractures

ZHAO Gaowei¹, ZHANG Guowei¹, GU Fengdeng¹, SHI Xincheng^{2*}

(1. The orthopaedic third, Xuchang renhe Bone Injury Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000; 2. Department of Orthopedics, Xuchang People's Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of percutaneous vertebroplasty on trauma stress factors, inflammatory factors, and therapeutic efficacy in patients with thoracolumbar compression fractures. **Methods** A retrospective collection of clinical data was conducted on 148 patients with thoracolumbar compression fractures at the Department of Orthopedics at Renhe Orthopedics Hospital in Xuchang from June 2021 to June 2024. After excluding 16 cases based on inclusion and exclusion criteria, 132 patients were finally included as the study subjects, all patients received percutaneous vertebroplasty treatment. The study aimed to analyze the clinical efficacy and different time points (preoperative, postoperative 1 day, postoperative 3 days, postoperative 3 months) of trauma stress factors [serum cortisol (Cor), adrenaline (EPI), blood pressure], inflammatory factors [soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), interleukin-8 (IL-8), C-reactive protein (CRP)], as well as preoperative and postoperative thoracolumbar spine function (JOA score, Oswestry Disability Index (ODI), Visual Analog Scale (VAS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), and Health Survey Brief (SF-36)). **Results** The effective number of patients after surgical treatment was 125 out of 132, results in a total effective rate of 94.70%. The levels of Cor, EPI, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), sVCAM-1, IL-8, and CRP in patients gradually decreased at preoperative, postoperative 1 day, postoperative 3 days, and 3 months after surgery. These differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared to preoperative levels, the JOA and SF-36 scores increased, while VAS, HAMA, and ODI scores decreased in 3 months postoperatively. These changes showed statistically significant differences ($P<0.05$).

基金项目:许昌市科技计划项目(20230718116)

作者单位:1. 许昌仁和骨伤医院骨科,河南,许昌461000

2. 许昌市人民医院骨科,河南,许昌461000

*通信作者:石新成, E-mail: hnzgwg66@163.com

Conclusion Percutaneous vertebroplasty can reduce levels of trauma stress factors and inflammatory factors in patients with thoracolumbar compression fractures. It can also improve thoracolumbar function, anxiety, and quality of life. Overall, it has shown good clinical efficacy.

[KEY WORDS] Percutaneous vertebroplasty; Thoracolumbar compression fracture; Trauma stress factors; Inflammatory factors; Hamilton anxiety scale; Thoracolumbar spine function

胸腰椎压缩骨折是一种好发于老年人的脊柱损伤性疾病,骨质疏松是最为常见的病因,骨折发生时会引起剧烈的疼痛,严重影响患者的日常活动和身心健康^[1]。近年来,经皮椎体成形术(Percutaneous Vertebroplasty, PVP)作为一种微创手术方法,因其创伤小、恢复快、效果显著等优点,广泛应用于胸腰椎压缩骨折的治疗^[2]。PVP通过向压缩的椎体内注入骨水泥,恢复椎体的高度和稳定性,从而缓解疼痛,改善患者的生活质量^[3]。研究发现^[4],创伤应激因子和炎症因子水平的变化不仅可以反映患者的全身反应和局部炎症状态,还影响着患者骨折愈合和术后恢复过程。本研究旨在探讨经皮椎体成形术对胸腰椎压缩骨折患者创伤应激因子、炎症因子及疗效的影响,并为临床治疗提供更全面的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取许昌仁和骨伤医院骨科2021年6月至2024年6月期间接诊的148例胸腰椎压缩骨折患者。纳入标准:①符合胸腰椎压缩骨折的诊断标准^[5],并影像学检查确诊;②均接受经皮椎体成形术治疗;③骨折发生时间<24 h;④临床资料完整。排除标准:①因其他疾病引起的病理学骨折;②伴有重要脏器严重损伤;③伴有慢性胸腰椎疾病;④伴有精神疾病;⑤中途退出研究或其他原因失访者。经纳入、排除标准剔除16例后,最终纳入132例研究对象。研究患者中男59例,女73例;年龄平均(66.43±5.49)岁;体质指数平均(23.14±1.27);骨折部位:胸椎54例,腰椎78例。骨折原因:高处坠落18例,跌倒48例,交通事故66例。本研究经许昌仁和骨伤医院伦理委员会批准。

1.2 手术方法

取患者俯卧位,常规消毒后,使用移动式C形臂X射线机(GE OEC Elite CFDx)定位椎弓根外缘的穿刺点,行局部麻醉后,在穿刺部位做5 mm的切口。在定位引导下,将穿刺针从穿刺点推至椎弓根后缘骨皮质,在侧位图像中,调整穿刺针使其与病变椎体中线保持一致。当穿刺针到达椎体后1/5时,安置工作套管和扩张管,并使用定位钻头缓慢向前推进,当针尖到达前1/3时,逐渐向椎体内推注调制好的骨水泥,并密切关注渗漏情况。等注入椎体的骨水泥硬化后撤回穿刺针及套管等,局部压迫穿刺点3~5 min,缝合手术切口,术毕。患者术后3个月需来院复诊。

1.3 观察指标

1.3.1 实验室检查指标

于术前、术后1 d、3 d、术后3个月复诊抽取患者4 mL静

脉外周血,经10 min的离心处理(4 500 r/min,半径6 cm)后,分离上层清液-20℃低温保存。采用酶联免疫吸附法测定血清中皮质醇(cortisol, Cor)、肾上腺素(epinephrine)、可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、白介素-8(iInterleukin-8, IL-8)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平。在术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月时间点,使用血压计测量患者舒张压(systolic blood pressure, SBP)和收缩压(diastolic blood pressure, DBP),重复测量3次,取其均值记录。

1.3.2 量表评分

于术前、术后3个月复诊采用日本骨科协会评估(Japanese orthopaedic association, JOA)、Oswestry功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)量表、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和健康调查简表(36-item short form health survey, SF-36)对患者进行评估。①JOA^[6]:包括4个部分,总分0~29分,分数与功能障碍呈反比,其信度系数为0.876。②ODI^[7]:包括10项,总分0~50分,功能障碍与分值呈正比,其信度系数为0.837。③VAS^[8]:于纸上画一条10 cm长的直线,从无痛到剧痛(0~10分),患者根据自身感受在此线段上标点,由医护人员评定分值。分值与疼痛程度成正比,其信度系数为0.874。④HAMA^[9]:共14个项目,总分0~56分,分值与焦虑程度成正比。预调查其信度系数为0.859。⑤SF-36^[10]:共36项,总分为0~100分,生活质量与分值成正比,其信度系数为0.835。

1.3.3 临床疗效

制定疗效评价标准^[11]。显效:JOA评分改善率>70%,骨折部位疼痛缓解或消失;有效:JOA评分改善率在40~70%,骨折部位疼痛好转;无效:未达上述标准,骨折部位疼痛加重。JOA评分改善率=(治疗后评分-治疗前评分)/(29-治疗前评分)。临床总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0计量资料呈正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,多个时间点比较采用方差分析,两两比较采用配对样本t检验;计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

132例患者接受经皮椎体成形术治疗后显效的有72例(54.55%),有效的有53例(40.15%),无效的有7例(5.30%)。总有效人数为125例,临床总有效率为94.70%。

2.2 不同时间点创伤应激因子水平的变化

患者术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月其Cor、EPI、

SBP、DBP水平逐渐下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。

见表1。

表1 不同时间点创伤应激因子水平的变化 ($\bar{x}\pm s$)

时间	n	Cor(g/L)	EPI(ng/L)	SBP	DBP
术前	132	82.21±24.32	124.53±11.56	142.43±10.03	96.34±8.51
术后1 d	132	77.38±20.13 ^a	115.24±10.89 ^a	138.59±6.24 ^a	94.36±5.94 ^a
术后3 d	132	70.12±18.52 ^{ab}	102.39±10.22 ^{ab}	133.14±5.61 ^{ab}	91.27±5.12 ^{ab}
术后3个月	132	64.43±15.67 ^{abc}	92.34±9.61 ^{abc}	126.56±5.37 ^{abc}	89.26±4.21 ^{abc}
F值		20.496	235.491	125.634	34.630
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$;与术后1 d比较,^b $P<0.05$;与术后3 d比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 不同时间点炎症因子的变化

患者术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月其sVCAM-1、IL-8、CRP水平逐渐下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同时间点炎症因子的变化 ($\bar{x}\pm s$)

时间	n	sVCAM-1(μg/L)	IL-8(μg/L)	CRP(mg/L)
术前	132	183.42±25.35	20.43±3.14	50.34±6.27
术后1 d	132	154.36±24.43 ^a	18.57±3.21 ^a	45.21±5.89 ^a
术后3 d	132	121.54±20.78 ^{ab}	16.34±2.59 ^{ab}	38.26±5.48 ^{ab}
术后3个月	132	94.25±12.41 ^{abc}	14.36±2.04 ^{abc}	24.37±4.15 ^{abc}
F值		435.357	118.601	552.359
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$;与术后1 d比较,^b $P<0.05$;与术后3 d比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 不同时间点腰椎功能的变化

与术前比较,患者术后3个月JOA评分上升,ODI评分下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同时间点腰椎功能的变化 [($\bar{x}\pm s$),分]

时间	n	JOA	ODI
术前	132	14.52±1.20	33.43±2.15
术后3个月	132	21.36±1.59 ^a	18.59±1.67 ^a
t值		-39.450	62.628
P值		<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 不同时间点VAS、HAMA、GCQ评分的变化

与术前比较,患者术后3个月的VAS、HMAM评分降低,SF-36评分上升($P<0.05$)。见表4。

表4 不同时间点VAS、HAMA、GCQ评分的变化 [($\bar{x}\pm s$),分]

时间	n	VAS	HAMA	SF-36
术前	132	6.34±1.20	22.15±3.36	46.34±6.12
术后3个月	132	3.16±0.95 ^a	12.43±2.14 ^a	72.69±5.26 ^a
t值		23.871	28.033	-37.545
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

胸腰椎压缩骨折是临床常见的骨科疾病,多由前屈外力导致椎体前部受压呈楔形变,常见于骨密度和骨量下降的老

年人和绝经后女性,延误治疗可能影响骨折愈合,严重影响患者生活质量和预后^[12]。传统的治疗方法包括保守治疗和开放手术。保守治疗适用于骨折稳定的患者,但其治疗效果有限,还可能会发生血栓、感染和溃疡等并发症;传统开放手术对患者创伤较大,患者卧床时间延长,影响患者腰椎功能恢复的速度,治疗效果不佳^[13]。PVP具有疗效好、术后恢复时间短、并发症少等优势,已成为胸腰椎压缩性骨折的主要治疗手段。

本研究结果显示,PVP治疗胸腰椎压缩骨折的临床总有效率为94.70%,术后3个月的ODI、VAS评分下降,JOA评分上升。说明PVP能改善胸腰椎压缩骨折的胸腰椎功能,缓解疼痛。分析其原因为,向损伤处的椎体注入骨水泥不仅可以承担受损处轴向应力,稳定椎体结构,促进愈合和胸腰椎功能恢复,其释放的热量还能阻断椎体神经末梢的感觉传递,从而发挥止痛效果。此外,本研究结果还显示,术后3个月HAMA评分下降,SF-36评分上升。患者发生骨折后,其活动受限,身体和社会功能削弱,从而产生焦虑情绪,生活质量也随之下降^[14]。PVP手术创伤小,术后恢复较快,患者可在短时间内下床活动,通过日常活动与社会交融,缓解患者焦虑状态,逐渐提升生活质量。

骨折发生初期,机体组织和血管遭到破坏,大量促炎因子被释放,引发炎症反应,影响骨折愈合过程。IL-8、CRP是常见的炎症标志物,sVCAM-1是一种可溶性的跨膜蛋白,当椎体和关节发生炎症时,其表达水平上升。本研究结果显示,术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月患者的sVCAM-1、IL-8、CRP呈下降趋势。分析其原因可能为,PVP通过骨水泥固定骨折椎体,减少椎骨髓的暴露,从而调节机体局部的免疫反应,减少炎症因子的生成,并缩短患者术后卧床时间,从而降低全身炎症反应、压疮、尿路感染等并发症的发生^[15]。此外,创伤应激反应会导致患者疼痛加剧,影响患者骨折愈合和胸腰椎功能恢复,进而影响患者的生活质量。Cor、EPI由下丘脑-垂体-肾上腺轴调节分泌的,与创伤应激反应有关,血压也会因为机体创伤应激而有所变化^[16]。研究结果显示,术前、术后1 d、术后3 d、术后3个月患者的Cor、EPI、SBP、DBP水平逐渐下降,趋于正常人水平。推测其原因为,PVP能在短时间内注入骨水泥,在减少机体的手术创伤的同时,还能较好地控制骨折椎体的损伤,逐渐恢复并稳定血液循环。

综上,PVP可以缓解胸腰椎骨折患者的创伤应激和炎症状态,降低疼痛和焦虑程度,改善患者的胸腰椎功能和生活质量,临床疗效好。

参考文献

- [1] 郑伟杰,马航展,曾展鹏.胸腰椎压缩性骨折复位床联合经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的疗效[J].实用医学杂志,2023,39(3):326-331.
- [2] 田晓芳,田国华,郑艳杰,等.阿仑磷酸钠辅助PVP治疗对老年骨质疏松性压缩性骨折BALP,PTH及N-MID-OT水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):166-169+173.
- [3] 蒋维利,刘涛,张青波,等.基于3D打印技术改良单边经皮穿刺椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折[J].中国骨伤,2024,37(1):7-14.
- [4] 李明艳,刘子豪,董桂贤,等.合并内外侧稳定性破坏的老年踝关节骨折手术患者联合韧带弹性内固定修复的治疗效果[J].中国老年学杂志,2024,44(23):5697-5701.
- [5] 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.原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):304-315.
- [6] Kuribayashi M, Takahashi KA, Fujioka M, et al. Reliability and validity of the Japanese Orthopaedic Association hip score [J]. J Orthop Sci, 2010, 15(4):452-8.
- [7] Monticone M, Baiardi P, Vanti C, et al. Responsiveness of the Oswestry Disability Index and the Roland Morris Disability Questionnaire in Italian subjects with sub-acute and chronic low back pain[J]. Eur Spine J, 2012, 21(1):122-129.
- [8] Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales [J]. Pain, 2011, 152(10):2399-2404.
- [9] 赵志芳,陈菲儿,郭巧英,等.穴位刺激调控法对减轻骨科择期手术患者焦虑的效果[J].中华护理杂志,2019,54(5):696-699.
- [10] 叶超群,孙天胜,李放,等.SF-36简明健康问卷在几种骨关节疾病患者中的应用研究[J].中国康复医学杂志,2012,27(12):1111-1115+1119.
- [11] 罗俊然,谢子龙,邓进哲.椎体成形术结合补肾壮骨汤治疗高龄骨质疏松性胸腰椎压缩骨折的临床观察[J].中医临床研究,2020,12(34):85-87.
- [12] 范春兰,顾联斌.基于“治未病”理念综合干预老年骨质疏松高危人群效果观察[J].华南预防医学,2020,46(3):250-253.
- [13] 李永新,尹利荣,刘永权,等.PKP术中不同入路对老年胸腰椎压缩性骨折患者腰椎功能、疼痛症状的改善效果[J].中国老年学杂志,2024,44(19):4664-4667.
- [14] 王昱,程馨慧,王盼盼,等.老年髋部骨折患者跌倒恐惧、焦虑和抑郁的交叉滞后分析[J].现代预防医学,2024,51(3):495-499+506.
- [15] Park HJ, Jo HJ, Lee J, et al. Percutaneous Vertebroplasty in a Patient with Chronic Back Pain Caused by Multiple Schmorl's Nodes: A Case Report [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(10):1839.
- [16] 彭印文,李永军,崔邦胜,等.骨水泥型与生物型假体半髋置换治疗老年股骨颈骨折的创伤程度及骨代谢比较[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(10):1514-1518.

(上接第1482页)

参考文献

- [1] 叶彬,王昌成.结直肠癌患者免疫相关标志物与患者临床病理特征及预后的关系[J].中国临床研究,2024,37(9):1347-1352.
- [2] 李瑞,袁宇,蔡挺.结直肠癌发病机制及中西医治疗研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(1):289-297.
- [3] Couto BG, Johnson KC, Bhirud A, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Association with Survival in Patients Undergoing Trimodality Therapy for Lung Cancer [J]. Oncology, 2022, 100(5):247-256.
- [4] Lin S, Wang Y, Peng Z, et al. Detection of cancer biomarkers CA125 and CA199 via terahertz metasurface immunosensor [J]. Talanta, 2022, 248:123628.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2023年版)[J].中华外科杂志,2023,61(8):617-644.
- [6] Lu W, Zhou K, Cai C, et al. Effects on BBPS score with bowel preparation time and dosage [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(27):e29897.
- [7] 杨小冬,慕竹青,孟娜娜,等.结直肠癌患者血清CRP/ALB、GDF-15、VEGF、IL-37水平与预后的关联[J].郑州大学学报(医学版),2023,58(5):703-708.
- [8] 丁中航,王晓辉,顾晓芬,等.中晚期结直肠癌患者生活质量及健康相关影响因素分析[J].中华肿瘤防治杂志,2024,31(19):1209-1215.
- [9] Nalluri-Butz H, Bobel MC, Nugent J, et al. A pilot study demonstrating the impact of surgical bowel preparation on intestinal microbiota composition following colon and rectal surgery [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):10559.
- [10] Li Z, Chu Y, Zhao Z, et al. High-intensity mechanical bowel preparation before curative colorectal surgery is associated with poor long-term prognosis [J]. Int J Colorectal Dis, 2023, 38(1):13.
- [11] Menyhart O, Fekete JT, Gyórfy B. Inflammation and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of the Prognostic Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Systemic Inflammation Response Index (SIRI) [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15):8441.
- [12] 刘雪玲,李青,许永潜,等.ALP、肿瘤标志物和免疫炎症指标对乳腺癌骨转移的预测价值[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2023,44(6):592-601.
- [13] 欧歌,何丹玲,谢凯强,等.术前营养/炎症指标与结直肠癌根治术后患者预后的关系[J].胃肠病学,2023,28(7):389-396.
- [14] Ji H, Wang Z, Wang S, et al. Highly Stable InSe-FET Biosensor for Ultra-Sensitive Detection of Breast Cancer Biomarker CA125 [J]. Biosensors (Basel), 2023, 13(2):193.
- [15] 荣汶青,邵诗芸,浦匀舟,等.血浆外泌体VPS37C联合血清糖类抗原125、碱性磷酸酶在转移性结直肠癌诊断中的临床价值[J].海军军医大学学报,2023,44(8):945-951.
- [16] 马博,周军,李建刚,等.SATB1、CBX7表达预测结直肠癌患者术后复发的价值[J].中国现代医学杂志,2022,32(20):90-95.
- [17] 马雯娟,任建伟,常守凤,等.PD-L1在结直肠癌肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞中的表达与临床病理特征及预后的相关性[J].现代肿瘤医学,2023,31(14):2660-2665.

IBI、IL-6在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染患者疾病转归中的预测价值

王琴* 蒲成坤 王登朝 冯雪芹 梁林林

【摘要】 目的 分析炎症负担指数(IBI)、白介素-6(IL-6)在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染患者疾病转归中的预测价值。方法 选择2021年1月至2024年5月德阳第五医院收治的84例CRKP感染患者作为研究对象,并根据治疗后疾病转归情况分为预后不良组($n=22$)和预后良好组($n=62$)。比较两组一般资料及白细胞计数、血小板计数、C反应蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、IL-6、IBI水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析IBI、IL-6对CRKP感染患者疾病转归的评估价值,采用多因素Logistic回归分析探讨CRKP感染患者疾病转归的相关因素。结果 预后不良组病情程度为重症比例、多器官功能衰竭比例、使用血管活性药物比例及白细胞计数、C反应蛋白、中性粒细胞计数、IL-6、IBI均高于预后良好组,淋巴细胞计数低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,IL-6、IBI及两指标联合评估CRKP感染患者疾病转归的曲线下面积(AUC)(95%CI)分别为0.841(0.791~0.891)、0.865(0.815~0.915)、0.908(0.858~0.958)。多因素分析显示,病情程度重度、有多器官功能衰竭、有使用血管活性药物及IBI >30.58 、IL-6 >184.56 pg/mL均为CRKP感染患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 IBI、IL-6异常升高是CRKP感染患者预后不良的危险因素,两指标联合检测可显著提高CRKP感染患者预后不良风险的预测效能。

【关键词】 炎症负担指数;白介素-6;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染;疾病转归

Relationship between the inflammatory burden index, interleukin6, and disease outcomes in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

WANG Qin*, PU Chengkun, WANG Dengchao, FENG Xueqin, LIANG Linlin

(Department of Clinical Laboratory, Deyang Fifth Hospital, Deyang, Sichuan, China, 618000)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the predictive value of inflammation burden index (IBI) and interleukin-6 (IL-6) in disease outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infection. **Methods** 84 cases with CRKP infection from January 2021 to May 2024 were selected and divided into the poor prognosis group ($n=22$) and the good prognosis group ($n=62$) based on the disease outcomes after treatment. The general data and the levels of white blood cell count, platelet count, C-reactive protein, neutrophil count, lymphocyte count, IL-6, and IBI were analyzed and compared between the two groups. The ROC was used to analyze the evaluation value of IBI and IL-6 on the disease outcome of patients with CRKP infection, and multivariate logistic regression was used to analyze the related factors affecting the disease outcome of patients with CRKP infection. **Results** In the poor prognosis group, the proportion of severe disease, multiple organ failure, use of vasoactive drugs, leukocyte count, C-reactive protein, neutrophil count, IL-6, and IBI were higher compared to the group with good prognosis. Additionally, the lymphocyte count was lower in the poor prognosis group ($P<0.05$). According to ROC curve analysis, the area under the curve (AUC) (95% CI) for IL-6, IBI, and the combination of IL-6 and IBI in predicting disease outcomes for CRKP infection cases were 0.841 (0.791~0.891), 0.865 (0.815~0.915) and 0.908 (0.858~0.958), respectively. The severity of the disease, presence of multiple organ failure, use of vasoactive drugs, IBI >30.58 , and IL-6 >184.56 pg/mL were identified as risk factors for poor prognosis in CRKP infection cases ($P<0.05$). **Conclusion** An abnormal increase in IBI and IL-6 is a risk factor for poor prognosis in patients with CRKP infection. The combination of these two indexes can significantly enhance the prediction efficiency of poor prognosis risk in patients with CRKP infection.

【KEY WORDS】 Inflammation burden index; Interleukin-6; Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection; Disease outcome

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ207)

作者单位:德阳第五医院检验科,四川,德阳 618000

*通信作者:王琴, E-mail: 18090026112@163.com

肺炎克雷伯菌是引起院内感染的常见革兰阴性菌,临床常采用碳青霉烯类抗生素进行抗感染治疗。近年来,随着我国抗菌药物大量滥用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(Carbidenes-resistant Klebisella pneumoniae, CRKP)感染发生率呈明显上升趋势。2014-2019年期间,CRKP检出率上升4.5%,不仅增加了治疗难度、治疗费用和住院时间,导致医疗资源的过度消耗,还严重影响抗菌治疗患者的预后^[1-2]。因此,早期预测CRKP感染预后对实施合适治疗及改善预后具有重大的意义。炎症负担指数(inflammatory burden index, IBI)作为由C-反应蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞计算得出的综合炎症指标,近年来常用于评估机体免疫功能。既往有研究报道^[3],IBI与食管癌肿瘤分期呈正相关,能有效预测患者预后和手术部位感染发生。白介素-6(Interleukin-6, IL-6)是一种炎性因子,主要参与机体炎性反应。既往研究报道^[4],血清IL-6水平异常升高可通过调节炎症反应,加剧患儿败血症的病情严重程度,可作为预测患儿死亡风险的有效指标。本研究旨在通过分析IBI和IL-6水平变化,明确其在CR-KP感染患者疾病转归中的预测价值,为临床早期诊断、病情监测及预后评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年1月至2024年5月德阳第五医院收治的84例CRKP感染患者作为研究对象,男、女分别46例、38例;年龄20~80岁,平均(50.64±3.66)岁;体质指数平均(23.64±0.47)kg/m²。纳入标准:①经病原菌培养、鉴定和药敏试验证实为CRKP感染阳性者^[5];②签署知情同意书;③药敏结果完整者。排除标准:①合并重要脏器功能障碍者;②其他病原菌感染者;③合并恶性肿瘤疾病、凝血功能障碍疾病及其他严重感染者;④长期应用糖皮质激素者;⑤妊娠与哺乳期女性者;⑥既往精神病史者;⑦实验室检查结果、病理结果等临床相关数据不完整者;⑧无法完全配合研究或中途主动要求出院者。本研究方案通过本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

通过电子病历系统收集本研究患者一般资料,包括性别、年龄、体质指数、病情程度、饮酒史、吸烟史、高血压、高脂血症、多器官功能衰竭、使用血管活性药物等。

1.2.2 实验室相关生化指标及IBI、IL-6检测

纳入对象入院后均抽取空腹外周静脉血6 mL(分2份处理)。一份全血用于检测白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数,采用Sysmex XN-1000血细胞分析仪及其配套试剂(希森美康株式会社)进行检测。另一份室温下以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min后取血浆用于检测血清C反应蛋白和血清IL-6水平,分别采用TBA-2000FR全自动生化分析仪及其配套试剂(四川沃文特

生物技术有限公司)、胶乳免疫比浊法检测C反应蛋白,以及LA3000全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂(四川沃文特生物技术有限公司)、化学发光法检测IL-6。IBI=C反应蛋白×中性粒细胞/淋巴细胞。具体步骤按说明书操作。

1.2.3 疾病转归及分组

本研究84例CRKP感染患者入院后均接受抗感染等治疗,并根据治疗28 d后的疾病转归情况分为预后不良组($n=22$)、预后良好组($n=62$),其中28 d内死亡者作为预后不良组。

1.3 统计学分析

运用SPSS 24.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料使用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析IBI、IL-6对CRKP感染患者疾病转归的评估价值,采用多因素Logistic回归分析CRKP感染患者疾病转归的相关因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后不良组、预后良好组一般资料比较

预后不良组、预后良好组患者性别、年龄、体质指数、饮酒史比例、吸烟史比例、高血压比例、高脂血症比例比较差异无统计学意义($P>0.05$);预后不良组患者病情程度为重症比例、多器官功能衰竭比例、使用血管活性药物比例均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 预后不良组、预后良好组一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

指标	预后不良组 ($n=22$)	预后良好组 ($n=62$)	χ^2/t 值	P 值	
性别	男	12(54.55)	34(54.84)	0.001	0.981
	女	10(45.45)	28(45.16)		
年龄(岁)	50.88±3.74	50.60±3.64	0.308	0.759	
体质指数(kg/m ²)	23.58±0.42	23.67±0.50	-0.754	0.453	
病情程度	轻中度	8(36.36)	42(67.74)	8.969	0.003
	重度	16(72.73)	20(32.26)		
饮酒史	9(40.91)	23(37.10)	0.100	0.752	
吸烟史	11(50.00)	30(48.39)	0.017	0.897	
高血压	6(27.27)	15(25.19)	0.082	0.774	
高脂血症	7(31.82)	18(29.03)	0.060	0.806	
多器官功能衰竭	13(59.09)	8(12.90)	18.475	<0.001	
使用血管活性药物	18(81.82)	23(37.10)	12.998	<0.001	

2.2 预后不良组、预后良好组IBI、IL-6及相关生化指标比较

预后不良组、预后良好组患者血小板计数比较差异无统计学意义($P>0.05$);预后不良组患者白细胞计数、C反应蛋白、中性粒细胞计数、IL-6及IBI均高于预后良好组,淋巴细胞计数低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 IBI、IL-6对CRKP感染患者疾病转归的评估价值

ROC曲线分析显示,IL-6、IBI及两指标联合评估CRKP感染患者疾病转归的曲线下面积(a rea under the curve, AUC)(95%CI)分别为0.841(0.791~0.891)、0.865(0.815~0.915)、0.908(0.858~0.958)。见表3、图1。

表2 预后不良组、预后良好组 IBI、IL-6 及相关生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组 (n=22)	预后良好组 (n=62)	χ^2/t 值	P值
白细胞计数($\times 10^9/L$)	15.69 \pm 3.62	10.44 \pm 2.14	8.135	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	256.65 \pm 50.36	255.96 \pm 49.88	0.056	0.956
C反应蛋白(mg/L)	6.84 \pm 1.12	5.01 \pm 0.74	8.639	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	8.19 \pm 1.49	5.66 \pm 0.90	9.421	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.14 \pm 0.21	2.64 \pm 0.39	-17.135	<0.001
IL-6(pg/mL)	133.69 \pm 20.69	118.60 \pm 17.49	3.311	0.001
IBI	49.14 \pm 10.36	10.96 \pm 2.44	27.233	<0.001

表3 IBI、IL-6 对 CRKP 感染患者疾病转归的评估价值

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度	特异度
IL-6	0.841	0.791~0.891	184.56 pg/mL	0.909	0.613
IBI	0.865	0.815~0.915	30.58	0.909	0.661
两指标联合	0.908	0.858~0.958		0.864	0.887

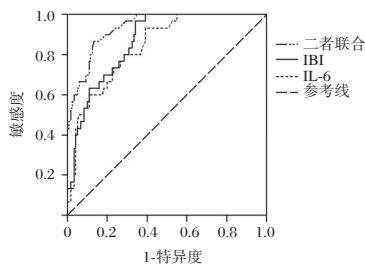


图1 ROC 曲线图

2.4 CRKP感染患者疾病转归的多因素分析

以CRKP感染患者疾病转归情况作为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以病情程度、多器官功能衰竭、使用血管活性药物及IBI、IL-6作为自变量,经二分类Logistic逐步回归分析显示,病情程度重度($OR=1.944, 95\%CI: 1.383\sim 2.735$)、有多器官功能衰竭($OR=2.612, 95\%CI: 1.727\sim 3.949$)、有使用血管活性药物($OR=2.895, 95\%CI: 1.767\sim 4.744$)及 $IBI>30.58$ ($OR=3.789, 95\%CI: 2.000\sim 7.178$)、 $IL-6>184.56$ pg/mL($OR=4.697, 95\%CI: 2.239\sim 9.854$)均为CRKP感染患者预后不良发生的危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

CRKP是指对至少一种碳青霉烯类抗菌药物耐药或能够产生碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌。近年来,CRKP感染的研究虽取得了显著进展,但由于碳青霉烯类药物的大量及不合理使用,我国CRKP感染率仍呈逐年上升趋势,严重威胁公共健康^[6-7]。CRKP感染的发生不仅导致常规药物的选择

受到限制,增加临床治疗的复杂性,还显著提升患者病死率^[8]。早期识别CRKP感染患者疾病转归,能够为临床制定干预措施以及改善预后提供有效的科学依据。

IL-6作为促炎性因子,主要由B细胞、T细胞等多种细胞合成,可调节多种细胞参与机体炎症反应活动^[9]。既往Persic等^[10]研究报道,全身炎症反应综合征患者血清中IL-6水平显著升高,且与患者院内死亡率呈正相关。毕潇文等^[11]研究报道,血清IL-6在肺炎支原体患儿中异常升高,可加重支气管哮喘症状,有效估肺炎支原体感染程度。IBI是一种新型复合指标,既往朱琳等^[12]研究报道,IBI升高可通过激活炎症因子介导的促肿瘤通路,加速结直肠癌进展,是患者预后的独立危险因素。漆星月等^[13]研究报道,IBI水平升高可破坏吉兰-巴雷综合征患者炎症免疫调节的动态平衡,进而促使病情加重。

本研究发现,预后不良组患者IL-6、IBI均高于预后良好组,提示IL-6、IBI异常升高可能参与CRKP感染发生发展。ROC曲线显示,IL-6、IBI评估CRKP感染患者疾病转归的AUC分别为0.841、0.865,提示IBI、IL-6均可有效评估CRKP感染患者疾病转归,当其超过截断值时,提示患者具有较高的预后不良发生风险。回归分析显示, $IBI>30.58$ 、 $IL-6>184.56$ pg/mL均为影响CRKP感染患者预后不良发生的危险因素,进一步证实IL-6、IBI与CRKP感染患者疾病转归密切相关。提示动态监测抗菌疗程中IL-6、IBI变化可有效预测患者疾病转归,为临床防治提供依据。IL-6作为多功能炎症细胞因子,可激活多条信号通路促进炎症发展^[14]。因此,本研究认为CRKP感染血清IL-6水平增加可加重体内炎症,进而促使病情加重,增加预后不良发生风险。CRKP感染可诱发全身炎症反应综合征,病理机制:①激活中性粒细胞介导的先天性免疫应答,并促进肝脏合成大量C-反应蛋白;②诱导淋巴细胞凋亡及免疫抑制性细胞因子(如IL-10)释放,导致获得性免疫耗竭。上述过程共同驱动IBI异常升高,而IBI升高可通过正反馈环路进一步加剧促炎介质(如IL-6)风暴与免疫稳态失衡,最终显著增加患者不良预后风险^[15]。进一步研究发现,IBI联合IL-6评估CRKP感染患者疾病转归的AUC为0.908,高于单一指标,提示IBI和IL-6联合检测在CRKP感染患者的临床管理中具有重要的应用价值。通过合理应用联合检测,能够提高预后评估的准确性,优化治疗决策,改善患者的临床结局。

综上所述,IBI、IL-6异常升高是CRKP感染患者预后不良的危险因素,两指标联合可显著提高CRKP感染患者预后不良风险的预测效能。

表4 CRKP感染患者疾病转归多因素分析

变量	赋值	β 值	S.E值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
病情程度	轻中度=0,重度=1	0.665	0.174	14.606	1.944(1.383~2.735)	<0.001
多器官功能衰竭	无=0,有=1	0.960	0.211	20.700	2.612(1.727~3.949)	<0.001
使用血管活性药物	无=0,有=1	1.063	0.252	17.794	2.895(1.767~4.744)	<0.001
IBI	$\leq 30.58=0, >30.58=1$	1.332	0.326	16.694	3.789(2.000~7.178)	<0.001
IL-6	≤ 184.56 pg/mL=0, >184.56 pg/mL=1	1.547	0.378	16.749	4.697(2.239~9.854)	<0.001

CALLY在预测血液病患者化疗相关口腔黏膜炎中的临床价值

张博超^{1*} 石大民¹ 桂恒¹ 李方祺² 黎敏³

[摘要] 目的 探讨C-反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(CALLY)比值在预测血液病患者化疗相关口腔黏膜炎(CIOM)中的临床价值。方法 选取2020年3月至2024年7月于广德市人民医院化疗的102例血液病患者作为研究对象,根据是否发生CIOM将其分入CIOM组($n=24$)与非CIOM组($n=78$)。比较两组CALLY比值;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析CALLY比值对血液病患者CIOM发生的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析血液病患者CIOM发生的影响因素。结果 CIOM组CALLY比值明显低于非CIOM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CALLY比值预测血液病患者CIOM发生的AUC为0.893(95%CI:0.848~0.943),截点值为1.06,灵敏度为0.917,特异度为0.667。CIOM组疾病类别淋系疾病占比、有口腔疾病史占比、是联合化疗占比、有使用甲氨蝶呤占比高于非CIOM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:有口腔疾病史、有使用甲氨蝶呤是血液病患者CIOM发生的危险因素,CALLY比值 >1.06 是血液病患者CIOM发生的保护因素($P<0.05$)。结论 低CALLY比值与血液病患者CIOM发生密切相关,CALLY比值在预测血液病患者CIOM发生中具有较好的临床价值。

[关键词] C-反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞比值;血液病;化疗;口腔黏膜炎

CALLY ratio in predicting chemotherapy-induced oral mucositis in hematological patients

ZHANG Bochao^{1*}, SHI Damin¹, GUI Heng¹, LI Fangqi², LI Min³

(1. Department of Hematology, 2. Department of Laboratory Medicine, 3. Department of Oncology, Guangde People's Hospital, Guangde, Anhui, China, 242200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of the C-Reactive Protein-Albumin-Lymphocyte (CALLY) ratio in predicting chemotherapy-induced oral mucositis (CIOM) in hematological patients. **Methods** A total of 102 hematological patients who received chemotherapy at our hospital from March 2020 to July 2024 were selected as the research subjects and divided into the CIOM group ($n=24$) and the non-CIOM group ($n=78$) based on whether they developed CIOM. The CALLY ratios of the two groups were compared. The predictive value of the CALLY ratio for CIOM in hematological patients was analyzed using the ROC curve. The influencing factors of CIOM in hematological patients were explored by multivariate logistic stepwise regression. **Results** The CALLY ratio in the CIOM group was significantly lower than that in the non-CIOM group ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the CALLY ratio for predicting CIOM in hematological patients was 0.893 (95%CI: 0.848~0.943), with a cut-off value of 1.06, a sensitivity of 0.917, and a specificity of 0.667. The proportion of lymphoid diseases, history of oral diseases, combined chemotherapy, and use of methotrexate in the CIOM group was higher than that in the non-CIOM group ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that a history of oral disease and use of methotrexate are risk factors for CIOM in patients with hematological disorders, while a CALLY ratio greater than 1.06 is a protective factor for CIOM in patients with hematological disorders ($P<0.05$). **Conclusion** A low CALLY ratio is closely related to the occurrence of CIOM in hematological patients. The CALLY ratio has good clinical value in predicting CIOM in hematological patients.

[KEY WORDS] C-reactive protein-albumin-lymphocyte ratio; Hematological diseases; Chemotherapy; Oral mucositis

基金项目:安徽省安庆市卫生健康科研项目(JSZ053)

作者单位:1. 广德市人民医院血液内科,安徽,广德 242200

2. 广德市人民医院检验科,安徽,广德 242200

3. 广德市人民医院肿瘤科,安徽,广德 242200

*通信作者:张博超, E-mail:Zbc654563168@163.com

血液病是指原发于造血系统的疾病统称,包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等,可表现为造血细胞异常增殖或功能失调,从而导致血液异常改变,引发贫血、感染、出血、高热等症状^[1]。血液病的常见治疗方式为化疗,其通过使用细胞毒性药物抑制或杀灭异常增殖癌细胞,以达到控制病情、延长生存期的目的^[2]。然而,化疗后患者的免疫功能会下降,极易发生感染和炎症反应,引发化疗相关口腔黏膜炎(chemotherapy-induced oral mucositis, CIOM),进而降低患者的生活质量。因此,对血液病患者 CIOM 进行早期预测和干预具有重要临床意义^[3]。C-反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(c-reactive protein albumin lymphocyte, CALLY)比值是一种结合了C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白蛋白和淋巴细胞的复合指标,通过将炎症、免疫功能与营养状况联系起来,更全面地评估患者的整体健康状况^[4]。既往研究表明^[5],CALLY 比值在多种癌症的预后评估中具有重要价值。本研究拟探讨 CALLY 比值在预测血液病患者 CIOM 中的临床价值,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月至2024年7月于广德市人民医院化疗的102例血液病患者作为研究对象。纳入标准:①于本院确诊为恶性血液病,且符合血液病的诊断标准^[6];②根据病理结果和疾病分类选择合适的化疗药物,由同一医护团队进行化疗的住院患者;③年龄 ≥ 18 岁;④临床资料齐全;⑤患者或其家属自愿参与本研究,签署同意书。排除标准:①同时合并其他恶性肿瘤者;②合并严重感染、口腔恶性疾病者;③合并有严重的自身免疫疾病、代谢性疾病者;④合并有肝、肾、心脏及肺部器官严重功能障碍者;⑤进行同步放化疗或拒绝化疗、不能耐受化疗药物者;⑥病情危重者;⑦已发生口腔黏膜炎的患者;⑧存在癫痫病史、认知障碍或精神疾病者。本研究经医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

入组时收集102例血液病患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、疾病类别、吸烟史、饮酒史、口腔疾病史、联合化疗、化疗次数、使用甲氨蝶呤、使用糖皮质激素、白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板计数等。

1.2.2 血液检测及CALLY 比值计算

采集102例血液病患者入院时空腹静脉血样4 mL,将其分为2份,每份2 mL,一份采用Sysmex XN1000全自动血细胞分析仪检测淋巴细胞计数;另一份进行3 000 r/min离心10 min,离心半径为8 cm,离心后保留上层清液,采用全自动生化分析仪免疫比浊法测定血清白蛋白水平,采用免疫散射比浊法测定CRP水平,最后计算CALLY 比值,计算公式为白蛋白(g/L) \times 淋巴细胞($\times 10^9/L$)/[CRP(mg/L) $\times 10$]。

1.2.3 CIOM 判断及分组

由本院经过专门培训的护理人员采用世界卫生组织(world health organization, WHO)口腔黏膜炎评估量表^[7]对患者 CIOM 发生情况进行判断。该量表将口腔黏膜炎严重程度分为0~4级:0级为无口腔黏膜炎;1级为口腔黏膜红斑,轻度疼痛;2级为口腔黏膜红斑,溃疡,疼痛加重,但可进食干食;3级为黏膜红斑溃疡呈片状,疼痛较2级重,仅能进食流质;4级为口腔黏膜大面积溃疡,剧烈疼痛,不能进食;将1~4级的患者纳入 CIOM 组($n=24$),0级患者纳入非 CIOM 组($n=78$)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(上下四分位数)表示,行Wilcoxon符号秩和检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析CALLY 比值对血液病患者 CIOM 发生的预测价值;采用多因素 Logistic 逐步回归分析血液病患者 CIOM 发生的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CALLY 比值比较

CIOM 组 CALLY 比值明显低于非 CIOM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组 CALLY 比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CALLY 比值
非 CIOM 组	78	1.37 \pm 0.29
CIOM 组	24	0.75 \pm 0.14
t 值		10.092
P 值		<0.001

2.2 CALLY 比值对血液病患者 CIOM 发生的预测价值

CALLY 比值预测血液病患者 CIOM 发生的 AUC 为0.893(95%CI:0.848~0.943),截点值为1.06,灵敏度为0.917,特异度为0.667。见图1。

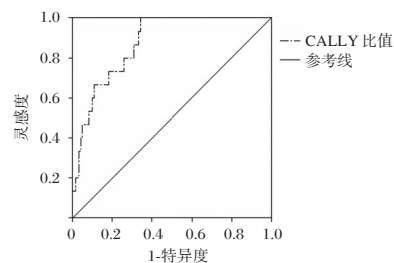


图1 ROC 曲线图

2.3 血液病患者 CIOM 发生的单因素分析

CIOM 组疾病类别淋系疾病占比、有口腔疾病史占比、是联合化疗占比、有使用甲氨蝶呤占比高于非 CIOM 组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、化疗次数、使用糖皮质激素、白细胞计数、中性

粒细胞计数、血红蛋白、血小板计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 血液病患者 CIOM 发生的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

因素	非 CIOM 组 ($n=78$)	CIOM 组 ($n=24$)	χ^2/t Z 值	P 值
性别			1.009	0.315
男	48(61.54)	12(50.00)		
女	30(38.46)	12(50.00)		
年龄(岁)	64.88±11.28	63.65±10.89	0.471	0.639
BMI(kg/m ²)	22.28±3.26	22.40±3.19	0.158	0.874
疾病类别				
淋系疾病	34(43.59)	17(70.83)	6.173	0.046
浆细胞疾病	15(19.23)	1(4.17)		
髓细胞疾病	29(37.18)	6(25.00)		
吸烟史				
有	32(41.03)	14(58.33)	2.220	0.136
无	46(58.97)	10(41.67)		
饮酒史				
有	49(62.82)	16(66.67)	0.117	0.732
无	29(37.18)	8(33.33)		
口腔疾病史				
有	14(17.95)	9(37.50)	4.017	0.045
无	64(82.05)	15(62.50)		
联合化疗				
是	48(61.54)	21(87.50)	5.652	0.017
否	30(38.46)	3(12.50)		
化疗次数				
1~3	39(50.00)	10(41.67)	1.236	0.539
4~6	27(34.62)	8(33.33)		
≥7	12(15.38)	6(25.00)		
使用甲氨蝶呤				
有	6(7.69)	7(29.17)	5.802	0.016
无	72(92.31)	17(70.83)		
使用糖皮质激素				
有	37(47.44)	13(54.17)	0.333	0.564
无	41(52.56)	11(45.83)		
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	4.34(3.01, 6.50)	4.43(3.23, 6.55)	1.023	0.853
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	2.45(1.30, 3.88)	2.45(1.30, 3.97)	0.671	0.985
血红蛋白(g/L)	97.38±29.34	96.75±29.44	0.092	0.927
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	132.74±93.71	131.67±95.19	0.049	0.961

2.4 血液病患者 CIOM 发生的多因素分析

将血液病患者是否发生 CIOM 作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析中差异有统计学意义的指标及 CALLY 比值作为自变量进行 Logistic 逐步回归分析,结果显示:有口腔疾病史、有使用甲氨蝶呤是血液病患者 CIOM 发生的危险因素,CALLY 比值>1.06 是血液病患者 CIOM 发生的保护因素($P<0.05$)。见表3。

表3 血液病患者 CIOM 发生的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
口腔疾病史	无=0; 有=1	0.726	0.291	6.224	2.067(1.168~3.656)	0.013
使用甲氨蝶呤	无=0; 有=1	0.689	0.254	7.358	1.992(1.211~3.277)	0.007
CALLY 比值	>1.06=0; ≤1.06=1	-1.097	0.283	15.026	0.334(0.192~0.581)	<0.001

3 讨论

血液病是一类源自造血系统的疾病,具有高死亡率和高治疗难度的特点,已成为全球范围内重要的公共卫生问题^[8]。化疗能够有效控制和巩固血液病患者病情进展,但在发挥其治疗作用的同时,也会对患者的正常组织和器官造成不同程度的损伤,导致多种化疗相关并发症的发生^[9]。CIOM 是血液病患者常见的并发症之一,主要表现为口腔黏膜的出血、溃疡和疼痛,可影响患者的进食、吞咽和言语功能,并增加继发感染的风险,延长住院时间^[10]。因此,寻找可早期预测 CIOM 发生风险的生物标志物,对于改善血液病患者的治疗效果和预后十分重要。

CIOM 的发生机制复杂,有学者认为其发生与化疗药物对口腔黏膜上皮细胞的直接毒性作用、局部炎症反应的加剧以及免疫功能的抑制密切相关^[11]。CRP 是一种急性期反应蛋白,其水平升高提示机体存在炎症反应和组织损伤,与恶性肿瘤严重程度密切相关^[12]。白蛋白是评估营养状况的常用指标,其水平与肿瘤预后存在相关性^[13]。淋巴细胞计数可直接反映机体的免疫功能,其减少提示免疫功能受损,可能通过削弱免疫监视功能促进肿瘤进展^[14]。CALLY 比值是一种新型的联合生物标志物,于 2020 年首次被提出,其整合了 CRP、白蛋白和淋巴细胞三项指标,能够更全面地揭示患者的免疫状态、炎症水平和营养状况之间的平衡关系。Li 等^[15]研究表明,高 CALLY 指数的胃癌患者比低 CALLY 指数患者具有更好的预后,CALLY 指数可作为胃癌患者胃切除术预后的有效预测指标。本研究中,CIOM 组 CALLY 比值低于非 CIOM 组,提示低 CALLY 比值与血液病患者 CIOM 的发生密切相关。分析原因为,低 CALLY 比值表明机体白蛋白水平降低、淋巴细胞计数减少及 CRP 水平升高,白蛋白是维持黏膜修复和免疫功能的重要营养物质,其缺乏可导致黏膜屏障功能受损,增加 CIOM 的发生风险;同时,淋巴细胞是机体免疫防御的核心成分,其计数减少会削弱患者对病原体的清除能力,加重 CIOM 的严重程度;此外,高 CRP 说明机体存在明显的炎症反应,而炎症反应的加剧会进一步损伤口腔黏膜,促进 CIOM 的发生。因此,低 CALLY 比值通过综合反映患者的营养状况、免疫功能和炎症水平的多维度信息,为 CIOM 的早期识别及干预提供了潜在的理论依据。

进一步研究结果显示,CALLY 比值预测血液病患者 CIOM 发生的 AUC 为 0.893,截点值为 1.06,灵敏度为 0.917,特异度为 0.667,表明 CALLY 比值在预测 CIOM 发生方面具有较高的临床效能。多因素分析结果显示,有口腔疾病史和有使用甲氨蝶呤是血液病患者 CIOM 发生的危险因素,CALLY 比值>1.06 为保护因素。结果提示在临床实践中应

对有口腔疾病史或使用甲氨蝶呤的患者,加强口腔护理和监测,预防黏膜损伤;同时,定期监测 CALLY 比值,对异常患者及时采取干预措施,以降低血液病患者 CIOM 的发生。

综上所述,低 CALLY 比值与血液病患者 CIOM 发生密切相关,CALLY 比值在预测血液病患者 CIOM 发生中具有较好的临床价值。

参考文献

- [1] Nian Q, Li J, Han Z, et al. SPARC in hematologic malignancies and novel technique for hematological disease with its abnormal expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153(1): 113519.
- [2] 邹思平,王畅,林剑扬.乳酸脱氢酶同工酶-5 和 β 2-微球蛋白在弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断及疗效评估中的应用[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(3): 192-195.
- [3] 吕文艳,白燕妮,王晓荣,等.基于健康信念模型的多发性骨髓瘤患者信息需求影响因素研究[J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(09): 1434-1438.
- [4] Luo L, Li M, Xi Y, et al. C-reactive protein-albumin-lymphocyte index as a feasible nutrition - immunity - inflammation marker of the outcome of all-cause and cardiovascular mortality in elderly[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2024, 63(1): 346-353.
- [5] Yang M, Lin SQ, Liu XY, et al. Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 1131496.
- [6] 张之南,沈悌. *血液病诊断及疗效标准*[M]. 第3版.北京:科学出版社, 2007: 184-205.
- [7] 陈春,黄佳瑜,何玉思,等.老年恶性血液病化疗患者口腔黏膜炎风险预测模型的构建与验证[J]. *现代医学*, 2022, 50(10): 1255-1263.
- [8] 田彪,唐海龙,孙文瑞,等.免疫检查点分子 TIM-3 在血液恶性肿瘤中的研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2023, 12(3): 204-209.
- [9] Widjaja NA, Pratama A, Prihantingtyas R, et al. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(7): 2117-2121.
- [10] 周晓丽,谷峰,郑雪莉. hBD-3 和 TNF- α 及 CINC-1 对鼻咽癌放疗后口咽部感染的诊断价值及与口腔评估表评分和口腔黏膜反应的相关性分析[J]. *感染、炎症、修复*, 2020, 21(4): 205-210.
- [11] Chan CWH, Law BMH, Wong MMH, et al. Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving chemotherapy: Effects and management strategies [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(2): e10-e17.
- [12] 王红娟,张媛春,逢凌云,等.超早期、早期及晚期治疗高血压基底节区脑出血的临床疗效及安全性对比分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2025, 19(2): 66-71.
- [13] 余鸿,谷申森.肝癌患者术前营养风险评估及营养干预对体成分的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(2): 140-142+152.
- [14] 强亦龙,马晨雨,张研宇,等. GZMA 是 IDH 突变型神经胶质瘤的预后生物标志物且与免疫浸润相关[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(2): 13-18.
- [15] Li J, Zhang S, Hu X, et al. Correlation between the C-reactive protein (CRP)-albumin- lymphocyte (CALLY) index and the prognosis of gastric cancer patients after gastrectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Today*, 2025, 55(4): 483-491.

(上接第 1489 页)

参考文献

- [1] 卫清,李瑜珍,张惠媚,等. 2020-2022 年深圳市某中医院细菌耐药监测及耐药性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(12): 2176-2180.
- [2] 刘萌,徐文,戴赞麒,等. ICU 病人耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血流感染的危险因素与预后分析(附 81 例报告)[J]. *外科理论与实践*, 2023, 28(5): 454-462.
- [3] Yin C, Okugawa Y, Kitajima T, et al. Clinical Significance of the Preoperative Inflammatory Burden Index in Esophageal Cancer[J]. *Oncology*, 2024, 102(7): 556-564.
- [4] 许爱华,顾涛,李云,等.血清白介素-6 降钙素原及 C 反应蛋白水平与新生儿败血症预后的关系[J]. *河北医学*, 2024, 30(4): 609-613.
- [5] Li L, Li S, Wei X, et al. Infection with Carbapenem-resistant Hypervirulent *Klebsiella Pneumoniae*: clinical, virulence and molecular epidemiological characteristics [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2023, 12(1): 124.
- [6] 陈如寿,钟佳芳,石挺丽,等. 三亚某三甲医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及分子流行病学特征[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(8): 1134-1139.
- [7] Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(2): 234.
- [8] 黄江华,陈芳,赵里拉,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染临床特征及影响因素分析[J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(4): 521-524.
- [9] 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.
- [10] Persic V, Jerman A, Malgaj Vrecko M, et al. Effect of cy-tosorb coupled with hemodialysis on interleukin-6 and hemodynamic parameters in patients with systemic inflammatory response syndrome: a retrospective cohort study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24): 7500.
- [11] 毕潇文,李静.支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清白介素-6、25 羟基维生素 D、肿瘤坏死因子水平变化临床研究[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(1): 63-66.
- [12] 朱琳,路宁,杨琳,等.炎症负荷指数在结直肠癌诊断和预后中的临床价值[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(5): 543-548.
- [13] 漆星月,赵旭东,李雷.炎症负荷指数与吉兰-巴雷综合征严重程度的相关性分析[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(9): 1487-1490.
- [14] 胡春艳,牛聪,陈文龙.终末期肾功能衰竭患者血液透析后 HO-1、IL-6、IL-18 的变化及其与透析效果的关系[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(4): 307-311.
- [15] 汪婧媛.血液炎症复合指标与非小细胞肺癌患者免疫治疗预后的相关性研究[D].太原:山西医科大学, 2023.

信迪利单抗与卡瑞利珠单抗对中晚期肝癌患者血清AFP、肝功能的影响

王康蕊^{1*} 杨连任² 刘子美³ 李宇¹ 陈艳¹

[摘要] **目的** 观察信迪利单抗与卡瑞利珠单抗对中晚期肝癌患者血清甲胎蛋白(AFP)、肝功能的影响。**方法** 回顾性选取2022年1月至2024年7月太和县人民医院收治的中晚期肝癌患者70例,根据治疗措施不同分为信迪利组($n=41$)、卡瑞利珠组($n=29$)。两组均接受肝动脉灌注化疗栓塞术治疗,卡瑞利珠组术后采用卡瑞利珠单抗治疗,信迪利组采用信迪利单抗,两组均连续用药3个月。比较两组疗效、肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原199(CA199)]以及肝功能[γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBiL)]水平以及治疗期间不良反应发生率。**结果** 两组疾病控制率(DCR)、客观缓解率(ORR)比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组AFP、CA199水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组GGT、ALT、TBiL水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组不良反应总发生率比较无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 信迪利单抗与卡瑞利珠单抗的疗效相当,均可提升中晚期肝癌患者的治疗效果,降低其AFP水平,并改善患者肝功能,安全性较高。

[关键词] 肝癌;中晚期;信迪利单抗;卡瑞利珠单抗;甲胎蛋白;肝功能

Effects of Sintilimab and Camrelizumab on serum AFP and liver function in patients with advanced liver cancer

WANG Kangrui^{1*}, YANG Lianren², Liu Zimei³, LI Yu¹, CHEN Yan¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Oncology, 3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Taihe County People's Hospital/Affiliated Taihe Hospital of Wannan Medical College, Fuyang, Anhui, China, 236600)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the effects of Sintilimab and Camrelizumab on serum alpha fetoprotein (AFP) and liver function in patients with advanced liver cancer. **Methods** A retrospective study was conducted and 70 patients with advanced liver cancer admitted to Taihe County People's Hospital from January 2022 to July 2024 were included in the study. According to different treatments, the patients were divided into the Sintilimab group ($n=41$) and the Camrelizumab group ($n=29$). Both groups underwent transarterial chemoembolization. After operation, the Camrelizumab group was treated with Camrelizumab, and the Sintilimab group was treated with Sintilimab. Both groups received 3 months of continuous medication. The efficacy, tumor markers [alpha fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199)], liver function [γ glutamyl transferase (GGT), serum alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBiL)], and the incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** There were no statistically significant differences in disease control rate (DCR), objective remission rate (ORR), the levels of AFP, CA199, GGT, ALT, and TBiL, and the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Sintilimab and Camrelizumab have similar therapeutic effects on patients with advanced liver cancer. Both can lower AFP levels and improve liver function in patients, with a high level of safety.

[KEY WORDS] Liver cancer; Advanced stage; Sintilimab; Camrelizumab; Alpha fetoprotein; Liver function

基金项目:安徽省阜阳市科学技术局项目(FK20245523)

作者单位:1. 太和县人民医院/皖南医学院附属太和医院药剂科,安徽,阜阳 236600

2. 太和县人民医院/皖南医学院附属太和医院肿瘤科,安徽,阜阳 236600

3. 太和县人民医院/皖南医学院附属太和医院肝胆胰外科,安徽,阜阳 236600

*通信作者:王康蕊, E-mail: xuanyan0762@163.com

据资料显示^[1],2022年我国新发肝癌患者36.77万,占新发恶性肿瘤的7.6%;肝癌占全部恶性肿瘤死亡人数的12.3%,位居所有恶性肿瘤死亡率的第2位。肝癌发病隐匿、侵袭能力强,早期即可出现肝内转移,致使多数患者确诊时已处于中晚期,错过手术治疗的最佳时机^[2]。肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是治疗中晚期肝癌的主要方式,通过阻断肿瘤供血动脉,使肿瘤组织缺血坏死,减少癌细胞的增殖和扩散^[3]。但单纯的TACE难以完全阻断肿瘤供血动脉,也无法完全杀灭肿瘤细胞。近年来,分子靶向药物和程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂在恶性肿瘤治疗中显示出突出成效^[4-5]。卡瑞利珠、信迪利均为国产的PD-1/程序性死亡受体配体1(programmed cell death-ligand-1, PD-L1)抑制剂,通过精准阻断PD-1受体与PD-L1/PD-L2配体的结合,激活患者T细胞功能,使T细胞对肿瘤细胞的免疫监视、杀伤能力增强,发挥突出的抗肿瘤作用^[6-7]。信迪利单抗和卡瑞利珠单抗均适用于多种恶性肿瘤的治疗,虽两者作用机制相似,但在人源化程度、不良反应等方面可能存在不同。本研究将分析信迪利单抗与卡瑞利珠单抗对中晚期肝癌患者血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、肝功能的影响,通过多方面综合评估两者对中晚期肝癌患者的治疗效果,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年1月至2024年7月太和县人民医院收治的中晚期肝癌患者70例,根据治疗措施不同分为信迪利组($n=41$)、卡瑞利珠组($n=29$)。纳入标准:①符合《原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)》^[8]对肝癌的诊断标准,并经病理检查确诊;②中华医学会肝癌学组(China Liver Cancer Staging, CNLC)肝癌分期ⅡB~ⅢA期;③至少存在一个可检测的肿瘤病灶;④Child-Pugh肝功能分级A或B级。排除标准:①合并免疫缺陷、自身免疫性疾病者;②伴有多器官功能障碍;③伴有肿瘤远处转移,预计生存期<6个月者;④对本研究所用药物过敏者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

两组均接受TACE治疗,卡瑞利珠组术后第1周采用卡瑞利珠单抗(齐鲁制药有限公司)200 mg静脉滴注治疗,于30 min左右滴注完毕。信迪利组术后第1周开始采取信迪利单抗(苏州信达生物制药有限公司)200 mg静脉滴注治疗,于30 min左右滴注完毕。两组均每3周给药1次,以

3周为1个周期,两组均连续用药3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效

治疗6个月后均接受影像学检查,参照实体瘤疗效评价标准^[9]评估两组疗效,完全缓解:靶病灶动脉期增强影均消失;部分缓解:靶病灶动脉期增强影的最长径之和缩小 $\geq 30\%$;病情稳定:靶病灶最长径之和缩小 $<30\%$,或增加 $<20\%$;疾病进展:靶病灶动脉期增强影之和增加 $\geq 20\%$ 。疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)=(完全缓解+部分缓解+病情稳定)/总例数,客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)=(完全缓解+部分缓解)/总例数。

1.3.2 肿瘤标志物

治疗前、后均抽取患者空腹静脉血2 mL,经离心机以3 000 r/min、离心半径10 cm,离心10 min后取上层血清,以化学发光微粒子免疫检测法检测样本中血清AFP、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199CA199)水平,试剂盒由雅培爱尔兰诊断公司提供。

1.3.3 肝功能

治疗前、后均抽取患者空腹非抗凝静脉血2 mL,待血液完全凝固后经离心机以3 000 r/min、离心半径10 cm,离心10 min后取上层血清,以全自动生化分析仪检测患者血清 γ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和总胆红素(total bilirubin, TBiL)水平。

1.3.4 不良反应

统计两组治疗期间不良反应发生情况,包括发热、胃肠道不适、白细胞减少等。

1.4 统计学方法

通过SPSS 27.0统计学软件处理数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验。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DCR、ORR比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后两组AFP水平均低于治疗前($P<0.05$),但两组AFP、CA199水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后两组GGT、ALT、TBiL水平均低于治疗前($P<$

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

组别	n	性别		年龄(岁)	CNLC肝癌分期		Child-Pugh分级	
		男性	女性		ⅡB期	ⅢA期	A级	B级
卡瑞利珠组	29	23(79.31)	6(20.69)	60.83±9.28	8(27.59)	21(72.41)	19(65.52)	10(34.48)
信迪利组	41	35(85.37)	6(14.63)	62.17±10.42	13(31.71)	28(68.29)	26(63.41)	15(36.59)
χ^2/t 值		0.439		0.554	0.137		0.033	
P 值		0.508		0.581	0.711		0.856	

表2 两组疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	DCR	ORR
信迪利组	41	7	19	12	3	38(92.68)	26(63.41)
卡瑞利珠组	29	5	15	7	2	27(93.10)	20(68.97)
χ^2 值						0.005	0.232
P值						0.946	0.630

表3 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AFP($\mu\text{g/L}$)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
信迪利组	41	82.14 \pm 8.08	32.54 \pm 4.19 ^a	74.16 \pm 18.36	34.29 \pm 7.61
卡瑞利珠组	29	82.83 \pm 8.31	31.28 \pm 4.54 ^a	72.84 \pm 19.08	33.84 \pm 7.49
t值		0.348	1.197	0.292	0.245
P值		0.729	0.235	0.772	0.807

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

表4 两组肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GGT(U/L)		ALT(U/L)		TbIL($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
信迪利组	41	120.39 \pm 17.15	60.55 \pm 7.41 ^a	108.03 \pm 16.51	62.46 \pm 6.47 ^a	34.27 \pm 5.40	19.35 \pm 3.58 ^a
卡瑞利珠组	29	121.45 \pm 17.72	61.61 \pm 8.09 ^a	107.54 \pm 16.27	61.40 \pm 7.33 ^a	34.62 \pm 5.69	20.50 \pm 3.35 ^a
t值		0.251	0.568	0.123	0.639	0.261	1.359
P值		0.802	0.572	0.902	0.525	0.795	0.179

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

表5 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	发热	胃肠道不适	白细胞减少	食欲减退	皮疹	血小板减少	手足综合征	总发生率
信迪利组	41	2(4.88)	4(9.76)	3(7.32)	3(7.32)	5(12.20)	4(9.76)	2(4.80)	23(56.10)
卡瑞利珠组	29	3(10.34)	1(3.45)	2(6.90)	1(3.45)	7(24.14)	2(6.90)	1(3.45)	17(58.62)
χ^2 值									0.044
P值									0.834

人源 IgG4 单克隆抗体,两者均为 PD-1 抑制剂,可强效阻断 PD-1 与 PD-1 配体结合,通过恢复 T 细胞抗肿瘤活性增强全身免疫应答,与 TACE 形成协同作用,抑瘤活性效果显著^[13]。本研究分析两者对中晚期肝癌患者 AFP 及肝功能的影响,旨在为中晚期肝癌患者的干预提供循证医学证据。

本研究结果显示,两组 DCR、ORR、肿瘤标志物水平比较均无统计学意义,表明两组疗效相当。值得注意的是,信迪利组 DCR、ORR 分别为 91.53%、71.19%,卡瑞利珠组 DCR、ORR 分别为 89.83%、64.41%,且治疗后肿瘤标志物水平显著低于治疗前,提示两组均可较好的控制肝癌患者病情的进展,可获得理想的控制肿瘤效果。在恶性肿瘤中,PD-1 为异常高表达,抑制了 T 淋巴细胞的免疫监视作用,出现免疫逃逸,使机体免疫系统无法杀灭肿瘤细胞。信迪利单抗、卡瑞利珠单抗均为 PD-1 抑制剂,可与癌细胞 PD-1 受体特异性结合,抑制 PD-1 信号通路的激活,降低 PD-1 水平,从而恢复正常的 T 细胞功能,增强对肿瘤细胞的监视;并可改善肿瘤内细胞生长的局部免疫微环境,阻止肿瘤细胞的增殖,从而发挥突出的抗肿瘤效果,显著降低肿瘤标志物水平^[14]。本研究还显示,两组肝功能水平比较差异无统计学意义,表明

0.05),但两组 GGT、ALT、TbIL 水平比较差异无统计学意义 (P>0.05)。见表 4。

2.4 两组不良反应发生率比较

两组发热、胃肠道不适、白细胞减少、食欲减退、皮疹、血小板减少、手足综合征发生率等总不良反应发生率比较无统计学意义 (P>0.05)。见表 5。

3 讨论

中晚期肝癌患者受肿瘤体积大、多灶性分布等因素影响,已错失根治性手术切除的最佳时机。由于肝脏解剖结构复杂,血供网络丰富,存在不同程度的微血管侵犯,故单一 TACE 的治疗效果较差^[10]。中晚期肝癌患者在接受 TACE 治疗后,常需要辅助治疗措施,以提高患者临床治疗效果^[11-12]。卡瑞利珠单抗为抗 PD-1 人源化单克隆抗体、信迪利单抗为全

信迪利单抗和卡瑞利珠单抗的对中晚期肝癌患者肝功能的影响也较为类似,均可明显改善患者肝功能。这也与信迪利单抗、卡瑞利珠单抗的突出抗肿瘤效果有关。中晚期肝癌患者病情的持续进展会使肿瘤逐渐占据肝实质,压迫正常肝细胞及胆管,引发炎症反应和纤维化,并导致肝功能损伤。信迪利单抗可通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,激活 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力,阻断并延缓病情的进展,有利于缩小肿瘤体积,从而减轻对肝组织的压迫,改善肝脏血流和代谢功能^[15]。卡瑞利珠单抗为人源化抗体,其机制与信迪利单抗相似,通过抑制肿瘤生长,减轻肝脏负担,从而改善患者肝功能。信迪利、卡瑞利珠均具有恢复 T 细胞识别、杀伤肿瘤细胞的作用,从而避免肿瘤细胞对肝脏的损伤。此外本研究还显示,两组治疗期间不良反应总发生率比较均无统计学意义,提示信迪利单抗、卡瑞利珠单抗的安全性相当,虽会引起不良反应的发生,但不良反应均较为轻微,经过对症治疗后均会改善。

综上所述,信迪利单抗与卡瑞利珠单抗对中晚期肝癌患者的治疗效果相当,均可降低患者 AFP、GGT 水平,改善患者肝功能,且安全性较高,临床应用价值显著。

(下转第 1500 页)

微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗对晚期非小细胞肺癌肿瘤标志物及肺功能的影响

杨庆奎¹ 倪庆¹ 郑金洋¹ 刘元勋¹ 王书山^{2*}

[摘要] **目的** 探讨微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的效果。**方法** 选取山东省泰山医院2023年3月至2024年6月收治的95例晚期NSCLC患者以随机数字表法分为对照组(47例)、研究组(48例)。对照组给予常规化疗联合卡瑞利珠单抗,研究组在对照组基础上给予微波深部热疗,治疗4个周期评价效果。比较两组抗肿瘤疗效、肿瘤标志物、肺功能、药物不良反应。**结果** 研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后癌胚抗原、糖类抗原125、糖类抗原199、鳞状细胞癌抗原、细胞角质蛋白19片段抗原21-1均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),研究组治疗后更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后FVC、FEV1/FVC高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),试验组治疗后更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组乏力、血小板减少、胃肠道反应、中性粒细胞减少发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC可增强抗肿瘤疗效,降低肿瘤标志物,改善肺功能,安全性良好,相较于常规化疗,微波深部热疗使患者获得生存受益。

[关键词] 微波深部热疗;卡瑞利珠单抗;晚期非小细胞肺癌;效果

Effect of microwave deep hyperthermia assisted with Carrilizumab on tumor markers and lung function in advanced non-small cell lung cancer

YANG Qingxi¹, NI Qing¹, ZHENG Jinyang¹, LIU Yuanxun¹, WANG Shushan^{2*}

(1. Department of Oncology, Taishan Hospital, Tai'an, Shandong, China, 271000; 2. Tai'an Cancer Prevention and Treatment Hospital, Tai'an, Shandong, China, 271000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of microwave deep hyperthermia assisted with Carrilizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 95 patients with advanced NSCLC at Taishan Hospital in Shandong Province were randomly divided into the control group (47 cases) and the study group (48 cases). The control group received conventional chemotherapy combined with Atezolizumab, while the study group received microwave deep thermal therapy in addition to the control group's treatment for 4 cycles. The aim was to evaluate the treatment's effectiveness. The anti-tumor efficacy, tumor markers, pulmonary function, adverse drug reactions, and 1-year survival rates of both groups were compared. **Results** The remission rate and clinical control rate in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Levels of carcinoembryonic antigen, CA125, CA199, squamous cell carcinoma antigen, and cytokeratin19 fragment antigen 21-1 were lower after treatment in both groups ($P<0.05$), with significantly lower levels in the study group after treatment ($P<0.05$). FVC and FEV1/FVC were higher in both groups after treatment compared to before treatment ($P<0.05$), with higher levels in the study group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of fatigue, thrombocytopenia, gastrointestinal reactions and neutropenia between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Microwave deep hyperthermia assisted with Carrilizumab in the treatment of advanced NSCLC can enhance anti-tumor efficacy, reduce tumor markers, improve lung function, and have good safety. Compared with conventional chemotherapy, microwave deep hyperthermia can benefit patients' survival.

[KEY WORDS] Microwave deep hyperthermia; Carrilizumab; Advanced non-small cell lung cancer; Effect

基金项目:泰安市科学技术局项目(2023NS213)

作者单位:1. 山东省泰山医院肿瘤科, 山东, 泰安 271000

2. 泰安市肿瘤防治院, 山东, 泰安 271000

*通信作者:王书山, E-mail:jsxxwss@163.com

非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)发病率及死亡率常年居高不下^[1-2]。虽然目前NSCLC的诊断、治疗已取得进展,但NSCLC早期症状隐匿,多数患者确诊时已是晚期,目前临床对于晚期NSCLC治疗方案有限,晚期NSCLC的标准治疗方案是化疗,但接受标准化疗治疗方案的患者总生存期有限,化疗效果已处于瓶颈^[3]。随着精准医疗技术的快速发展,免疫药物逐渐应用于临床多种癌症的治疗。卡瑞利珠单抗属于免疫抑制药物,通过阻断程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)介导的免疫信号通路,促进免疫系统激活,提高免疫监视,诱导更强抗肿瘤免疫应答^[4]。微波深部热疗可通过热效应、血管损伤等机制杀灭肿瘤细胞,目前研究已证实深部热疗用于抗肿瘤治疗可增强治疗效果^[5]。本研究将分析微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC的疗效,以便为临床治疗晚期NSCLC提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取山东省泰山医院2023年3月至2024年6月收治的95例晚期NSCLC患者,随机数字表法分为对照组(47例)、研究组(48例)。两组基本资料可比($P>0.05$)。见表1。纳入标准:①符合晚期NSCLC诊断标准^[6];②年龄 >18 岁;③Ⅲ~Ⅳ期腺癌^[7];④至少有1个可测量病灶;⑤预期寿命 ≥ 3 个月;⑥初次诊疗,基因检测显示EGFR敏感突变(EGFR 19或21外显子突变);⑦对治疗药物耐受;⑧至少完成3个周期治疗及1次肿瘤进展评估。排除标准:①伴其他恶性肿瘤、支气管哮喘等其他肺部疾病;②伴传染性疾病、血液系统疾病、免疫缺陷、严重感染;③重要脏器功能障碍;④伴心脑血管危重症及其他严重或致命性并发症;⑤自然失访者。本研究经医院伦理委员会审批,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

两组第1~3天静脉滴注顺铂 40 mg/m^2 ,第1、8天静脉滴注吉西他滨 1250 mg/m^2 ,每3周给药1次。

对照组另静脉滴注卡瑞利珠单抗(国药准字S20190027,苏州盛迪亚生物医药有限公司,规格:200 mg/瓶),每次200 mg,每3周1次,3周为1个周期。

研究组在对照组基础上给予微波深部热疗,体外高频热

疗机(江苏诺万医疗设备有限公司产的NOVA N-9001型),治疗靶区为肺部原发病灶和纵隔淋巴结转移灶在体表投影部位,温度 $41\sim 43^\circ\text{C}$,60 min/次,2次/周,连续治疗2周休息1周,3周为1个周期。

两组患者用药至疾病进展或毒性不耐受。

1.3 观察指标

1.3.1 近期抗肿瘤效果

治疗4个周期后评价疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)^[8]。客观缓解率=CR率+PR率,临床控制率=CR率+PR率+SD率。

1.3.2 肿瘤标志物

两组治疗前后空腹采集静脉血,离心处理收集血清,酶联免疫吸附法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)。

1.3.3 肺功能测定

于治疗前后,肺功能仪检测患者用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV1)/FVC。

1.3.4 药物安全

统计两组治疗期间药物不良反应^[9]。

1.4 统计学方法

SPSS 19.0分析数据。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗肿瘤疗效

研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 肿瘤标志物情况

两组治疗后CEA、CA125、CA199、SCCA、CYFRA21-1均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),研究组治疗后更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 肺功能

两组治疗后FVC、FEV1/FVC均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),试验组治疗后更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 两组基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)	分期		KPS功能状态评分(分)	EGFR突变	
		男	女		Ⅲ期	Ⅳ期		EGFR 19突变	EGFR 21突变
对照组	47	30	17	54.76 \pm 8.12	25	22	71.23 \pm 5.06	31	16
研究组	48	26	22	56.15 \pm 8.03	21	27	70.31 \pm 4.85	34	14
t/χ^2 值		0.916		0.839	0.848		0.905		0.261
P值		0.338		0.404	0.357		0.368		0.609

表2 两组抗肿瘤疗效[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	临床控制率
对照组	47	0(0.00)	7(14.89)	20(42.55)	20(42.55)	7(14.89)	27(57.45)
研究组	48	0(0.00)	16(33.33)	21(43.75)	11(22.92)	16(33.33)	37(77.08)
χ^2 值						4.401	4.165
P值						0.036	0.041

表3 两组肿瘤标志物情况 [($\bar{x} \pm s$), ng/L]

指标	对照组(n=47)	研究组(n=48)	t值	P值
CEA(ng/L)				
治疗前	59.01±8.76	57.36±8.14	0.951	0.344
治疗后	29.87±5.03 ^a	25.03±4.16 ^a	5.115	<0.001
CA125(U/mL)				
治疗前	189.63±21.49	194.01±22.36	0.973	0.333
治疗后	101.54±16.04 ^a	85.31±12.54 ^a	5.501	<0.001
CA199(U/mL)				
治疗前	32.19±4.03	30.87±3.98	1.606	0.112
治疗后	20.05±3.21 ^a	17.34±2.91 ^a	4.313	<0.001
SCCA(ng/L)				
治疗前	34.95±6.12	33.81±5.89	0.925	0.357
治疗后	20.18±3.57 ^a	17.01±3.12 ^a	4.611	<0.001
CYFRA21-1(ng/L)				
治疗前	29.47±4.19	28.16±3.82	1.593	0.115
治疗后	15.09±2.37 ^a	13.27±1.96 ^a	4.082	<0.001

注:与治疗前比,^aP<0.05。

表4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC(L)		FEV1/FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	2.67±0.31	2.97±0.35 ^a	59.81±4.35	67.85±5.12 ^a
试验组	48	2.75±0.33	3.18±0.37 ^a	60.95±4.49	70.49±5.36 ^a
t值		1.217	2.841	1.256	2.454
P值		0.227	0.006	0.212	0.016

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

2.4 两组不良反应

两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 两组不良反应 [n(%)]

指标	对照组(n=47)	研究组(n=48)	χ^2 值	P值
乏力				
I~II级	22(46.81)	24(50.00)		
III~IV级	1(2.13)	2(4.17)		
发生率	23(48.94)	26(54.17)	0.26	0.61
血小板减少				
I~II级	20(42.55)	23(47.92)		
III~IV级	2(4.26)	2(4.17)		
发生率	22(46.81)	25(52.08)	0.264	0.607
胃肠道反应				
I~II级	26(55.32)	22(45.83)		
III~IV级	2(4.26)	3(6.25)		
发生率	28(59.57)	25(52.08)	0.54	0.462
中性粒细胞减少				
I~II级	23(48.94)	25(52.08)		
III~IV级	1(2.13)	2(4.17)		
发生率	24(51.06)	27(56.25)	0.257	0.612

3 讨论

肿瘤免疫逃逸是晚期NSCLC治疗效果不佳的重要原因,对于晚期NSCLC目前临床多给予放疗、免疫治疗等综合措施,与化疗相比,免疫治疗用于晚期NSCLC可明显提高抗肿瘤疗效,使患者获取生存受益^[10]。微波深部热疗属

于物理疗法,通过电磁波在深部组织内分子共振产生热量,高温可破坏肿瘤细胞结构,具有杀灭肿瘤细胞的作用。

本研究显示,微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC可增强抗肿瘤疗效。卡瑞利珠单抗是一种人源化的单克隆抗体,可特异性与EGFR结合,阻断EGFR与其配体结合的能力,进而抑制EGFR信号通路活化,阻断肿瘤细胞增殖和侵袭信号传导,减少癌细胞的增殖和侵袭能力;卡瑞利珠单抗能够与自然杀伤细胞和单核细胞等结合,介导抗体依赖性细胞毒作用,通过细胞毒素的释放杀死肿瘤细胞,并可抑制新生血管生成、增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用^[11]。目前,深部热疗已被广泛用于各种恶性肿瘤的治疗^[12]。导入组织深部的微波能量可快速加热肿瘤内的水分子,导致局部高温,高温可直接破坏癌细胞的生物膜和细胞器(如线粒体和内质网),而使癌细胞失去正常的细胞代谢能力和结构完整性;高温可直接作用于癌细胞的DNA分子和蛋白质结构,使其发生不可逆损伤,DNA损伤可致癌细胞的复制和修复机制受到抑制,还可使癌细胞内的蛋白质凝固变性,失去其正常生物活性;高温引起的细胞应激和凋亡可释放出大量的细胞内抗原,同时诱导肿瘤细胞表面的肿瘤相关抗原表达增加,进而激活T细胞的免疫应答,从而增强机体对癌细胞的免疫监视和清除作用。肖敬等^[13]研究显示,深部热疗用于晚期鳞状NSCLC,可降低患者血清肿瘤标志物、免疫组织化学标志物阳性表达,提高疗效。Vogl等^[14]研究显示,微波热疗用于直肠癌可增强抗肿瘤效果。齐青等^[15]研究显示,微波热疗辅助放疗治疗老年局部晚期胃癌可提高疗效,安全性高。刘威等^[16]研究显示,热疗可调控NSCLC细胞凋亡的关键分子同源盒结构基因B1表达诱导NSCLC细胞凋亡。李超等^[17]研究显示,深部热疗用于晚期NSCLC治疗可改善免疫抑制状态,提高近期疗效,患者耐受性好。两组治疗后CEA、CA125、CA199、SCCA、CYFRA21-1均低于治疗前,研究组治疗后更低,与研究组疗效更佳相互印证。

本研究显示,微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC可改善肺功能。微波深部热疗技术可精确控制热量的传递和疗效的深度,实现对肿瘤的局部治疗,从而减少肿瘤的负荷,减轻肿瘤对周围正常肺组织的压迫和破坏,有助于减轻肺部症状,改善肺部通气和气体交换功能。本研究还发现,两组药物不良反应多为I~II级,对症治疗均可缓解,安全可靠。

综上所述,微波深部热疗辅助卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC可增强抗肿瘤疗效,降低肿瘤标志物,改善肺功能,安全性良好。

参考文献

- [1] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- [2] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(10): 937-970.

- [3] Mithoowani H, Febraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3):1828-1839.
- [4] Lei J, Zhao J, Gong L, et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum - Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage III A or III B (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(10):1348-1355.
- [5] 王梦姣,陈胜东,朱国民,等. 深部热疗对老年食管癌调强放疗患者放射性肺炎的影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2024, 33(3):218-225.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6):591-621.
- [7] 崔燕,李旭,陈聪霞,等. III~IV期肺腺癌患者EGFR-TKI单药治疗前基线 18F-FDG PET/CT 代谢参数的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(7):390-395.
- [8] Isenhauer 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):1-247.
- [9] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8):1051-1059.
- [10] Liang X, Chen X, Li H, et al. Cost-effectiveness of camrelizumab plus chemotherapy in advanced squamous non-small-cell lung cancer [J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(14):1133-1142.
- [11] Ren S, Chen J, Xu X, et al. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(4):544-557.
- [12] Molaei MJ. Magnetic hyperthermia in cancer therapy, mechanisms, and recent advances: A review [J]. *J Biomater Appl*, 2024, 39(1):3-23.
- [13] 肖敬,李超,张淑平,等. 深部热疗联合信迪利单抗及 nab-PC 方案治疗驱动基因阴性、PD-L1 表达阳性晚期鳞状非小细胞肺癌效果及安全性 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2024, 36(1):24-31.
- [14] Vogl TJ, Zitsch M, Albrecht M, et al. Long-term outcomes following percutaneous microwave ablation for colorectal cancer liver metastases [J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39(1):788-795.
- [15] 齐青,卢永昌,李卫霞,等. 微波热疗辅助化疗治疗老年局部晚期胃癌的临床疗效和安全性观察 [J]. *山东医药*, 2023, 63(14):80-82.
- [16] 刘威,张帆,龙永贵. 热疗通过靶向 HOXB1 诱导非小细胞肺癌细胞凋亡的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(24):3037-3042.
- [17] 李超,肖敬,周红梅. 深部热疗联合重组人血管内皮抑制素注射液及 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(4):345-349.

(上接第 1496 页)

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3):221-231.
- [2] Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 77(5):1773-1796.
- [3] Zhou Y, Chen J, Chen P, et al. Super-selective transcatheter vesical arterial chemoembolization with drug-loaded beads for muscle-invasive bladder cancer with hematuria [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48(2):780-786.
- [4] Wang X, Fang Y, Liang W, et al. Fusobacterium nucleatum facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(10):1729-1746.
- [5] Meng Y, Ye F, Nie P, et al. Immunosuppressive CD10+ALPL+ neutrophils promote resistance to anti-PD-1 therapy in HCC by mediating irreversible exhaustion of T cells [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6):1435-1449.
- [6] 杨蕊,胡莎,黄欢欢. 经导管动脉化疗栓塞术联合酪氨酸激酶抑制剂和卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝细胞癌的效果分析 [J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(4):274-278.
- [7] 郭焕男,刘尔钰,师磊. 多位点立体定向放射治疗联合信迪利单抗治疗晚期肺癌的疗效及安全性分析 [J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(10):1601-1605.
- [8] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2):286-295.
- [9] 张萍,艾斌. 实体瘤免疫治疗疗效评价标准 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11):848-851.
- [10] 甘心怡,杜文军. 原发性肝癌介入联合靶向及免疫治疗的研究进展 [J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(10):1802-1806.
- [11] Xiong D, Zhang K, Xu M. Prognostic factors of nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Panminerva Med*, 2023, 65(4):506-510.
- [12] Zheng Y, Zhou R, Cai J, et al. Matrix Stiffness Triggers Lipid Metabolic Cross-talk between Tumor and Stromal Cells to Mediate Bevacizumab Resistance in Colorectal Cancer Liver Metastases [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(21):3577-3592.
- [13] Qin S, Chan SL, Gu S, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10408):1133-1146.
- [14] 曾春丽,高杰,文海波,等. 信迪利单抗联合化疗治疗晚期食管癌患者疗效及对血清 VEGF、TGF- β 1 水平的影响 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(6):1125-1129.
- [15] 张慧,黄雯,潘英. 卡瑞利珠单抗联合伊立替康治疗胃癌效果及对血清 BARD1、STAT1 影响 [J]. *转化医学杂志*, 2023, 12(3):147-151.

超声联合 FNA-Tg/血清 Tg 对甲状腺癌患者淋巴结转移的预测价值

张瑜* 朱凯丽 董双 孙雪梅 高丹慧

[摘要] **目的** 分析超声联合细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白(FNA-Tg)/血清 Tg 对甲状腺癌患者淋巴结转移的预测价值。**方法** 选取山东省青岛市城阳区人民医院 2021 年 6 月至 2023 年 10 月收治的 132 例甲状腺癌并接受手术治疗的患者,以术后病理结果为金标准诊断淋巴结转移情况,将患者分为转移组和未转移组,比较两组术前超声积分、FNA-Tg/血清 Tg 差异,采用多因素 Logistic 回归分析甲状腺癌淋巴结转移的影响因素,采用 ROC 分析指标对甲状腺癌患者淋巴结转移的预测价值。**结果** 转移组超声积分及 FNA-Tg/血清 Tg 值均显著高于未转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,超声积分及 FNA-Tg/血清 Tg 值均为甲状腺癌淋巴结转移的影响因素($P<0.05$);ROC 分析显示,超声积分联合 FNA-Tg/血清 Tg 诊断甲状腺癌淋巴结转移的 AUC 值为 0.945,敏感度、特异度分别为 94.44%、85.71%。**结论** 超声联合 FNA-Tg/血清 Tg 检测在评估甲状腺癌患者淋巴结转移中展现出较高的预测效能,具备良好的临床应用价值。

[关键词] 超声;甲状腺癌;淋巴结转移;FNA-Tg;血清 Tg

Predictive value of ultrasound combined with FNA-Tg/serum Tg for lymph node metastasis in patients with thyroid cancer

ZHANG Yu*, ZHU Kaili, DONG Shuang, SUN Xuemei, GAO Danhui

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

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive value of ultrasound combined with measurement of thyroglobulin in fine needle aspirates (FNA-Tg)/serum Tg for lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. **Methods** A total of 132 patients with thyroid cancer who underwent surgical treatment at Qingdao Chengyang People's Hospital in Shandong Province from June 2021 to October 2023 were selected. According to postoperative pathological results, the patients were divided into a metastasis group and a non-metastasis group. Preoperative ultrasound scores and FNA-Tg/serum Tg were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of lymph node metastasis in thyroid cancer. ROC analysis was used to evaluate the predictive value of indexes for lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. **Results** The ultrasound score and FNA-Tg/serum Tg ratio in the metastasis group were significantly higher than those in the non-metastasis group, showing statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis results showed that ultrasound score and FNA-Tg/serum Tg ratio were factors influencing lymph node metastasis in thyroid cancer ($P<0.05$). ROC analysis demonstrated that the AUC, sensitivity and specificity of the ultrasound score combined with FNA-Tg/serum Tg ratio for diagnosing lymph node metastasis in thyroid cancer were 0.945, 94.44% and 85.71%, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound combined with FNA-Tg/serum Tg demonstrates high predictive efficacy for lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. This combination is worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Ultrasound; Thyroid cancer; Lymph node metastasis; FNA-Tg; Serum Tg

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势^[1]。准确评估甲状腺癌患者的淋巴结转移情况,对于制定治疗策略和预测患者预后

具有重要意义^[2]。传统的评估方法主要依赖于超声检查,能够无创、实时地显示淋巴结的形态、结构和血流情况,为淋巴结转移的初步判断提供了重要依据^[3]。近年来,细针穿刺洗

基金项目:山东省中医药科技项目(2022M080)

作者单位:青岛市城阳区人民医院超声科,山东,青岛 266109

*通信作者:张瑜, E-mail:ZH Zhang66@163.com

脱液中甲状腺球蛋白(thyroglobulin in fine needle aspirates, FNA-Tg)的测定逐渐成为一种新的评估甲状腺癌淋巴结转移的方法^[4]。通过检测穿刺物中甲状腺球蛋白的含量, FNA-Tg能够间接反映淋巴结中是否存在甲状腺组织,从而辅助判断淋巴结是否发生转移^[5]。此外,血清Tg水平的变化能够反映甲状腺滤泡细胞的活性或甲状腺癌细胞的增殖情况^[6]。有研究显示^[7], FNA-Tg/血清Tg诊断淋巴结转移的敏感性和特异性显著提高,这一发现为甲状腺癌淋巴结转移的评估提供了新的思路和方法。本研究将探讨超声联合FNA-Tg/血清Tg在评估甲状腺癌患者淋巴结转移中的效果,旨在寻找一种更为准确、可靠的评估方法,为甲状腺癌患者的诊断和治疗提供更有力的支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取山东省青岛市城阳区人民医院2021年6月至2023年10月收治的132例甲状腺癌并接受手术治疗的患者。纳入标准:①符合甲状腺癌诊断标准^[8]且手术病理证实为分化性甲状腺癌;②年龄范围18~80岁;③所有患者在术前均接受颈部淋巴结超声检查、FNA-Tg检测及血清Tg检测;④行手术颈部淋巴结清扫病理证实;⑤患者和(或)家属知情同意。排除标准:①有淋巴结结核、淋巴瘤等其他颈部淋巴结转移史者;②合并其他恶性肿瘤者;③合并感染、自身免疫性疾病者;④近期使用含碘药物者;⑤合并甲状腺功能亢进者;⑥哺乳、妊娠期妇女。以术后病理学诊断为金标准,淋巴结转移患者90例纳入转移组,淋巴结未转移患者42例纳入未转移组,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。

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

资料	转移组($n=90$)	未转移组($n=42$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	47.23±6.39	48.24±5.21	0.894	0.373
性别			0.036	0.849
	男 25(27.78)	11(26.19)		
	女 65(72.22)	22(73.81)		
病灶数			0.649	0.421
	单个 58(64.44)	24(57.14)		
	多个 32(35.56)	18(42.86)		
组织学分类			0.516	0.772
	乳头状癌 54(60.00)	26(61.90)		
	滤泡癌 26(28.89)	13(30.95)		
	其他 10(11.11)	3(7.14)		
TNM分期			0.042	0.837
	I/II 51(56.67)	23(54.76)		
	III/IV 39(43.33)	19(45.24)		
肿瘤直径			0.544	0.461
	≥3 cm 27(30.00)	10(23.81)		
	<3 cm 63(70.00)	32(76.19)		
分化程度			0.025	0.874
	低分化 33(36.67)	16(38.10)		
	中高分化 57(63.33)	26(61.90)		

1.2 方法

1.2.1 超声检查

患者术前采用飞利浦EPIQ7超声诊断仪诊断,采用L12-5探头,5~12 MHz频率。依据美国头颈外科学会修订的颈部淋巴结分区标准^[9]将颈部淋巴结分为6个分区,患者

取仰卧位,暴露颈部,多切面扫查颈部各分区可疑的转移淋巴结,并对患者进行超声评分^[10]。标准如下:①淋巴结皮层向心性增厚或皮髓分界不清晰;②周边型或内部血流丰富,血流信号杂乱;③淋巴结囊肿;④存在钙化;⑤局部或云雾状高回声。每具备上述1项特征累计1分。

1.2.2 FNA-Tg检测

淋巴结细针穿刺:患者取仰卧位,将颈部垫高,使头部后仰,暴露患者颈部,超声下标记可疑淋巴结,选择穿刺路径,避免损伤血管及神经;对穿刺区进行消毒铺巾,以2%利多卡因局部麻醉,超声探头涂抹耦合剂以无菌探头套包裹,避免污染穿刺部位,依据预设的穿刺路径决定进针部位及角度,选用22G穿刺针穿刺,进入穿刺点后多角度插抽,每个淋巴结穿刺2~3次。淋巴结细针穿刺后,以2 mL生理盐水冲洗穿刺针10次,制得洗脱液,送往检验科,以3 500 r/min转速离心10 min,离心半径10 cm,取上清液,并采用罗氏全自动化学免疫分析仪检测FNA-Tg水平。

1.2.3 血清Tg检测

术前采集患者静脉血2 mL,以以3 500 r/min转速离心10 min,离心半径10 cm,取上清液,采用罗氏全自动化学免疫分析仪检测血清Tg水平,并计算FNA-Tg/血清Tg。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;偏态分布的计量资料以的计量资料以 $M(P25, P75)$ 表示,采用非参数Mann-Whitney U检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析甲状腺癌淋巴结转移的影响因素;采用ROC曲线分析超声积分、FNA-Tg、血清Tg、FNA-Tg/血清Tg指标对甲状腺癌淋巴结转移的评估价值,评估效能以AUC表示,指标联合诊断建立Logistic预测模型; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组超声积分、FNA-Tg/血清Tg比较

转移组超声积分、FNA-Tg/血清Tg值均显著高于未转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组超声积分、FNA-Tg/血清Tg比较
[$(\bar{x}\pm s)$, $M(P25, P75)$]

组别	n	超声积分(分)	FNA-Tg/血清Tg
转移组	90	3.13±0.85	1.95(1.82, 2.31)
非转移组	42	2.17±0.61	0.03(0.03, 1.00)
Z/t 值		6.567	7.886
P 值		<0.001	<0.001

2.2 甲状腺癌淋巴结转移的多因素Logistic回归分析

以甲状腺癌淋巴结转移情况(未转移=0,转移=1)为因变量,以超声积分及FNA-Tg/血清Tg为协变量行多因素Logistic回归分析,结果显示,超声积分、FNA-Tg/血清Tg值均为甲状腺癌淋巴结转移的影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 甲状腺癌淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
超声积分	原值输入	0.024	0.011	4.760	1.024	1.002-1.047	0.030
FNA-Tg/血清 Tg	原值输入	0.182	0.076	5.735	1.200	1.034-1.392	0.017

2.3 超声积分、FNA-Tg/血清 Tg 对甲状腺癌淋巴结转移的 ROC 分析

ROC 分析显示,超声积分、FNA-Tg/血清 Tg 单独预测甲状腺癌淋巴结转移的 AUC 值分别为 0.776、0.926,超声积分联合 FNA-Tg/血清 Tg 诊断甲状腺癌淋巴结转移的 AUC 值为 0.945,敏感度、特异度分别为 94.44%、85.71% ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表4 超声积分、FNA-Tg、血清 Tg 及 FNA-Tg/血清 Tg 对甲状腺癌淋巴结转移的 ROC 分析

检测指标	AUC	约登指数	cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)
超声积分	0.776(0.696-0.844)	0.462	2分	70.00	76.19
FNA-Tg/血清 Tg	0.926(0.868-0.965)	0.794	1	88.89	90.48
联合	0.945(0.891-0.977)	0.802		94.44	85.71

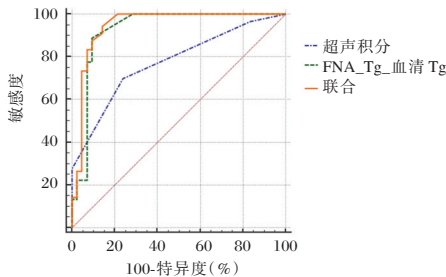


图1 ROC 曲线图

3 讨论

在甲状腺癌的临床管理中,淋巴结转移评估是精准分期和个体化治疗的核心依据,直接影响手术范围、辅助治疗选择^[11]。研究表明^[12],淋巴结转移状态不仅与肿瘤侵袭性显著相关,更是评估患者预后的独立预测因子,系统化的评估策略有助于优化治疗效果并改善长期生存结局。

超声检查能够清晰地显示甲状腺内部结构,但其检查结果可能受到医师的主观影响,还可能受到患者解剖位置、体型、呼吸运动等因素的干扰,影响检查结果的准确性^[13]。FNA-Tg 是对细针穿刺抽吸物洗脱液中的甲状腺球蛋白含量进行测定,能够提供丰富的生化信息,为甲状腺癌的诊断和分期提供全面的依据,但其水平可能受到血清中 Tg 水平的影响^[14]。因此,本研究将超声、FNA-Tg/血清 Tg 联合用于甲状腺癌淋巴结转移的评估诊断中。本研究结果显示,转移组超声积分及 FNA-Tg/血清 Tg 值均显著高于未转移组。原因在于,在发生淋巴结转移的甲状腺癌患者中,甲状腺癌细胞侵犯淋巴管并随着淋巴液扩散至淋巴结,导致淋巴结内部细胞增生和体积增大,淋巴结结构产生异常;同时,由于甲

状腺癌转移后的新生血管形成等,导致淋巴结内血流信号增加;癌细胞在淋巴结内的弥漫性浸润,导致淋巴结与周围组织之间的界限变得模糊,因此甲状腺癌淋巴结转移患者存在显著超声特征^[15];在 Tg 水平方面,甲状腺癌的转移淋巴结中,癌细胞通常保留合成和分泌 Tg 的功能。转移灶的活性肿瘤细胞持续释放 Tg 至局部微环境,导致 FNA-Tg 水平显著升高,而未转移患者的淋巴结无功能性甲状腺癌细胞残留,故 FNA-Tg 水平相对更低。另外,淋巴结转移意味着更高的肿瘤负荷,转移灶内癌细胞的总体数量及代谢活性增加,直接提升 Tg 的合成与释放效率。FNA-Tg 直接检测淋巴结内的甲状腺源性 Tg,避免血清中 Tg 抗体干扰或非特异性背景噪声,对微小转移灶的敏感性高达 90% 以上^[16]。而血清 Tg 水平升高则反映全身性肿瘤负荷,血清 Tg 需经淋巴或血液循环扩散至全身,其水平受肝脏代谢、肾脏排泄及抗体结合的调控,升幅相对有限。因此,局部病灶的高分泌使 FNA-Tg 增幅高于血清 Tg,导致比值显著增加^[17]。本研究发现,超声积分及 FNA-Tg/血清 Tg 值均为甲状腺癌淋巴结转移的影响因素,结果证实超声积分及 FNA-Tg/血清 Tg 值均与甲状腺癌淋巴结转移存在密切关联。进一步研究发现,超声积分及 FNA-Tg/血清 Tg 值对甲状腺癌淋巴结转移均具有一定评估价值,其中超声联合 FNA-Tg/血清 Tg 评估淋巴结转移效能最高。推断超声联合 FNA-Tg/血清 Tg 可作为甲状腺癌淋巴结转移的联合诊断策略,能显著优化术前淋巴结分期的准确性及诊断效能,具有良好的临床应用价值。

综上所述,甲状腺癌淋巴结转移患者存在超声征象、FNA-Tg/血清 Tg 值的异常表现,临床可通过超声积分联合 FNA-Tg/血清 Tg 指标对淋巴结转移情况进行评估预测,为医师提供更准确的诊断信息,制定更合理的治疗方案。

参考文献

- [1] 杨福洲,宋锦丽,颜中,等.血清 E2、25(OH)D3 及尿酸水平对分化型甲状腺癌的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):872-876.
- [2] 凌云志,沈益青.甲状腺癌血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 的表达及与疾病严重程度的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1406-1409.
- [3] 杜妍,刘斌.超声在乳腺癌前哨淋巴结检查中的应用研究进展[J].保健医学研究与实践,2023,20(5):138-141.
- [4] 孙晶晶,李丽,李佩佩,等.不同超声征象下 FNAC 与 FNA-TG 对分化型甲状腺癌术前颈部淋巴结转移诊断价值[J].中国超声医学杂志,2021,37(11):1208-1211.
- [5] 周华银,王雍,谢建平.分化型甲状腺癌颈部转移性淋巴结 FNA-Tg 测定结合超声风险特征参数诊断效能的研究[J].川北医学院学报,2021,36(9):1196-1200.
- [6] 王冬,彭艳艳,范新星,等.实时剪切波弹性成像联合血清 TG、VEGF 水平对甲状腺乳头状癌患者颈部淋巴结转移的诊断价值[J].转化医学杂志,2024,13(9):1385-1390.
- [7] 韦琳,朱梅,张海琳,等.基于 FNA-Tg 和血清 Tg 的二元 Logit 回归模型对甲状腺癌淋巴结转移或复发的判定价值[J].昆明医科大学学报,2023,44(2):102-107.

(下转第 1507 页)

转录因子 KLF 差异表达与前列腺癌病理特征及预后的关系

郑伟¹ 高闫尧² 李永强¹ 南涛¹ 刘宁¹ 白俊毅^{3*}

[摘要] **目的** 研究转录因子 Kruppel 样因子(KLF)差异表达与前列腺癌病理特征及预后的关系。**方法** 选择2020年3月至2022年3月陕西中医药大学第二附属医院收治的80例前列腺癌患者和80例良性前列腺增生患者,分别作为肿瘤组和增生组,采用荧光定量PCR法检测 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 的 mRNA 表达水平。比较不同病理特征的前列腺癌中 KLF 表达的差异。随访前列腺癌患者的预后,比较预后良好与预后不良患者 KLF 表达的差异,采用受试者工作特征曲线分析 KLF 表达对预后的预测价值。**结果** 肿瘤组的 *KLF4*、*KLF9* mRNA 表达水平低于增生组,*KLF5*、*KLF7* mRNA 表达水平高于增生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Gleason 评分 ≥ 7 分、病理分期 T3~4期、有淋巴结转移患者的 *KLF4*、*KLF9* mRNA 表达水平低于 Gleason 评分 <7 分、病理分期 T1~2期、无淋巴结转移患者,*KLF5*、*KLF7* mRNA 表达水平高于 Gleason 评分 <7 分、病理分期 T1~2期、无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。前列腺癌组中预后不良患者的 *KLF4*、*KLF9* mRNA 表达水平低于预后良好患者,*KLF5*、*KLF7* mRNA 表达水平高于预后良好患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。前列腺癌中 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* mRNA 表达水平预测预后的 AUC 分别为 0.825、0.805、0.763、0.790($P<0.05$)。**结论** 前列腺癌中转录因子 *KLF4*、*KLF9* 表达降低及 *KLF5*、*KLF7* 表达增加与病理进展、预后不良有关。

[关键词] 前列腺癌; Kruppel 样因子; 病理特征; 预后

Relationship between differential expression of transcription factor KLF and pathological characteristics and prognosis of prostate cancer

ZHENG Wei¹, GAO Yanyao², LI Yongqiang¹, NAN Tao¹, LIU Ning¹, BAI Junyi^{3*}

(1. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, China, 712000; 2. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710038; 3. Department of Andrology, Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710021)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the differential expression of the transcription factor Kruppel-like factor (KLF) and the pathological characteristics and prognosis of prostate cancer. **Methods** 80 patients with prostate cancer and 80 patients with benign prostatic hyperplasia who were admitted at the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from March 2020 to March 2022 were selected as the tumor group and the hyperplasia group of the study respectively. The mRNA expression levels of *KLF4*, *KLF5*, *KLF7*, and *KLF9* were detected using fluorescence quantitative PCR. The differences in KLF expression among prostate cancer patients with different pathological characteristics were compared. Patient prognosis was monitored, and differences in KLF expression between patients with good and poor prognoses were assessed. The predictive value of KLF expression for prognosis was analyzed using receiver operating characteristic curves. **Result** The mRNA expression levels of *KLF4* and *KLF9* in the tumor group were lower than those in the hyperplasia group, while the mRNA expression levels of *KLF5* and *KLF7* were higher than those in the hyperplasia group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The mRNA expression levels of *KLF4* and *KLF9* in patients with Gleason scores ≥ 7 points, pathological stage T3-4, and lymph node metastasis were lower than those in patients with Gleason score <7 points, pathological stage

项目基金:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(S2021-JC-YB-0322)

作者单位:1. 陕西中医药大学第二附属医院泌尿外科,陕西,咸阳712000

2. 空军军医大学第二附属医院泌尿外科,陕西,西安710038

3. 西安市中医医院男科,陕西西安710021

*通信作者:白俊毅, E-mail:15229506252@163.com

T1-2, and no lymph node metastasis. Conversely, the mRNA expression levels of *KLF5* and *KLF7* were higher in patients with Gleason scores <7 points, pathological stage T1-2, and no lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the tumor group, the mRNA expression levels of *KLF4* and *KLF9* in patients with poor prognosis were lower than those in patients with good prognosis, while the mRNA expression levels of *KLF5* and *KLF7* were higher in patients with good prognosis. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The AUC of the mRNA expression levels of *KLF4*, *KLF5*, *KLF7*, and *KLF9* mRNA in prostate cancer for predicting prognosis were 0.825, 0.805, 0.763, and 0.790 respectively ($P<0.05$).

Conclusion The decreased expression of the transcription factors *KLF4* and *KLF9*, as well as the increased expressions of *KLF5* and *KLF7* in prostate cancer are related to pathological progression and a poor prognosis.

[KEY WORDS] Prostate cancer; Kruppel-like factor; Pathological characteristics; Prognosis

前列腺癌起源于前列腺上皮细胞,是60岁以上男性常见的恶性肿瘤。我国前列腺癌的发病率呈逐年升高趋势,且具有确诊晚、恶性程度高等特点,疾病的年龄标化5年生存率较欧美国家低^[1-2]。前列腺癌细胞异常增殖、迁移、侵袭是影响肿瘤复发及转移、与生存预后密切相关的生物学因素,对生物学因素对应的基因进行探索有助于发现诊治前列腺癌的新靶点。Kruppel样因子(Kruppel like factor, KLF)是一族具有广泛生物学活性的转录因子,相关研究表明 *KLF4*、*KLF9* 抑制前列腺癌细胞的生长和转移^[3-4],而 *KLF5*、*KLF7* 在前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭中发挥促进作用^[5-6]。本研究对转录因子 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 差异表达与前列腺癌病理特征及预后的关系展开探究,旨在初步认识 KLF 异常表达与前列腺癌的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年3月至2022年3月陕西中医药大学第二附属医院收治的80例前列腺癌患者和80例良性前列腺增生患者,分别作为研究的肿瘤组和增生组。肿瘤组的纳入标准:①符合前列腺癌的诊断^[7];②临床资料完整;③接受手术治

疗,术后留取前列腺癌组织备用;④术后3年的随访资料完整。排除标准:①术前接受过放疗;②有其他恶性肿瘤病史;③合并心肾功能不全;④术后随访中脱落。增生组均符合良性前列腺增生的诊断^[8],接受手术并于术后留取前列腺增生组织备用。肿瘤组平均年龄(70.93±8.92)岁,合并高血压31例、糖尿病19例、高脂血症24例;增生组平均年龄(71.52±9.14)岁,合并高血压34例、糖尿病17例、高脂血症20例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院临床伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* mRNA 表达水平检测

采用总RNA提取试剂盒[货号:19211ES60,翌圣生物科技(上海)股份有限公司]提取前列腺癌组织和良性前列腺增生组织的总RNA,采用一步法反转PCR试剂盒[货号:13089ES50,翌圣生物科技(上海)股份有限公司]对总RNA中 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* mRNA 表达水平进行检测,反应程序为50℃ 15 min 单次反应,95℃ 5 min 单次反应,而后95℃ 15 s、60℃ 5 min 循环反应35次。以 β -actin 为内参,按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 的 mRNA 表达水平。PCR的引物序列见表1。

表1 PCR的引物序列

基因名称	上游引物 5'→3'	下游引物 5'→3'
<i>KLF4</i>	TAGCGTATTGCTATTGACA	GCTATATTATTTCGATGCTA
<i>KLF5</i>	CGGTAATCGAGGTTACGT	CGATTATCAGCTATAGCTAC
<i>KLF7</i>	CGTATATGCGCTATTGACT	CGATTATCTGATCGTATAC
<i>KLF9</i>	CGTAATTCGATATTCGATA	GCGATATGCTAGCTATGCA
β -actin	GCTATATTAGCTAGCTACC	CGTAATTCGATGCTAGCAC

1.2.2 临床病理资料收集

查阅前列腺癌患者的病历并收集资料,具体包括年龄、Gleason评分、病理分期、淋巴结转移情况。年龄分为<65岁和≥65岁;Gleason评分和病理分期均参照指南^[7]进行评价,其中Gleason评分通过观察前列腺癌组织切片上的癌细胞形态和排列特征来评估癌症的侵袭性和恶性程度,分为<7分和≥7分;病理分期为肿瘤原发灶的T分期,分为T1~2和T3~4;淋巴结转移情况分为是和否。

1.2.3 预后随访

前列腺癌患者从术后第一天开始随访,随访截止至术后

3年或发生死亡,随访频率为术后第1年每3个月随访1次、术后第2~3年每6个月随访1次,随访方式为门诊复查,通过影像学检查及病理活检判断前列腺癌复发和转移。根据随访结局,将复发、转移、死亡的患者判断为预后不良,其他患者判断为预后良好。

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,行独立t检验;计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验;KLF表达对预后的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)进行描述和分析。 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤组与增生组 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* mRNA 表达比较

肿瘤组的 *KLF4*、*KLF9* mRNA 表达水平低于增生组, *KLF5*、*KLF7* mRNA 表达水平高于增生组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肿瘤组与增生组 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>KLF4</i>	<i>KLF5</i>	<i>KLF7</i>	<i>KLF9</i>
肿瘤组	80	0.67±0.10	1.52±0.17	1.48±0.19	0.61±0.09
增生组	80	1.00±0.12	1.00±0.16	1.00±0.15	1.00±0.17
<i>t</i> 值		18.896	19.923	17.735	18.135
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肿瘤组中病理特征与 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达的关系

肿瘤组中不同年龄患者的 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); Gleason 评分 ≥ 7 分、病理分期 T3~4 期、有淋巴结转移患者的 *KLF4*、*KLF9* mRNA 表达水平低于增生组, *KLF5*、*KLF7* mRNA 表达水平高于 Gleason 评分 < 7 分、病理分期 T1~2 期、无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肿瘤组中病理特征与 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达的关系 ($\bar{x} \pm s$)

特征	分类	<i>n</i>	<i>KLF4</i>	<i>KLF5</i>	<i>KLF7</i>	<i>KLF9</i>
年龄	<65 岁	32	0.64±0.11	1.55±0.18	1.50±0.20	0.60±0.11
	≥ 65 岁	48	0.69±0.12	1.50±0.17	1.47±0.18	0.62±0.10
	<i>t</i> 值		1.887	1.259	0.698	0.842
	<i>P</i> 值		0.063	0.212	0.487	0.402
Gleason 评分	<7 分	52	0.72±0.12	1.36±0.16	1.32±0.16	0.71±0.12
	≥ 7 分	28	0.58±0.09	1.82±0.20	1.78±0.22	0.42±0.08
	<i>t</i> 值		5.403	11.221	10.723	11.472
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
病理分期	T1~2	46	0.74±0.12	1.33±0.16	1.27±0.18	0.73±0.11
	T3~4	34	0.58±0.09	1.78±0.20	1.76±0.22	0.45±0.08
	<i>t</i> 值		6.531	11.177	24.441	12.578
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
淋巴结转移	否	52	0.73±0.12	1.36±0.15	1.33±0.16	0.69±0.11
	是	28	0.56±0.09	1.82±0.21	1.76±0.22	0.46±0.08
	<i>t</i> 值		6.561	11.334	10.024	9.750
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 肿瘤组中不同预后患者 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达比较

肿瘤组中预后不良患者的 *KLF4*、*KLF9* mRNA 表达水平低于预后良好患者, *KLF5*、*KLF7* mRNA 表达水平高于预后良好患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 前列腺癌中 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达对预后的预测价值

前列腺癌中 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* mRNA 表达水平预测预后的 AUC 分别为 0.825、0.805、0.763、0.790。见表 5、图 1。

表 4 肿瘤组中不同预后患者 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

前列腺癌预后	<i>n</i>	<i>KLF4</i>	<i>KLF5</i>	<i>KLF7</i>	<i>KLF9</i>
预后不良	23	0.52±0.09	1.71±0.18	1.74±0.22	0.45±0.08
预后良好	57	0.73±0.11	1.44±0.16	1.38±0.16	0.67±0.10
<i>t</i> 值		8.976	6.645	8.086	10.734
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 前列腺癌中 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达对预后的预测效能

预测指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
<i>KLF4</i>	0.825	0.717~0.932	82.46	73.91	<0.001
<i>KLF5</i>	0.805	0.699~0.910	71.93	73.91	<0.001
<i>KLF7</i>	0.763	0.638~0.888	85.96	60.87	<0.001
<i>KLF9</i>	0.790	0.676~0.903	87.72	60.87	<0.001

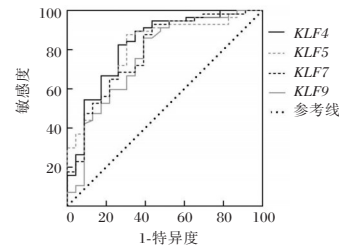


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

雄激素剥夺疗法是治疗中晚期前列腺癌的常用治疗手段, 但部分前列腺癌患者会发生去势抵抗, 进而导致肿瘤复发以及转移^[9]。研究显示^[10], 转录因子通过调控抑癌基因、原癌基因异常表达参与前列腺癌病理进展、复发转移。本研究对转录因子 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 差异表达与前列腺癌病理特征及预后的关系进行探究。

KLF4 在恶性肿瘤中的生物学活性存在争议, 相关的细胞实验结果显示^[11]: *KLF4* 对胆管细胞癌细胞、肝细胞癌细胞的增殖及进展具有抑制作用。但也有研究表明^[12], *KLF4* 对结直肠癌细胞的生长及上皮间质转化具有促进作用。前列腺癌相关的临床研究显示^[13]: 前列腺癌组织中 *KLF4* 的阳性表达率较良性前列腺增生组织降低且与肿瘤分期相关。本研究中, 前列腺癌组织中 *KLF4* 的 mRNA 表达水平低于良性前列腺增生组织, 且随着肿瘤的分期及分级升高、淋巴结发生转移相关。除此之外, 本研究还分析 *KLF4* 与前列腺癌预后的关系。Ozturk 等^[14]的研究显示: *KLF4* 异常表达与肾透明细胞癌的生存预后相关; 本研究的结果显示: 随访中发生复发、转移、死亡的预后不良患者 *KLF4* mRNA 表达水平低于预后良好患者, 提示 *KLF4* 表达降低与前列腺癌预后不良有关, 可能原因是低表达的 *KLF4* 导致病理进展及淋巴结转移、进而促进肿瘤的复发及转移。

KLF5、*KLF7* 是 *KLF* 家族中具有促癌作用的成员, 而 *KLF9* 是具有抑癌作用的成员。前列腺癌相关研究表明: 转染小干扰 RNA 抑制 *KLF5* 表达对前列腺癌细胞增殖具有阻碍作用、凋亡具有促进作用, 相关分子机制是抑制凋亡抑制因子 c-FLIP 的蛋白表达、削弱其凋亡抑制作用^[5]; 转染质

粒过表达 KLF7 对前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭具有促进作用,其发挥促癌作用的分子机制是上调转化生长因子- α 的表达^[6];转染质粒过表达 KLF9 抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭,该分子发挥抑癌作用的分子机制是抑制癌细胞的干细胞特性^[4]。本研究的结果显示前列腺癌组织中 *KLF5*、*KLF7* 的 mRNA 表达水平升高,*KLF9* 的 mRNA 表达水平降低。相关的临床研究表明^[15]:肾癌、舌癌等多种恶性肿瘤组织中 *KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 的异常表达与肿瘤病理进展和预后不良有关。本研究的分析结果显示:随着肿瘤的分期及分级升高、淋巴结转移及预后不良的发生,*KLF5*、*KLF7* 的表达进一步升高,而 *KLF9* 的表达进一步降低。上述结果共同提示 *KLF5*、*KLF7* 高表达以及 *KLF9* 低表达与前列腺癌病理进展及预后不良相关,可能原因是上述三种分子表达变化通过调控凋亡抑制因子 c-FLIP、转化生长因子- α 表达以及肿瘤肝细胞特性等途径促进前列腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭。

最后,本研究通过 ROC 曲线对四种 KLF 预测前列腺癌患者预后的价值进行分析,结果显示:前列腺癌中 *KLF4*、*KLF5*、*KLF7*、*KLF9* 表达均对预后具有预测价值,提示四种 KLF 有望作为预测前列腺癌预后的分子标志物。

综上所述,前列腺癌中转录因子 *KLF4*、*KLF9* 表达降低及 *KLF5*、*KLF7* 表达增加与病理进展、预后不良有关。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] Crespin H, Lecuyer AI, Laurent E, et al. Incidence and mortality of prostate cancer in France from 2010 to 2021, using a real-life database (National Health Data System - SNDS) - the CaPCo Study [J]. World J Urol, 2024, 42(1):597.
- [3] 何岩,吴春磊,李泽宇,等. lncRNA UG0898H09 对前列腺癌细胞的增殖和迁移的影响 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(9): 1047-1051.
- [4] 刘彼得,王书恒,李循,等. miR-141-3p 靶向调控 KLF9 对前列腺癌细胞血管生成拟态形成的影响及其机制探究 [J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(1): 18-27.
- [5] 杨超,石琦,马建斌,等. KLF5 转录因子抑制 TRAIL 诱导 PC-3 前列腺癌细胞凋亡的分子机制 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(2): 206-209.
- [6] 袁成钢,唐意涵,任瑞奇,等. Krüppel 样因子 7 对前列腺癌细胞生物学行为的影响及分子机制 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(18): 1100-1109.
- [7] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国前列腺癌放射治疗指南(2020年版) [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(5): 323-337.
- [8] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会. 中国良性前列腺增生症经尿道等离子双极电切术治疗指南(2018简化版) [J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(9): 651-654+704.
- [9] Liu J, Dong L, Zhu Y, et al. Prostate cancer treatment-China's perspective [J]. Cancer Lett, 2022, 1(550): 215927.
- [10] Wang Y, Xue H, Zhu X, et al. Deciphering the Transcription Factor Landscape in Prostate Cancer Progression: A Novel Approach to Understand NE Transdifferentiation [J]. Adv Sci, 2025, 17: e2404938.
- [11] Wang Y, Zuo D, Huang Z, et al. KLF4 Suppresses the Progression of Hepatocellular Carcinoma by Reducing Tumor ATP Synthesis through Targeting the Mir-206/RICTOR Axis [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7165.
- [12] Yuan L, Meng Y, Xiang J. KLF4 Induces Colorectal Cancer by Promoting EMT via STAT3 Activation [J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(8):2841-2855.
- [13] 张能,苏鹏,崔伟,等. 人前列腺癌组织 Krüppel-like factor 4 (KLF4) 和 E-cadherin 蛋白的表达及其与危险因素等级间的关系 [J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(1): 8-12.
- [14] Ozturk S, Duzcu SE. Prognostic Value of SOX9, E-Cadherin, and KLF4 Expressions in Clear Cell Renal Carcinoma [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2025, 35(4):457-462.
- [15] Fu M, Du Y, Liu F, et al. Prognostic value of KLFs family genes in renal clear cell carcinoma [J]. Sci Rep, 2024, 14(1):20204.

(上接第 1503 页)

- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1200.
- [9] 年建泽,包召玉. 颈前微切口腔镜手术对分化型甲状腺癌患者疗效、凝血功能及炎症指标的影响 [J]. 转化医学杂志, 2024, 13(2): 230-234.
- [10] 胡敏霞,夏春霞,于风霞,等. 分化型甲状腺癌术后颈部淋巴结可疑转移的超声随访研究 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(3): 125-130.
- [11] 马丹丹,汪颖娇,任林,等. 循证医学在甲状腺外科临床医学专业学位研究生培养中的作用研究 [J]. 中华医学教育探索杂志, 2024, 23(4): 478-481.
- [12] 薛翠娥,王鑫磊,王亚红. 甲状腺癌组织 GATA3 蛋白表达及其与临床病理特征、手术预后的关系分析 [J]. 医学分子生物学杂志, 2024, 21(6): 591-596.
- [13] 田艳,马姣姣,席雪华,等. 超声检查评估分化型甲状腺癌颈部转移淋巴结的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43(3): 505-508.
- [14] 孙晶晶,李丽,李佩佩,等. 超声引导下细针穿刺颈部淋巴结洗脱液甲状腺球蛋白检测对分化型甲状腺癌颈部淋巴结转移诊断的研究进展 [J]. 生物医学工程与临床, 2022, 26(3): 376-381.
- [15] 李朝喜,温德惠,陆海永,等. 高频超声联合弹性成像及 TI-RADS 在老年甲状腺癌患者颈部淋巴结转移中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 4955-4958.
- [16] 王钰婷,渠宁,马奔,等. 应用细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白胶体金免疫层析检测法诊断甲状腺癌颈侧区淋巴结转移的可行性分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(11): 1291-1294.
- [17] 喻玲,武心萍,盖俊芳,等. 超声和 FNA-Tg 联合在甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的应用价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(3): 245-247.

多发性骨髓瘤患者血 NE%、LY% 及 NLR 值对靶向治疗相关肺炎的预测价值

张丽凤 陆凤妮 蓝秋慧 冉玉仙 何莎*

[摘要] **目的** 探究多发性骨髓瘤(MM)患者血液中性粒细胞百分比(NE%)、淋巴细胞百分比(LY%)及中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)对靶向治疗相关肺炎的预测价值。**方法** 选取2021年12月至2023年12月广西医科大学附属肿瘤医院收治的116例靶向治疗MM患者,根据患者是否发生肺炎分成肺炎组($n=15$)与非肺炎组($n=101$)。对比两组患者相关资料,采用多因素Logistics回归分析患者靶向治疗后发生肺炎的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NE%、LY%、NLR对患者靶向治疗后肺炎的预测价值。**结果** 治疗第2周,肺炎组CRP、IgG、NE%、NLR值高于非肺炎组,LY%水平低于非肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$);肺炎组治疗周期4~6个周期占比及治疗第2周的CRP、IgG、NE%、NLR值高于非肺炎组,LY%水平低于非肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素logistics回归分析显示,治疗第2周的NE%(高水平)、LY%(低水平)、NLR(高水平)是患者靶向治疗后发生肺炎的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线显示,治疗第2周的NE%、LY%、NLR及三者联合预测靶向治疗相关肺炎发生的AUC分别为0.822、0.840、0.850、0.901($P<0.05$),预测效能均较好。**结论** NE%(高水平)、LY%(低水平)、NLR(高水平)是MM患者靶向治疗后发生肺炎的独立危险因素,监测NE%、LY%、NLR指标水平有助于临床对靶向治疗相关肺炎进行预测。

[关键词] 多发性骨髓瘤;靶向治疗相关肺炎;中性粒细胞百分比;淋巴细胞百分比;中性粒细胞-淋巴细胞比值

Predictive value of blood NE%, LY% and NLR on targeted therapy-related pneumonia in patients with multiple myeloma

ZHANG Lifeng, LU Fengni, LAN Qihui, RAN Yuxian, HE Sha*

(Department of Lymphatic Hematology and Pediatric Oncology, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning, Guangxi, China, 530021)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of blood neutrophil percentage (NE%), lymphocyte percentage (LY%) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) on targeted therapy-related pneumonia in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** 116 patients with MM receiving targeted therapy at Guangxi Medical University Cancer Hospital were selected from December 2021 to December 2023. Based on whether pneumonia occurred, the patients were divided into the pneumonia group ($n=15$) and the non-pneumonia group ($n=101$). The related data were compared between the two groups of patients. Multivariate logistics regression analysis was used to analyze the risk factors of pneumonia after targeted therapy. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of NE%, LY% and NLR on pneumonia after targeted therapy. **Results** During the 2nd week of treatment, the levels of CRP, IgG, NE%, and NLR in the pneumonia group were higher while the level of LY% was lower compared to the non-pneumonia group, with statistical differences ($P<0.05$). The proportion of treatment cycles lasting 4~6 cycles and the levels of CRP, IgG, NE%, and NLR in the pneumonia group were higher than those in the non-pneumonia group, while LY% levels were lower than that in the non-pneumonia group, with statistical differences ($P<0.05$). Multivariate logistics regression analysis showed that high NE%, low LY%, and high NLR during the 2nd week of treatment were independent risk factors for pneumonia following targeted therapy in MM patients ($P<0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curves of NE%, LY%, NLR, and the combination of the three in predicting the occur-

基金项目:广西卫生健康委员会科研课题(Z-A20230758);中关村精准医学基金会课题(ZGC-YXKY-54)

作者单位:广西医科大学附属肿瘤医院淋巴血液及儿童肿瘤内科,广西,南宁 530021

*通讯作者:何莎, E-mail:hesha330@163.com

rence of targeted therapy-related pneumonia during the 2nd week of treatment were 0.822, 0.840, 0.850 and 0.901, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** High NE%, low LY%, and high NLR are independent risk factors for the occurrence of pneumonia in patients with MM after targeted therapy. Monitoring the levels of NE%, LY%, and NLR can be helpful for clinically predicting targeted therapy-related pneumonia.

[KEY WORDS] Multiple myeloma; Targeted therapy-related pneumonia; Neutrophil percentage; Lymphocyte percentage; Neutrophil-lymphocyte ratio

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种来源于血液系统的恶性肿瘤,严重威胁人类健康。近年来,靶向治疗和免疫治疗的突破性进展为MM患者带来新的希望,靶向药物如BCL-2抑制剂可特异性阻断肿瘤细胞信号通路^[1]。然而,这些治疗手段在发挥抗肿瘤作用的同时,也可能引发不良事件,其中肺炎是较为严重的并发症之一^[2]。目前,相关肺炎的诊断主要依赖临床表现和影像学检查,往往在患者出现明显症状时才能发现,极易错失干预时机^[3]。中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, NE%)、淋巴细胞百分比(lymphocyte percentage, LY%)及NE-LY比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是反映机体系统性炎症和免疫状态的重要指标^[4]。在实体瘤领域,已有研究表明NLR与免疫治疗疗效和毒性相关^[5]。本研究拟探讨NE%、LY%、NLR与MM患者靶向治疗后发生肺炎的关系,以期为早期识别高危患者提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年12月至2023年12月广西医科大学附属肿瘤医院接收的116例MM患者。纳入标准:①符合MM^[6]诊断标准;②病历及随访资料完整;③年满18周岁;④接受靶向治疗。排除标准:①接受过肺部放疗治疗;②非血液系统恶性肿瘤;③近期存在活动性感染;④存在精神障碍且无法沟通,不能配合完成治疗;⑤合并严重心肺疾病;⑥自身免疫性疾病。本研究获本院伦理委员会批准。患者及家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

从病历系统收集患者年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)等一般资料。

1.2.2 实验室指标

①C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白G(immunoglobulin g, IgG):取患者肘静脉血3 mL,离心(离心半径8 cm, 10 min, 3 500 r/min)取血清,采用免疫比浊法(河北艾欧路生物科技有限责任公司)检测CRP,采用化学发光法(杭州世纪一束医学诊断科技有限公司)检测IgG;②NE%、LY%、NLR:取患者肘静脉血2 mL,注入EDTA-K2抗凝管,使用深圳市普康电子有限公司生产的PE-7000型全自动血细胞分析仪检测NE, LY, 计算NLR, $NLR=NE/LY$ 。

1.2.3 随访

患者均接受了为期6个月的门诊随访,随访截止至2024年6月,收集患者靶向治疗相关肺炎的发生情况。肺炎诊断

标准^[7]:结合发热、咳嗽、肺部湿啰音等临床表现,胸部影像学显示新发浸润影,并排除其他类似疾病(如肺结核、肺水肿)。部分患者在治疗后3周陆续出现肺炎症状,将15例发生肺炎患者纳入肺炎组,101例未发生肺炎患者纳入非肺炎组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据,计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行 t 检验;多组间比较行单因素方差分析,Bonferroni检验比较多组间两两差异;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;多因素Logistics回归分析靶向治疗后相关肺炎的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估NE%、LY%、NLR及三者联合对靶向治疗后相关肺炎的诊断效能,计算曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 靶向治疗相关肺炎的单因素分析

治疗第2周,肺炎组CRP、IgG、NE%、NLR值高于非肺炎组,LY%水平低于非肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺炎组治疗周期4~6个周期占比及治疗第2周的CRP、IgG、NE%、NLR值高于非肺炎组,LY%水平低于非肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 靶向治疗相关肺炎的多因素Logistics回归分析

将单因素分析中有统计学差异的因素作为变量进行赋值,以随访期间是否发生肺炎(无=0,有=1)为因变量,进行多因素Logistics回归分析,结果显示治疗第2周的NE%(高水平)、LY%(低水平)、NLR(高水平)是影响患者预后的危险因素。见表2。

2.3 NE%、LY%、NLR及三者联合对肺炎的诊断效能

ROC曲线显示,患者治疗第2周的NE%、LY%、NLR及三者联合预测靶向治疗相关肺炎发生的AUC分别为0.822、0.840、0.850、0.901($P<0.05$),预测效能均较好。见表3、图1。

3 讨论

NE具有促炎、促血管生成及免疫抑制作用,可能加快肿瘤进展;LY则介导抗肿瘤免疫。肿瘤患者常表现为NE升高、LY减少,结果导致NLR升高^[8]。NE%、LY%及NLR作为反映系统性炎症和免疫稳态的关键指标,对肺炎风险具有潜在预测价值。

本研究结果表明,治疗2周后,肺炎组NE%、NLR值较治疗前升高,LY%水平较治疗前降低,且肺炎组NE%、NLR值高于非肺炎组,LY%水平低于非肺炎组。结果提示,靶向

表1 靶向治疗相关肺炎的单因素分析 [($\bar{x}\pm s$), n(%)]

指标	类别	肺炎组 (n=15)	非肺炎组 (n=101)	χ^2 值	P值
年龄(岁)		52.56±6.36	52.10±6.68	0.250	0.803
性别	男	8(58.97)	58(50.63)	0.089	0.765
	女	7(41.03)	43(49.37)		
BMI(kg/m ²)		22.29±1.39	22.79±1.78	1.040	0.300
有无吸烟史	有	9(53.85)	52(46.84)	0.380	0.538
	无	6(46.15)	49(53.16)		
合并基础病	糖尿病	2(20.51)	18(18.99)	0.184	0.668
	高血压	3(30.77)	23(21.52)	0.058	0.810
	冠心病	5(17.95)	20(24.05)	1.414	0.234
治疗方式	CD38单克隆抗体	7(46.15)	48(45.57)	1.443	0.486
	BCL-2抑制剂	5(15.38)	39(24.05)		
	免疫调节剂	3(38.46)	14(30.38)		
治疗周期	≤3个周期	3(20.51)	28(48.10)	0.698	0.705
	4-6个周期	8(61.54)	54(35.44)		
	>6个周期	4(17.95)	19(16.46)		
CRP(mg/L)	治疗前	8.01±2.56	7.53±2.32	0.738	0.462
	治疗第1周	8.64±1.74	7.83±2.12	1.409	0.162
	治疗第2周	24.36±4.86 ^a	8.08±2.29	21.482	<0.001
IgG(g/L)	治疗前	5.43±1.32	5.31±1.18	0.362	0.718
	治疗第1周	5.98±1.43	5.41±1.28	1.585	0.116
	治疗第2周	8.72±2.41 ^a	5.75±1.31	7.206	<0.001
NE%	治疗前	68.76±7.68	67.79±7.87	0.447	0.656
	治疗第1周	70.92±8.12	68.75±7.49	1.036	0.302
	治疗第2周	80.18±7.47 ^a	69.02±8.73	4.698	<0.001
LY%	治疗前	30.25±5.33	31.11±4.98	0.619	0.537
	治疗第1周	28.37±5.28	30.57±5.46	1.462	0.147
	治疗第2周	21.95±4.02 ^a	29.85±4.84	6.014	<0.001
NLR	治疗前	2.27±0.62	2.17±0.68	0.537	0.592
	治疗第1周	2.50±0.63	2.25±0.72	1.273	0.206
	治疗第2周	3.65±0.98 ^a	2.31±0.66	6.848	<0.001

注:^a表示与治疗前相比,^aP<0.05。

表3 NE%、LY%、NLR 及三者联合对肺炎的诊断效能

变量	AUC	Youden 指数	95% 置信 区间	敏感度	特异度	截断值	P值
NE%	0.822	0.565	0.740~0.887	0.73	0.83	>76.42	<0.001
LY%	0.840	0.555	0.760~0.901	0.73	0.82	≤25.37	<0.001
NLR	0.850	0.582	0.737~0.964	0.80	0.78	>3.34	<0.001
三者联合	0.901	0.706	0.832~0.949	0.93	0.77		<0.001

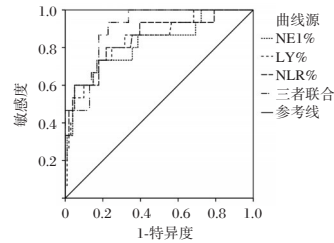


图1 ROC 曲线图

治疗可能通过激活 NE 介导的炎症反应,导致促炎与抗炎失衡,从而增加肺炎风险。研究指出,NE 过度活化会导致肺泡炎症损伤,加剧组织损伤风险;LY 减少则会削弱免疫监视功能,难以控制继发感染,从而使得“促炎-抗炎失衡”,NLR 值提高^[9]。本研究多因素分析显示,NE%(高水平)、LY%(低水平)、NLR(高水平)是影响患者预后独立危险因素,提示 NE%、LY%、NLR 对预测靶向治疗相关肺炎有一定的价值。李莹等^[10]研究也表明,NLR 是小细胞肺癌患者发生肺炎的危险因素,NLR 升高提示促炎细胞过度激活与抗病毒/抗感染免疫细胞功能减弱并存,二者作用进一步导致肺泡屏障受损、病原体易感性增加,最终增加肺炎发生风险。

李鑫盼等^[11]研究表明,LY 与 NLR 联合检测预测肺癌放疗后肺炎的 AUC 面积大于 LY 与 NLR 分别单独检测。本研

表2 靶向治疗相关肺炎的多因素 Logistics 回归分析

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P 值
治疗周期>3个	否=0,是=1	1.234	0.869	2.016	3.436(0.625~18.864)	0.156
CRP	连续变量原值输入	1.353	0.767	3.112	3.869(0.860~17.397)	0.078
IgG	连续变量原值输入	1.156	0.674	2.942	3.177(0.848~11.906)	0.087
NE%	连续变量原值输入	1.337	0.425	9.897	3.808(1.655~8.758)	0.002
LY%	连续变量原值输入	1.437	0.538	7.134	4.208(1.466~12.079)	0.008
NLR	连续变量原值输入	1.475	0.514	8.299	4.371(1.602~11.924)	0.004

究中,治疗第2周的 NE%、LY%、NLR 及三者联合对靶向治疗相关肺炎的预测效能存在显著差异。单一指标层面,LY%的 AUC 为 0.840,其预测效能略优于 NE%,反映 LY 功能抑制在肺炎发生中的关键作用,LY%的低敏感度(0.73)提示单纯 LY 减少可能受个体基线免疫状态干扰,需动态监测变化趋势^[12]。NLR 整合 NE%与 LY%,可反映免疫失衡状态,提升预测价值(AUC=0.850)。联合模型层面,NE 捕捉急性炎症启动信号(如炎症因子释放),LY 反映适应性免疫抑制(如 T/B 细胞耗竭),NLR 整合两者的动态平衡,最终形成“促炎-抗炎失衡”的复合判断标准,使 AUC 提升至 0.901,联合模型的特异度(0.77)虽较单一指标略有下降,但其敏感度(0.93)的显著优势在临床预警中更具实际意义,可减少漏诊风险^[13]。从单一指

标到联合模型的递进分析揭示,NE%、LY%、NLR 可为临床平衡疗效与安全性提供可信赖度较高的决策工具。

综上所述,NE%(高水平)、LY%(低水平)、NLR(高水平)是 MM 患者靶向治疗后发生肺炎的独立危险因素,监测 NE%、LY%、NLR 指标水平有助于临床预测靶向治疗相关肺炎。

参考文献

[1] Singh B, Kaushik N, Sharma R, et al. Decoding the mystery of blood cancer: cause, diagnosis, and management[J]. Curr Cancer Ther Rev, 2024,21(1):40-53.

(下转第 1514 页)

白内障患者房水中 *miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 水平与后囊膜混浊的关系

肖玮^{1*} 沈易权² 江柯³ 黄红璋⁴

[摘要] 目的 分析白内障患者房水中微小RNA(miR)-1246、白细胞介素-6(IL-6)及转化生长因子- β (TGF- β)水平与后囊膜混浊的关系。方法 选取武汉爱尔眼科医院眼科2020年1月至2022年2月收治的200例白内障患者为研究对象。根据患者是否发生后囊膜混浊分为后囊膜混浊发生组和后囊膜混浊未发生组。采用单因素分析后囊膜混浊的相关影响因素,采用多因素 logistic 回归分析后囊膜混浊的独立危险因素。并采用受试者工作曲线(ROC)分析 *miR-1246*、IL-6、TGF- β 水平单一及联合对后囊膜混浊的诊断价值。结果 单因素分析显示,*miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 水平是后囊膜混浊的相关影响因素($P<0.05$),多因素 logistic 回归分析显示,*miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 水平升高为后囊膜混浊的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 分析结果显示,*miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 单一及联合对后囊膜混浊 RUC 分别为 0.750、0.681、0.718 和 0.819。结论 白内障患者房水中的 *miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 水平与后囊膜混浊密切相关。

[关键词] 白内障; 微小RNA-1246; 白细胞介素-6; 转化生长因子- β ; 后囊膜混浊

Relationship between the levels of *miR-1246*, IL-6 and TGF- β in aqueous humor and posterior capsule opacification in cataract patients

XIAO Wei^{1*}, SHEN Yiquan², JIANG Ke³, HUANG Hongzhang⁴

(1. Presbyopia and Cataract Specialty, 2. Ophthalmology Department of Ophthalmology, 3. Ophthalmology Department, Hankou Hospital, 4. Cataract and Glaucoma Department, Wuhan Aige Eye Hospital. Wuhan, Hubei, China, 430000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between the levels of microRNA (miR) -1246, interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor- β (TGF- β) in aqueous humor of cataract patients and posterior capsular opacities. **Methods** A total of 200 cataract patients admitted to the Department of Ophthalmology at Wuhan Aier Eye Hospital from January 2020 to February 2022 were selected as the research subjects. Based on whether posterior capsule opacification occurred, the patients were divided into a posterior capsule opacification group and a non-posterior capsule opacification group. Univariate analysis was used to analyze the related factors of posterior capsule opacity, and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of posterior capsule opacity. The receiver operating curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of *miR-1246*, IL-6 and TGF- β alone and in combination for posterior capsule opacity. **Results** Univariate analysis showed that the levels of *miR-1246*, IL-6, and TGF- β were significant factors associated with posterior capsule opacity ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the increased levels of *miR-1246*, IL-6, and TGF- β were independent risk factors for posterior capsule opacity ($P<0.05$). The results of the ROC analysis indicated that the AUC of *miR-1246*, IL-6, and TGF- β individually and in combination were 0.750, 0.681, 0.718 and 0.819, respectively. **Conclusions** The levels of *miR-1246*, IL-6, and TGF- β in the aqueous humor of cataract patients increased, and these levels of *miR-1246*, IL-6, and TGF- β are closely related to posterior capsular opacity.

[KEY WORDS] Cataract; Microrna-1246; Interleukin-6; Transforming growth factor- β ; The posterior capsule became cloudy

基金项目:武汉市医学科研项目(WX21C18)

作者单位:1. 武汉爱尔眼科医院汉口医院老视与白内障专科,湖北,武汉 430021

2. 武汉艾格眼科医院眼底科,湖北,武汉 430000

3. 武汉爱尔眼科医院汉口医院眼底科,湖北,武汉 430021

4. 武汉艾格眼科医院白内障与青光眼科,湖北,武汉 430000

*通信作者:肖玮, E-mail: 13971120314@163.com

白内障临床表现为渐进性视力减退及对比敏感度下降,导致患者视觉功能显著受损并严重影响患者的正常生活^[1]。后囊膜混浊是白内障术后常见的眼部并发症之一,可引起光散射、视觉质量下降等明显的视觉症状,影响了手术效果^[2]。因此,寻找后囊膜混浊的相关影响因素对于白内障患者来说具有重要意义。研究发现^[3],微小RNA(microRNA, miRNA)在眼部疾病患者中表达水平存在一定的差异,且血清、玻璃体中的miRNA表达水平与眼内疾病病理状况密切相关。转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)是一种与纤维化密切相关的炎症因子,既能抑制肌成纤维细胞的凋亡过程,又能促进成纤维细胞的收缩、增殖以及迁移能力,进而诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,最终导致纤维化及瘢痕的形成^[4]。相关研究表明^[5],白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、TGF- β 等细胞因子可通过自分泌或旁分泌的信号传递途径作用于上皮细胞,激活其功能活性,进而刺激胶原蛋白的合成及纤维化进程的异常活化。本研究旨在分析白内障患者房水中miR-1246、IL-6及TGF- β 水平与后囊膜混浊的关系,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年2月武汉爱尔眼科医院眼科收治的200例白内障患者为研究对象。纳入标准:①符合白内障的诊断标准^[6];②临床资料完整者;③依从性良好者;④均对本次研究知情同意者。排除标准:①其他原因导致的视力下降者;②合并葡萄膜炎等其他眼部疾病者;③合并有严重感染者;④无法配合完成检查者;⑤糖尿病、自身免疫性疾病者。另选取70例同时期的健康体检者设为对照组。本研究已通过武汉爱尔眼科医院伦理委员会通过。

1.2 房水收集方法

采用30号针头在角膜缘(距角膜缘3.5至4毫米处)进行前房穿刺,通过透明角膜穿刺术从白内障患者中采集约0.10毫升的房水样本。将采集的房水样本置于无菌EP管中,并在2小时内进行后续处理。为防止细胞或细胞碎片的污染,样本在3000转/分钟下离心10分钟,随后取上清液于-80℃条件下保存。所有操作均在无菌环境中完成。

1.3 miR-1246、IL-6及TGF- β 检测方法

①miR-1246:根据试剂盒操作步骤提取总RNA,并将总RNA合成cDNA。采用cDNA与SYBR Green荧光染料进行实时荧光定量PCR(qRT-PCR)(杭州安普科技有限公司,国械注准20173220921,型号:AGS4800)分析。反应体系配置如下:10 μ L的SYBR Premix Ex Taq II试剂,0.2 μ L的正向引物,0.2 μ L的反向引物,0.4 μ L的ROX参考染料II,以及6.0 μ L的双蒸水(ddH₂O)。其中RNA提取试剂盒:TRIzol Reagent(Invitrogen, USA),cDNA合成试剂盒:PrimeScript™ RT Master Mix (Takara Bio, Japan),qPCR预混液:SYBR Premix Ex Taq™ II (Takara Bio, Japan)。扩增程序设置为:首先95℃预变性90秒,随后进行40个循环的扩增,每个循环包

括95℃变性30秒、63℃退火30秒、72℃延伸30秒。本研究选用U6作为内参基因进行数据分析。相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。miR-1246上游引物5'-ACACTCCAGCTGGGAATGGATTTTTGG-3',下游引物5'-ACTGACTGATGCAATCTCAACTGGTGTCTGGGA-3'。②IL-6:采用流式液相多重蛋白系统(Luminex Corporation, USA)定量检测技术检测房水中的IL-6,多重检测试剂盒:Milliplex MAP Canine Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Millipore Sigma, USA)。③TGF- β :将房水在常温下解冻后,将预先包被好的抗体进行适当稀释,并加入到相应的96孔板内。接着,对样品和标准品对应的微孔进行顺序编号,同时详细记录标准孔和样品孔的具体位置。之后,使用封板膜封住反应孔,并在室温条件下孵育2至4小时。孵育结束后,使用磷酸缓冲液(PBST)进行5次洗板操作,并用甩干孔内残留液体。接下来,在各孔中加入50微升的酶标试剂,并再次使用封板胶纸封住反应孔,置于37℃温育30分钟。温育结束后,使用稀释好的洗涤液进行5次洗板操作,并用甩干孔内液体。然后,用PBST进行清洗,之后加入显影液,在室温下反应5至15分钟。最后,采用酶标仪(赛默飞世尔(上海)仪器有限公司,沪械注准20182220073,型号:沪械注准20182220073)在450纳米波长处测定各孔的吸光度值,并根据标准孔的浓度和吸光度值绘制出标准曲线,计算TGF- β 的浓度,其中ELISA试剂盒:Human/Mouse/Rat TGF- β 1 Quantikine ELISA Kit(R&D Systems, USA)。

1.4 后囊膜混浊诊断标准^[7]

①0级:后囊膜完全透明,眼底结构无遮挡,可清晰辨识;②1级:后囊膜呈现轻微混浊,眼底可见度降低,但视乳头形态仍可辨识;③2级:后囊膜中等程度混浊导致眼底观察受限,视网膜中央动静脉主干及视乳头仅可识别大体轮廓;④3级:后囊膜严重混浊使眼底结构完全遮蔽,眼底镜观察仅存微弱红光反射或无法辨识任何解剖结构。当后囊膜混浊程度达到上述分类标准中的1级或更高级别时,即可确诊为后囊膜混浊。

1.5 随访

对所有患者术后进行3年的随访,随访日期截止于2025年2月。随访方法主要为医院门诊。并记录术后后囊膜混浊的发生情况。

1.6 统计学方法

应用统计学软件SPSS 21.0对所有的数据进行分析处理。计量资料符合正态分布的以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立t检验;计数资料以n(%)表示,用 χ^2 检验;采用单因素和多因素Logistic回归分析miR-1246、IL-6、TGF- β 与后囊膜混浊关系,绘制ROC曲线,计算AUC、敏感度、特异度,分析miR-1246、IL-6、TGF- β 单独及联合检测对后囊膜混浊的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 后囊膜混浊的单因素分析

术后3年随访期间,有37例患者出现后囊膜混浊,后囊膜混浊发生率为18.50%(37/200)。单因素分析显示,

miR-1246、IL-6及TGF-β水平是后囊膜混浊的相关影响因素($P<0.05$)。见表1。

表1 后囊膜混浊的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	后囊膜混浊发生组 ($n=37$)	后囊膜混浊未发生组 ($n=163$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.119	0.731
男	20(54.05)	83(50.92)		
女	17(45.95)	80(49.08)		
合并高血压				
是	12(32.43)	30(18.40)	3.577	0.059
否	25(67.57)	133(81.60)		
年龄(岁)	67.85±6.32	66.68±6.29	1.021	0.309
miR-1246	1.47±0.25	1.29±0.13	6.228	<0.001
IL-6($\mu\text{g/L}$)	11.20±3.10	9.14±2.85	3.905	<0.001
TGF-β(pg/mL)	1935.23±26.78	1916.69±20.13	4.737	<0.001

2.2 后囊膜混浊的多因素分析

以后囊膜混浊是否发生为因变量(是=1,否=0),并以miR-1246、IL-6及TGF-β为自变量,多因素logistic回归分析显示,miR-1246、IL-6及TGF-β水平升高为后囊膜混浊的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

表2 后囊膜混浊的多因素分析

影响因素	赋值	β 值	$S.E$ 值	Wald值	OR值	95% CI	P 值
miR-1246	连续变量	1.252	0.511	6.003	3.497	1.285-9.522	0.014
IL-6	连续变量	1.539	0.671	5.261	4.660	1.251-17.360	0.022
TGF-β	连续变量	2.123	0.931	5.200	8.356	1.347-51.819	0.023

2.3 miR-1246、IL-6及TGF-β水平单一及联合对后囊膜混浊的ROC曲线分析

ROC曲线分析结果显示miR-1246、IL-6及TGF-β单独检测后囊膜混浊的曲线下面积分别为0.750、0.681、0.718,敏感度分别为0.703、0.676、0.703,特异度分别为0.816、0.638、0.669。而三者联合检测对后囊膜混浊的预后曲线下面积则为0.819,敏感度为0.811、特异度为0.755,AUC面积、敏感度、特异度更大,显然优于单独检测。见表3、图1。

表3 miR-1246、IL-6及TGF-β水平单一及联合对后囊膜混浊的ROC曲线分析

项目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
miR-1246	1.40	0.750	0.636-0.864	0.703	0.816	0.000
IL-6	10.100	0.681	0.584-0.778	0.676	0.638	0.001
TGF-β	1926.22	0.718	0.614-0.823	0.703	0.669	0.000
四者联合		0.819	0.716-0.922	0.811	0.755	0.000

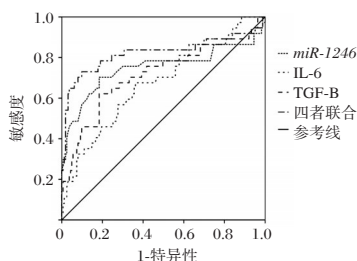


图1 ROC曲线图

3 讨论

目前对于白内障的发病机制尚不完全清楚,但是目前发现其发病原因多与炎症损伤、晶状体氧化应激及细胞死亡等相关^[8]。

研究表明^[9],后囊膜混浊的发生主要与手术后存留的晶状体上皮细胞异常增殖有关,此种细胞会迁移至后囊膜,并经历上皮-间质转化过程,最终导致后囊膜混浊形成。本次研究结果显示,miR-1246、IL-6及TGF-β水平升高为后囊膜混浊的独立危险因素,且ROC曲线分析结果显示miR-1246、IL-6及TGF-β单独及联合检测后囊膜混浊的曲线下面积分别为0.750、0.681、0.718和0.819,提示miR-1246、IL-6及TGF-β水平与后囊膜混浊密切相关,且对后囊膜混浊发生具有较高的预测价值。研究表明^[10],在晶状体与白内障晶状体的中央上皮区域中,miRNA的表达谱存在显著差异。Guo等^[11]发现,miR-1246可直接靶向糖原合成酶激酶-3β(Glycogen synthase kinase-3β,GSK-3β),并对其表达进行负调控。当外源性过表达GSK-3β蛋白时,可以有效挽救由过表达miR-1246所诱导的人晶状体上皮细胞(Human lens epithelial cells,HLEC)转移和上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition,EMT)过程,其中EMT是白内障术后发生后囊膜混浊导致视力丧失的主要原因^[12]。此外,韦敏等^[13]也通过体外实验证实,miR-1246过表达通过抑制上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,促进间质标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)及转录因子Twist-2表达,进而促进了EMT过程。因此,miR-1246通过促进EMT发生和发展,进而促进后囊膜混浊的发生和发展。

相关研究发现^[14],炎症在白内障术后晶状体上皮细胞的增殖、迁移和分化中起重要作用,临床上表现为后囊膜混浊。其中,IL-6通过与其受体IL-6Rα和gp130结合,激活Janus激酶/信号转导和转录激活因子3(JAK/STAT3)信号通路,进而诱导纤维粘连蛋白Fn和I型胶原蛋白COL-1等ECM标志物的表达。同时,其可促进TGF-β的表达,TGF-β2的激活进一步诱导α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)等EMT标志物的表达,促使晶状体上皮细胞向间质细胞转化,增强细胞迁移和收缩能力,最终导致晶状体囊膜的纤维化混浊,导致后囊膜混浊的形成^[15]。Noguchi等^[16]通过实验表明,当IL-6与受体结合后,通过磷酸化STAT3直接激活EMT核心转录因子Twist、ZEB1等的转录,进而促进EMT过程。此外,实验证据表明^[17],TGF-β是触发EMT的诱导因子,在后囊膜混浊体外模型的构建中具有关键作用。该细胞因子主要通过以下机制调控晶状体上皮细胞的生物学行为:首先,通过经典Smad信号通路的磷酸化级联反应;其次,经由PI3K/Akt等替代途径的激活,共同参与调控晶状体上皮细胞的增殖、迁移及EMT进程,从而促进PCO的形成^[18]。其次,在分子水平上,TGF-β处理可显著降低上皮标志物E-cadherin的表达水平,同时使间质标志物波形蛋白(Vimentin)的表达量增加5~8倍,呈现典型的EMT分子特征^[19]。

综上所述,白内障患者房水中的 *miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 水平升高,且 *miR-1246*、IL-6 及 TGF- β 水平与后囊膜混浊密切相关。

参考文献

- [1] 马玉涛,付彦江,付翠翠,等. 白内障术后感染性眼内炎危险因素和病原菌及外周血 IL-17、MMP-2、IGF-1 水平[J/OL]. 中华医院感染学杂志, 2025, (5):682-686[2025-02-06].
- [2] Liu J, Dong Y, Ji Q, et al. Circ-MKLN1/miR-377-3p/CTGF Axis Regulates the TGF- β 2-induced Posterior Capsular Opacification in SRA01/04 Cells[J]. *Curr Eye Res*, 2022, 47(3): 372-381.
- [3] Solis-Vivanco A, Santamaría-Olmedo M, Rodríguez-Juárez D, et al. MiR-145, miR-92a and miR-375 show differential expression in serum from patients with diabetic retinopathies[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10):2275.
- [4] 李何欢,赵美玲,高雪,等. 糖尿病患者白内障术后后囊膜混浊的临床研究[J]. 国际眼科杂志, 2022,22(3):457-461.
- [5] 马严,晏维玲,杨卫华,等. 双眼慢性原发性闭角型青光眼术前房水中炎症因子的表达及其对预后的影响[J]. 国际眼科杂志, 2023,23(4):630-633.
- [6] 张蝶念,张红,田芳,张磊. 老年性白内障患者中角膜后表面散光对总角膜散光的影响[J]. 眼科新进展, 2015,35(7):652-655.
- [7] Aslam TM, Patton N. Methods of assessment of patients for Nd:YAG laser capsulotomy that correlate with final visual improvement[J]. *BMC Ophthalmol*, 2004, 4: 13.
- [8] 张建成,李萍,胡海慈,等. 基于铁死亡机制探究橘皮素对白内障模型大鼠眼晶状体的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2024,44(6):1462-1466.
- [9] 张利民,包秀丽. Sprouty 调控转化生长因子- β 信号通路导的上皮间质转化抑制后囊膜混浊的研究进展[J]. 眼科新进展, 2019,39(7):690-694.
- [10] 武彬,丁雨溪,王静,等. miR-146a-5p 靶向调控 Notch2 促进人晶状体上皮细胞线粒体损伤诱导的细胞凋亡[J]. 中国医科大学学报, 2022,51(11):1003-1008.
- [11] Guo C, Zhang J, Wang J, et al. Vascular endothelial cell-derived exosomal miR-1246 facilitates posterior capsule opacification development by targeting GSK-3 β in diabetes mellitus[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 231:109463.
- [12] Wang C, Zhao B, Fang J, et al. IGF-1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Lens Epithelial Cells That Is Conferred by miR-3666 Loss[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022:5383146.
- [13] 韦敏,卢艳,马秀珍. miR-1246 对子宫颈癌上皮-间质转化及其增殖、侵袭和迁移能力影响的初步研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021,26(9):785-793.
- [14] Uzun F, Aydın E, Akgöz H, et al. Complete Blood Cell Count-Derived Inflammation Biomarkers and the Need for Laser Capsulotomy Due to Posterior Capsule Opacification Following Cataract Surgery.[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 176075-6082.
- [15] Ma B, Yang L, Jing R, et al. Effects of Interleukin-6 on posterior capsular opacification[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 172:94-103.
- [16] Noguchi S, Shimonishi R. Interleukin-6 promotes the epithelial mesenchymal transition in canine tonsillar squamous cell carcinoma cells[J]. *Res Vet Sci*, 2025, 183:105487.
- [17] 张昀昀,郑柳,王舒,等. 二甲双胍对转化生长因子- β 2 (TGF- β 2)诱导的人晶状体上皮细胞增殖、迁移及上皮间质转化的影响[J]. 眼科新进展, 2024,44(9):692-696.
- [18] 郑柳,胡超,杨彬彬,杨兴刚,丁芝祥. siRNA-YAP1 对 TGF- β 2 诱导的人晶状体上皮细胞上皮-间质转化的抑制作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2021,39(4):289-296.
- [19] Yao L, Yang L, Song H, et al. MicroRNA miR-29c-3p modulates FOS expression to repress EMT and cell proliferation while induces apoptosis in TGF- β 2-treated lens epithelial cells regulated by lncRNA KCNQ1OT1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110290.

(上接第 1510 页)

- [2] Ohashi T, Fujita Y, Irisawa H, et al. Clinical efficacy and safety of arbekacin against pneumonia in febrile neutropenia: A retrospective study in patients with hematologic malignancies[J]. *Infect Chemother*, 2022, 54(1):80-90.
- [3] 李肇琳,龚恬安,钮文思,等. 血清 sTREM-1 和 HMGB1 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]. 保健医学研究与实践, 2023,20(z2):113-115.
- [4] Xue J, Liu C, Shao J, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for immune checkpoint inhibitor-related myocarditis among patients treated for non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Innov*, 2025, 4(2):e163.
- [5] 陈军,郭毅蓉,上官少华,等. 腹腔镜下胃肠道肿瘤根治性切除术后免疫微环境重塑与预后关系研究[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(6):825-829.
- [6] 中华医学会血液学分会感染学组,中华医学会血液学分会淋巴瘤疾病学组,中国临床肿瘤学会淋巴瘤专业委员会. 血液肿瘤免疫及靶向药物治疗相关性感染预防及诊治中国专家共识(2025年版)[J]. 中华血液学杂志, 2025,46(1):18-30.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会,中国抗癌协会肿瘤呼吸病专业委员会,北京肿瘤防治研究会. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治和管理专家共识(2025)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(4):329-343.
- [8] 张浩宇,杜伏阳,尹学军,等. NLR、A β 、IGF-1 对老年结直肠癌根治术患者术后早期认知功能的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(7):1225-1228+1233.
- [9] 孙晓东,朱波,柴森茂,等. 新型冠状病毒肺炎患者中性粒细胞/淋巴细胞比值及细胞活化水平的研究[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22):3043-3048.
- [10] 李莹,陈仔含,冯志婧,等. 外周血 NLR、PLR 及血清 LDH 对小细胞肺癌患者发生放射性肺炎的预测价值[J]. 中国基层医药, 2024, 31(3):321-326.
- [11] 李鑫盼,方懿,邱俊. CD3+/CD4+T 淋巴细胞水平及中性粒细胞与淋巴细胞比值在放射性肺炎中的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(20):2923-2928.
- [12] 王志勇,张莹松,李悦文,等. 淋巴细胞变化对非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂相关肺炎的预测价值[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(8):772-776.
- [13] 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.

尼妥珠单抗联合放化疗对 LANPC 患者 PTX3、sE-cad、PDGF、IL-17 的影响

顾培 徐朋琴 夏小春*

[摘要] **目的** 探讨局部晚期鼻咽癌(LANPC)患者应用尼妥珠单抗联合同期放化疗的临床疗效, 及其对其血清 PTX3、sE-cad、PDGF 及 IL-17 水平的影响。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月至 2024 年 6 月南通市肿瘤医院收治的 132 例 LANPC 患者的临床资料, 根据纳排标准剔除 12 例后, 最终纳入 120 例作为研究对象。根据治疗方案分为放化疗组(采用放化疗)56 例和联合组(采用尼妥珠单抗联合同期放化疗)64 例, 对比两组疗效, 血清五聚蛋白 3 (PTX3)、可溶性 E-钙黏蛋白(sE-cad)、血小板衍生生长因子(PDGF)、炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-2、IL-17], 血管新生指标[低氧诱导因子(HIF)-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)] 以及不良反应。**结果** 联合组的客观缓解率(90.63%)高于放化疗组(76.79%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组 PTX3、sE-cad、PDGF、TNF- α 、IL-2、IL-17、HIF-1 α 、VEGF 均下降, 且联合组低于放化疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合组和放化疗组的不良反应总发生率分别为 28.12%、25.00%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** LANPC 患者应用尼妥珠单抗联合同期放化疗治疗能降低 PTX3、sE-cad、PDGF、IL-17 的水平, 改善炎症指标, 抑制肿瘤血管的生成, 提高临床治疗效果, 且安全性与放化疗相当。

[关键词] 局部晚期鼻咽癌; 尼妥珠单抗; 放化疗; 五聚蛋白 3; 可溶性 E-钙黏蛋白; 血小板衍生生长因子; 白介素-17

Effect of Nimotuzumab combined with chemoradiotherapy on PTX3, sE-cad, PDGF and IL-17 in LANPC patients

GU Pei, XU Pengqin, XIA Xiaochun*

(Department of Radiation Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Nantong University/Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226361)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the therapeutic outcomes of nimotuzumab in conjunction with concurrent chemoradiotherapy for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LANPC), and its effect on the serum levels of PTX3, sE-cad, PDGF and IL-17. **Methods** The clinical data of 132 patients with LANPC treated at Nantong Tumor Hospital from January 2018 to June 2024 were retrospectively collected. After 12 cases were excluded based on the acceptance and discharge criteria, 120 cases were included for the research. Based on the treatment protocol, 56 patients were placed in the chemoradiotherapy group (receiving chemoradiotherapy alone), while 64 patients were assigned to the combination therapy group (treated with nimotuzumab plus concurrent chemoradiotherapy). The treatment efficacy of the two groups was compared, including serum pentraxin 3 (PTX3), soluble E-cadherin (sE-cad), platelet-derived growth factor (PDGF), inflammatory factors [tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-2, IL-17], angiogenesis indicators [hypoxia inducible factor (HIF)-1 α , vascular endothelial growth factor (VEGF)] and adverse reactions. **Results** The combined therapy group exhibited a significantly higher objective response rate (90.63%) compared to the chemoradiotherapy group (76.79%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Post-treatment analysis revealed decreased expression of PTX3, sE-cad, PDGF, TNF- α , IL-2, IL-17, HIF-1 α , and VEGF in both groups compared to baseline. The combination therapy group showed greater reductions in these markers compared to the chemoradiotherapy group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions in the combination therapy group and the chemoradiotherapy group was 28.12%

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题(MS2022046)

作者单位:南通大学附属肿瘤医院/南通市肿瘤医院放疗科,江苏,南通 226361

*通信作者:夏小春, E-mail:xydxcc@163.com

and 25.00%, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion In the treatment of LANPC, Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy can significantly reduce the levels of PTX3, sE-cad, PDGF, and IL-17, improve inflammatory indicators, inhibit tumor angiogenesis, enhance the clinical therapeutic effect, while maintaining a safety profile comparable to chemoradiotherapy alone.

[KEY WORDS] Locally advanced nasopharyngeal carcinoma; Nimotuzumab; Chemoradiotherapy; Pentraxin 3; Soluble E-cadherin; Platelet derived growth factor; Interleukin-17

鼻咽癌是一种具有地域分布特征的恶性肿瘤,其发病率在东南亚地区较高^[1]。局部晚期鼻咽癌(locally advanced nasopharyngeal carcinoma, LANPC)是指肿瘤局限于鼻咽部或侵犯邻近组织,未发生远处转移的鼻咽癌,有较高的复发风险^[2]。近年来,放疗联合化疗已成为 LANPC 的标准治疗模式,该联合治疗方案在生存率和缓解率方面优于单独治疗^[3]。尼妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体,可抑制肿瘤细胞的增殖。研究表明,尼妥珠单抗联合诱导化疗、放疗或放疗不仅提高肿瘤患者的临床疗效,还能调节血清肿瘤标志物^[4]。五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)在肿瘤微环境中发挥重要作用,与肿瘤的侵袭和转移相关^[5]。可溶性 E-钙黏蛋白(soluble E-cadherin, sE-cad)是细胞黏附的关键分子,影响肿瘤细胞的黏附和迁移能力^[6]。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)在肿瘤血管生成和组织修复过程中起关键作用^[7]。白介素(interleukin, IL)-17 与癌症患者的免疫反应和炎症密切相关。本研究探讨尼妥珠单抗联合同期放化疗对 LANPC 患者血清 PTX3、sE-cad、PDGF 及 IL-17 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月至 2024 年 6 月南通市肿瘤医院收治的 132 例 LANPC 患者的临床资料,进行回顾性分析。纳入标准:①符合《实用鼻咽癌临床诊疗学》^[8]中相关诊断标准,并经病理学活检确诊为鼻咽癌^[9];②临床分期Ⅲ~Ⅳa 期^[10];③预计生存期不少于 6 个月;④年龄 18~78 岁;⑤临床资料完整;排除标准:①肿瘤远处转移或患者合并其它肿瘤;②存在尼妥珠单抗或放化疗禁忌症;③合并心脏、肝肾功能障碍;④合并自身免疫性疾病;⑤精神疾病者。经纳排标准剔除 12 例后,最终纳入 120 例作为研究对象。根据治疗方案分为放化疗组($n=56$)和联合组($n=64$)。放化疗组男 33 例,女 23 例;年龄平均(46.31 ± 5.30)岁;临床分期:Ⅲ期 35 例,Ⅳa 期 21 例;肿瘤分期: T_1 7 例, T_2 10 例, T_3 21 例, T_4 18 例。联合组男 38 例,女 26 例;年龄平均(47.23 ± 5.61)岁;临床分期:Ⅲ期 41 例,Ⅳa 期 23 例;肿瘤分期: T_1 9 例, T_2 8 例, T_3 27 例, T_4 20 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过南通市肿瘤医院伦理委员会批准,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

放化疗组采用放疗+化疗。①放疗:采用调强放疗方案,

剂量:原发灶 66~70 Gy,区域颈部淋巴结(54~60)Gy,(1.90~2.12)Gy/次,5 次/周,共治疗 7 周。②化疗:顺铂(江苏豪森,国药准字 H20040812, 2 mL:10 mg)100 mg/m²,静滴,1 次/3 周,连续 3 次。联合组采用尼妥珠单抗联合同期放化疗,放化疗方法同放化疗组。尼妥珠单抗(百泰生物,国药准字 S20080001, 50 mg/瓶)2 瓶混合 250 mL 0.9% 氯化钠溶液后,静滴,静滴时间不得少于 60 min,在放疗第一天使用,1 次/周,共治疗 7 周。

1.3 观察指标

1.3.1 血清学检测

在治疗前及治疗结束 1 周后,采集患者晨起空腹静脉血 5 mL,行 10 min 离心处理(4 500 r/min,半径 8 cm)后,取上层清液低温(4~8℃)保存待测。以酶联免疫吸附法测定 PTX3、sE-cad、PDGF、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-2、IL-17、低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。PTX3、HIF-1 α 、VEGF 试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司,sE-cad 试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司,PDGF 试剂盒购自江莱生物科技有限公司,TNF- α 试剂盒购自苏州欣协生物科技有限公司,IL-2、IL-17 购自欣博盛生物科技有限公司。严格按照试剂说明书要求保存试剂、样本以及进行实验操作,确保实验步骤的准确性和一致性。

1.3.2 疗效

在治疗结束 1 周后,以 RECIST 标准^[11]评价疗效。完全缓解:靶病灶全部消亡,病理淋巴结短径 <10 mm;部分缓解:病灶最大径之和(sum of the longest diameters, SLD)缩减 $\geq 30\%$;疾病稳定:病灶 SLD 缩减 $<30\%$ 或增大 $<20\%$;进展:病灶 SLD 增大 $\geq 20\%$ 且超过 5 mm,或出现新病灶。客观缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总人数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 不良反应

监测患者治疗期间患者骨髓造血功能的变化,记录患者出现的胃肠道反应(恶心呕吐、腹泻等)、皮肤反应(皮疹、皮肤瘙痒、脱屑等)以及张口困难等,并按照常见不良事件评价标准^[12]进行评估。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行分析。计量资料经 K-S 检验后符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行采用 χ^2 或秩和检验。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

联合组的客观缓解率高于放化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组疗效比较 [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解率
放化疗组	56	19(33.93)	24(42.86)	9(16.07)	4(7.14)	43(76.79)
联合组	64	28(43.75)	30(46.88)	4(6.25)	2(3.12)	58(90.63)
χ^2 值						4.292
P值						0.038

2.2 两组PTX3、sE-cad、PDGF比较

治疗后,两组PTX3、sE-cad、PDGF均较治疗前下降,且

联合组低于放化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组炎症指标比较

治疗后,两组TNF- α 、IL-2、IL-17水平均较治疗前下降,且联合组低于放化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组血管新生指标比较

治疗后,两组HIF-1 α 、VEGF水平均较治疗前下降,且联合组低于放化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应比较

联合组和放化疗组的不良反应发生率分别为28.12%、25.00%,两组总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表2 两组PTX3、sE-cad、PDGF比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PTX3(mg/L)		sE-cad(g/L)		PDGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
放化疗组	56	17.78 \pm 2.13	13.62 \pm 1.24 ^a	10.23 \pm 2.35	4.55 \pm 1.17 ^a	492.35 \pm 35.67	164.23 \pm 12.34 ^a
联合组	64	17.14 \pm 2.21	12.84 \pm 1.13 ^a	9.84 \pm 2.27	3.91 \pm 1.01 ^a	483.51 \pm 32.44	151.37 \pm 11.65 ^a
t值		1.609	3.605	0.924	3.126	1.422	5.868
P值		0.110	0.001	0.358	0.002	0.158	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)		IL-2(μ g/mL)		IL-17(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
放化疗组	56	4.13 \pm 0.79	3.11 \pm 0.42 ^a	37.51 \pm 5.34	32.06 \pm 4.93 ^a	28.63 \pm 4.85	18.62 \pm 2.94 ^a
联合组	64	3.95 \pm 0.65	2.96 \pm 0.35 ^a	38.12 \pm 6.27	29.87 \pm 4.11 ^a	27.21 \pm 3.57	17.34 \pm 2.31 ^a
t值		1.369	2.134	0.569	2.653	1.841	2.667
P值		0.174	0.035	0.570	0.009	0.068	0.009

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组血管新生指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HIF-1 α (pg/mL)		VEGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
放化疗组	56	159.84 \pm 14.38	75.34 \pm 8.76 ^a	78.21 \pm 10.92	52.79 \pm 6.87 ^a
联合组	64	157.61 \pm 13.72	65.91 \pm 7.50 ^a	79.88 \pm 11.13	48.98 \pm 5.44 ^a
t值		0.869	6.353	0.827	3.387
P值		0.387	<0.001	0.410	0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	n	消化系统反应	骨髓抑制	皮肤反应	张口困难	总发生
放化疗组	56	5(8.93)	4(7.14)	3(5.36)	2(3.57)	14(25.00)
联合组	64	6(9.38)	7(10.94)	4(6.25)	1(1.56)	18(28.12)
χ^2 值						0.149
P值						0.699

3 讨论

鼻咽癌好发于患者鼻咽顶部及侧壁处,临床表现为鼻塞、涕中带血、耳鸣耳闷、颈部淋巴结肿大等,严重者可能会出现单侧听力下降^[13]。LANPC由于解剖结构复杂,手术难

以开展,放射治疗成为主要的治疗手段。放疗联合铂类药物化疗可提高杀灭肿瘤细胞的效果,但部分患者存在放疗抵抗、原发病灶转移或长期应用化疗药物带来的副作用等,导致疗效不佳。尼妥珠单抗是一种靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的药物,联合化疗

或放疗治疗鼻咽癌的疗效显著。但目前关于尼妥珠单抗对肿瘤增殖、血管生成、免疫调节等方面的作用还需要进一步探讨。故本研究通过分析120例LANPC患者的临床资料,分析尼妥珠单抗联合同期放化疗对患者疗效、炎症及血管新生指标等的影响,旨在为临床治疗提供更全面的参考依据。

尼妥珠单抗由人源化的小鼠IgG2a重链和 κ 轻链组成,可以结合EGFR的胞外区域,抑制肿瘤细胞的增殖。Cao等^[14]发现放疗联合尼妥珠单抗治疗老年LANPC患者的完全缓解率可达66.7%。Luan等^[15]指出尼妥珠单抗联合紫杉醇+顺铂诱导化疗可提高LANPC患者序贯放化疗的疗效。本研究结果显示,治疗后联合组的客观缓解率高于放化疗组,与上述研究结果一致,进一步说明了LANPC应用尼妥珠单抗联合放化疗,能提升其临床疗效。

PTX3是一种急性反应蛋白,参与肿瘤细胞的炎症反应。sE-cad是由E-钙黏蛋白胞外域的可溶性片段,与肿瘤的侵袭性、转移潜力及预后不良相关^[16]。PDGF可促进肿瘤细胞的增殖、存活和迁移,同时诱导肿瘤血管生成。VEGF可促进血管生成,在肿瘤微环境中高表达^[17]。HIF-1 α 是细胞应对缺氧环境的关键调控因子,参与肿瘤细胞的生长和转移。TNF- α 、IL-2和IL-17是常见的炎症因子,可调节炎症免疫反应,参与鼻咽癌肿瘤微环境的形成。本研究结果显示,联合组的PTX3、sE-cad、PDGF、TNF- α 、IL-2、IL-17、HIF-1 α 、VEGF水平低于放化疗组。肿瘤细胞可以分泌多种炎症因子和趋化因子,吸引炎症细胞浸润到肿瘤微环境中,激活炎症信号通路进一步上调炎症因子的表达。尼妥珠单抗通过阻断EGFR下游信号通路的激活,抑制肿瘤细胞的生长和扩散,减少炎症细胞浸润和炎症因子(TNF- α 、IL-2、IL-17)的产生,减少肿瘤细胞分泌促血管生成因子(如PDGF)的分泌,下调促血管生成因子VEGF水平,抑制肿瘤的血管生成;同时改善肿瘤微环境中的缺氧状态,从而降低HIF-1 α 的水平,进一步抑制肿瘤的生长和转移;尼妥珠单抗可能通过调节E-钙黏蛋白水解酶的释放,降低sE-cad的释放^[18]。此外,本研究还对比了两组不良反应的发生情况,结果显示,两组总发生率无明显差异,提示尼妥珠单抗联合放化疗对LANPC患者的安全性与放化疗相当。

综上,尼妥珠单抗联合同期放化疗能提高LANPC的治疗效果,有效降低血清PTX3、sE-cad、PDGF及IL-17水平,改善炎症及血管新生指标,且不增加不良反应的发生率。

参考文献

- [1] Tang LL, Chen YP, Chen CB, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021,41(11):1195-1227.
- [2] Juarez-Vignon Whaley JJ, Afkhami M, Onyshchenko M, et al. Recurrent / Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treatment from Present to Future: Where Are We and Where Are We Heading? [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023,24(9):1138-1166.
- [3] Yuan JJ, Ding JW, Li JW, et al. Nimotuzumab plus induction chemotherapy followed by radiotherapy/concurrent chemoradiotherapy plus nimotuzumab for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: protocol of a multicentre, open-label, single-arm, prospective phase II trial [J]. *BMJ Open*, 2022,12(8):e051594.
- [4] 张倬彬,张富亿,姜秋兰,等.桂滇黔地区局部晚期鼻咽癌同期放化疗联合尼妥珠单抗靶向治疗前瞻性临床研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2024,31(2):69-73.
- [5] 徐鑫,牟佳,陈茜.鼻咽癌患者的血清穿透素3水平及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020,25(2):140-145.
- [6] 胡加海,薛松,陈荃.卡瑞利珠单抗联合化疗方案对中晚期食管癌患者血清miR-21、可溶性E-钙黏蛋白表达的影响[J]. *天津医药*, 2022,50(8):873-878.
- [7] 刘立柱,李超艺,林诗炜,等. PDGF-BB通过外泌体促进人骨肉瘤的血管新生[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021,28(2):128-134.
- [8] 黄光武.实用鼻咽癌临床诊疗学[M].北京:科学出版社,2006:98-106.
- [9] 魏矿荣,徐莹,张文俊,等.鼻咽癌的病理组织学分类[J]. *中华病理学杂志*, 2011,40(5):355-358.
- [10] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:31-33.
- [11] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009,45:228-247.
- [12] Liu YJ, Zhu GP, Guan XY. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2012,48:554-559.
- [13] 王俊霞,朱广辉.郑州市健康体检人群EB病毒抗体检测结果分析[J]. *华南预防医学*, 2022,48(4):484-487.
- [14] Cao C, Fang Y, Jiang F, et al. Concurrent nimotuzumab and intensity-modulated radiotherapy for elderly patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2024,115(8):2729-2737.
- [15] Luan W, Yuan H, Hou W, et al. Improvement and prognosis analysis of nimotuzumab combined with TP regimen induction chemotherapy and sequential concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2022,14(8):5630-5640.
- [16] 冯谢敏,宋炜,马军伟,等.调强放射治疗未分化型鼻咽癌的疗效及治疗前后血清sE-cad与PDGF水平变化探讨[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023,29(6):22-27.
- [17] 舒中献,詹红星,王越,等.外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a水平与喉癌患者淋巴结转移的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023,15(4):647-650.
- [18] Ray R, Goel S, Al Khashali H, et al. Regulation of Soluble E-Cadherin Signaling in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells by Nicotine, BDNF, and β -Adrenergic Receptor Ligands [J]. *Biomedicines*, 2023,11(9):2555.

141例传染性单核细胞增多症临床特征分析

闫早君¹ 陈盼盼² 张艳兰¹ 丁涛¹ 唐宽银^{1*}

[摘要] **目的** 分析不同年龄传染性单核细胞增多症(IM)患者的临床特点,为临床早期诊断及治疗提供重要依据。**方法** 选取2018年1月至2022年8月日照市人民医院收治的141例Epstein-Barr病毒(EBV)感染所致的IM患者作为研究对象,根据年龄分为儿童组(<14岁)、非儿童组(青少年+成人,≥14岁),对两组性别分布、发病季节分布、临床表现、实验室检查结果等资料进行分析。**结果** 两组性别分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组发病季节分布以及确诊前发病时间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。儿童组咽扁桃体炎、淋巴结肿大、脾大、肝大、眼睑水肿及皮疹的发生率均高于非儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$);非儿童组仅有发热的发生率高于儿童组,差异无统计学意义($P>0.05$)。儿童组白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及升高率、单核细胞计数及升高率均高于非儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$)。非儿童组ALT、AST、GGT及TBil升高率均高于儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$)。儿童组VCA-IgM阳性率、EBV DNA阳性率均高于非儿童组,非儿童组VCA-IgG阳性率、EBNA-IgG阳性率均高于儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** IM发病率仍以儿童居多,不同年龄段患者的发病季节、临床表现及实验室检查均有明显差异,掌握不同年龄段IM的流行病学及临床特点,对于提高诊疗具有重要意义。

[关键词] EB病毒;传染性单核细胞增多症;流行病学

Analysis of clinical features of 141 cases of infectious mononucleosis

YAN Zaojun¹, CHEN Panpan², ZHANG Yanlan¹, DING Tao¹, TANG Kuanyin^{1*}

(1. Department of Infection Diseases, 2. Department of Cervical Diseases, the People's Hospital of Rizhao, Rizhao, Shandong, China, 276800)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical characteristics of infectious mononucleosis patients at different ages, and to provide important basis for early diagnosis and treatment. **Methods** A total of 141 patients with IM caused by the Epstein-Barr virus (EBV) who were admitted to the People's Hospital of Rizhao from January 2018 to August 2022 were enrolled in this study and divided into the children group (<14 years old) and the non-children group (≥14 years old) according to age. The gender distribution, seasonal distribution, clinical manifestations and laboratory results of the two groups of patients were retrospectively analyzed. The gender distribution, seasonal distribution, clinical manifestations and laboratory results of the two groups of patients were retrospectively analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in gender distribution between the two groups of patients ($P>0.05$). However, there was a statistically significant difference ($P<0.05$) in the distribution of onset seasons and the time of onset before diagnosis between the two groups of patients. The incidence of pharyngeal tonsillitis, lymph node enlargement, spleen enlargement, liver enlargement, eyelid edema and rash in the children's group was higher than that in the non-children's group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of fever in the non-children's group was higher than that in the children's group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The white blood cell count, neutrophil count, lymphocyte count and their respective increase rates, as well as the monocyte count and its increase rate, were all higher in the pediatric group than in the non-pediatric group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The elevated rates of ALT, AST, GGT, and TBil in the non-children's group were higher than those in the children's group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rates of VCA-IgM and EBV DNA in the children's group were higher than in the non-children's group.

作者单位:1.日照市人民医院感染性疾病科,山东,日照276800

2.日照市人民医院宫颈专科,山东,日照276800

*通信作者:唐宽银, E-mail:631293235@qq.com

However, the positive rates of VCA-IgG and EBNA-IgG in the non-children's group were higher than in the children's group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of IM is still mainly in children, and there are significant differences in the onset season, clinical manifestations, and laboratory examinations among patients of different ages. It is crucial to understand the epidemiological and clinical characteristics of IM in different age groups to enhance diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] Epstein-Barr virus; Infectious mononucleosis; Epidemiology

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是原发性Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染引起的临床综合征,具有典型的临床三联征:发热、咽痛、颈部淋巴结肿大,可伴有肝脾肿大,典型的外周血淋巴细胞增多和异型性淋巴细胞增多^[1]。该病在我国多见于儿童和青少年,但近年来成人IM发病率有明显升高,且成年人发病临床表现多样,首次误诊率高,从而极易造成诊断延误或不恰当地治疗^[2]。目前对于IM的研究仍以儿童居多,为了进一步系统研究青少年及成年人IM的临床特点以及与儿童之间的差异,本文回顾性分析本院住院并确诊的141例(儿童112例和非儿童29例)IM患者的临床和实验室特点,以期提高对该疾病的认识并降低漏诊、误诊率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2018年1月至2022年8月日照市人民医院收治的141例IM住院患者相关资料,其中男89例,占63.12%,女52例,占36.88%,男女性别之比为1.71:1。根据年龄分成两组,儿童组(<14岁)112例,占79.43%,其中男72例,女40例;非儿童组(≥14岁)29例,占20.57%,其中男17例,女12例。入选标准参考第10版《传染病学》^[3]及《儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识》^[4],参考标准:①典型临床表现为发热、咽痛、淋巴结肿大、肝大、脾大、眼睑水肿(其中任意3项以上阳性);②原发性EBV感染的实验室证据;③非特异性实验室检查:外周血异型淋巴细胞比例≥0.10;6岁以上儿童外周血淋巴细胞比例≥0.50或淋巴细胞绝对值≥ $5.0 \times 10^9/L$ 。纳入标准:①实验室确诊病例符合第1项以及第2项中的任意一项;临床诊断病例符合第1项以及第3项中的任意一项;②临床资料完善。排除标准:①临床资料不完整或实验室检查缺项者;②合并巨细胞病毒、腺病毒、肝炎病毒和风疹病毒等引起的类IM;③合并免疫或血液系统疾病者。本研究已获得本院伦理委员会审核批准,由于是回顾性研究,且不显示某位特定可识别患者的信息,伦理委员会免除患者签署书面知情同意书。

1.2 研究方法

根据纳入标准和排除标准共纳入141例患者,收集患者的性别、年龄、发病时间、临床症状、体征、入院时血常规、肝功能、EB病毒学指标等,根据年龄分为儿童组(<14岁)、非儿童组(≥14岁),对患者的临床资料进行回顾性分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。正态分布的计量资

料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验和连续校正检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学特征分析

两组性别分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组发病季节分布以及确诊前发病时间比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表1。

表1 两组流行病学特征比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

流行病学特征	儿童组 ($n=112$)	非儿童组 ($n=29$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	72(64.29)	17(58.62)	0.318	0.573
女	40(35.71)	12(41.38)		
发病季节				
春季	34(30.36)	4(13.79)	7.868	0.049
夏季	41(36.61)	10(34.48)		
秋季	18(16.07)	11(37.93)		
冬季	19(16.96)	4(13.79)		
确诊前发病时间	4.96±3.849	10.10±7.636	-3.517	0.001

2.2 临床特征分布

儿童组患者咽扁桃体炎、淋巴结肿大、脾大、肝大、眼睑水肿及皮疹的发生率均高于非儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$);非儿童组发热的发生率高于儿童组,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 不同年龄组患者临床表现 [$n(\%)$]

临床特征	儿童组($n=112$)	非儿童组($n=29$)	χ^2 值	P 值
发热	90(80.36)	27(93.10)	2.650	0.104
咽扁桃体炎	104(92.86)	20(68.97)	12.401	<0.001
淋巴结肿大	105(93.75)	18(62.07)	18.728	<0.001
脾大	68(60.71)	19(65.52)	15.462	<0.001
肝大	44(39.29)	3(10.34)	8.682	0.003
眼睑水肿	31(27.68)	2(6.90)	5.550	0.018
皮疹	39(34.82)	4(13.79)	4.806	0.028

2.3 实验室指标分析

2.3.1 血常规检查

儿童组患者白细胞计数、中性细胞计数、淋巴细胞计数及计数升高率、单核细胞计数及升高率均高于非儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3.2 肝功能检查

儿童组患者ALT异常率、AST异常率、GGT异常率、TBil异常率低于非儿童组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表4。

表3 不同年龄组患者血常规结果 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

血常规指标	儿童组 (n=112)	非儿童组 (n=29)	χ^2 值	P值
白细胞计数($\times 10^9/L$)	15.87 \pm 7.274	8.57 \pm 5.133	5.078	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	3.82 \pm 1.842	2.96 \pm 2.116	2.166	0.032
淋巴细胞 计数($\times 10^9/L$)	10.34 \pm 5.866	4.78 \pm 4.566	4.744	<0.001
>3.2 $\times 10^9/L$	103(91.96)	11(37.93)	43.440	<0.001
单核细胞 计数($\times 10^9/L$)	1.56 \pm 1.100	0.71 \pm 0.655	5.254	<0.001
>0.6 $\times 10^9/L$	81(72.32)	8(27.59)	19.804	<0.001

表4 两组肝功能指标比较 $[n(\%)]$

肝功能指标	儿童组(n=112)	非儿童组(n=29)	χ^2 值	P值
ALT>40 U/L	73(65.18)	28(96.55)	11.158	0.001
AST>40 U/L	76(67.86)	28(96.55)	9.799	0.002
GGT>50 U/L	28(25.00)	15(51.72)	7.762	0.005
TBil>21 mmol/L	2(1.79)	5(17.24)	8.617	0.003

2.3.3 EBV抗体和EBV DNA检测

儿童组患者VCA-IgM阳性率、EBV DNA阳性率均高于非儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$);儿童组患者VCA-IgG阳性率及EBNA-IgG阳性率均低于非儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组病毒学指标阳性率比较 $[n(\%)]$

病毒学指标	儿童组 (n=112)	非儿童组 (n=29)	χ^2 值	P值
VCA-IgG(+)	85(75.89)	27(93.10)	4.177	0.041
VCA-IgM(+)	101(90.18)	17(58.62)	16.805	<0.001
EBNA-IgG(+)	16(14.29)	13(44.83)	13.153	<0.001
EBV DNA(+)	96(85.71)	17(58.62)	10.625	0.001

3 讨论

IM是一种由EBV感染引起的急性或亚急性传染病,其发病机制可能是由机体对EBV等病毒感染的过度免疫反应引起,而非病毒本身引起^[5],其属于良性、自限性疾病,预后大多良好,但仍有极少数患者可因出现脾脏破裂等并发症危及患者生命^[6-7]。此外,成年患者临床表现多样,仅有30.6%患者具有典型IM的临床症状^[8],因此能够早期准确识别IM对于改善患者的预后是至关重要的。

本研究结果显示,IM仍以儿童多见,儿童组与非儿童组之比约为3.86:1。在性别方面,两组中男性所占比例均高于女性,这与既往研究^[9-10]类似。IM一年四季均可发病,该研究显示儿童组以春夏季发病率高、秋冬季发病率低,非儿童组以夏秋季发病率高、春冬季发病率较低,儿童发病季节分布与既往研究一致^[10],但成人患者发病季节分布与既往研究^[11]存在一定差异,这可能与非儿童组样本量较少以及地域季候差异有一定相关性。

多数患者初次感染EBV后的有两种典型临床表现:一种是急性发作的咽喉炎、颈部淋巴结肿大,另一种是发展缓慢的萎靡不振、肌肉痛、疲劳^[2,12]。儿童组患者合并肝肿大、皮疹、眼睑水肿的比率相对较高,这可能是由于年龄越小越

容易发生超敏反应所致,尤其是发病早期若应用青霉素类药物,则更容易出现皮疹^[10],因此也不排除儿童组皮疹发生率高与入院前应用此类抗菌药物有关。此外儿童组眼睑水肿发生率也明显高于非儿童组,既往研究考虑儿童眼睑水肿与肿大的颈部淋巴结影响颈部静脉、淋巴回流相关^[13]。但在孙秀等^[11]的研究中,48例成人患者均伴有颈部淋巴结肿大,而伴有眼睑水肿者仅有2例(4.2%),因此成年人眼睑水肿是否与颈部淋巴结肿大有关尚需进一步研究证实。

肝损伤是IM常见并发症之一,本研究结果显示非儿童组肝功能异常率高达96.55%,与樊亚楠等^[14]的研究结果类似,且明显高于儿童组,但非儿童组患者数量相对较少,故研究结果尚需进一步研究证实。有研究结果显示,合并肝功能损伤组患儿年龄大于无肝功能损伤组^[15],产生此种年龄差异的原因可能是随着年龄增长,人体免疫系统发育更加完善,其感染EBV后免疫应答更强烈。

不同年龄患者感染EBV潜伏期存在一定差异,儿童潜伏期一般为9~11天,成人通常为4~7周^[3],而IM临床表现缺乏明显特异性,因此特异性病毒学指标对于该病的早期诊断具有重要意义。本研究中两组不同病毒学指标阳性率存在一定差异,这可能有以下原因:①IM患者外周血中EBV DNA载量多在两周内达到峰值,随后很快下降,发病22天后,几乎所有IM患者血清中均检测不到EBV DNA^[4];②成年患者的确诊时间距离发病时间相对较长,部分患者缺少典型临床表现及临床化验;③少数患者会出现VCA-IgM假阴性或者假阳性,这给IM诊断带来一定难度。因此临床高度怀疑IM时,可考虑重复进行EBV抗体及DNA检测。

综上所述,IM发病率仍以儿童居多,且不同年龄段患者的发病季节、临床表现及实验室检查均有明显差异,尤其是青少年及成年人临床表现复杂多样,在实际临床工作中极易造成误诊或漏诊,因此熟练掌握不同年龄段IM的流行病学及临床特点,对于提高IM患者的早期诊疗具有重要意义。

参考文献

- Li Y, Chen B. Therapeutic effect of intravenous acyclovir in children with infectious mononucleosis and immune function [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(8):5258-5266.
- 胡可,施逸怡,李姐姐,等.青少年和成人EB病毒相关传染性单核细胞增多症抗病毒治疗的研究进展[J].中华传染病杂志, 2023, 41(7):477-482.
- 李兰娟.传染病学[M]. 10版.北京:人民卫生出版社, 2024: 107-110.
- 中华医学会儿科学分会感染学组,全国儿童EB病毒感染协作组.儿童EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则专家共识[J].中华儿科杂志, 2021, 59(11):905-911.
- 赵贺华,杨丽君,丁瑛雪. 32例EB病毒和巨细胞病毒混合感染致传染性单核细胞增多症患儿的临床资料分析[J].山东医药, 2021, 61(30):60-62.
- Tan ET, Wilkinson D, Edefe O. The utility of liver function tests and abdominal ultrasound in infectious mononucleosis - A systematic review[J]. Clin Otolaryngol All, 2022, 47(6):611-619.

(下转第1525页)

孕妇血浆游离RNA表达量与早产相关性分析

王颖 詹丽群 齐碧如*

[摘要] **目的** 研究与早产相关的基因在孕妇血浆中表达量的差异及其预测孕妇早产的应用价值。**方法** 选取2019年1月至10月于福州市第一医院进行产前常规产检的43例孕妇作为研究对象。将孕妇按年龄段、有无早产史、有无先兆早产症状及分娩情况进行分组,采用基于微流控芯片的实时荧光PCR分析方法检测孕妇血浆中*RGS18*、*DAPPI*、*RAB27B*、*PPBP*、*MOB1B*以及*MAP3K7CL*基因的循环游离RNA (cell-free RNA, cfRNA)表达量。**结果** 与足月组(满37周)相比,早产组(未满37周)中*RAB27B*和*RGS18*基因表达量增加,差异有统计学意义($P<0.05$);高危年龄组(≥ 35 岁)中各基因的cfRNA表达量与低危年龄组(<35 岁)相比,差异无统计学意义($P>0.05$);与无早产史组(未发生过单胎自发性早产)相比,有早产史组(发生过单胎自发性早产)中*RAB27B*、*RGS18*和*PPBP*基因表达量增加,差异有统计学意义($P<0.05$);有先兆早产症状组($CL\leq 20$ mm)中各基因的cfRNA表达量与无先兆早产症状组($CL>20$ mm)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 孕妇血浆中*RAB27B*、*RGS18*以及*PPBP*基因的cfRNA的高表达与早产的发生有一定的相关性,可能存在临床应用价值。

[关键词] 早产;循环游离RNA;高通量微流控分析系统

Analysis of the correlation between the expression of cell-free RNA in pregnant women's plasma and preterm birth

WANG Ying, ZHAN Liqun, QI Biru*

(Obstetrical Department, Fuzhou No.1 Hospital Affiliated with Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, China, 350009)

[ABSTRACT] **Objective** To study the difference in the expression of genes related to preterm birth in pregnant women's plasma and its application value in predicting preterm birth. **Methods** 43 pregnant women who underwent routine prenatal examinations at Fuzhou First Hospital from January to October 2019 were selected as the study subjects. They were grouped according to age, delivery status, history of preterm birth, and symptoms of preterm birth. Real-time PCR based on microfluidic chips was used to detect the expression of *RGS18*, *DAPPI*, *RAB27B*, *PPBP*, *MOB1B*, and *MAP3K7CL* in the pregnant women's plasma. **Results** Compared to the full-term group (over 37 weeks), the expression of *RAB27B* and *RGS18* in the preterm birth group (less than 37 weeks) was significantly higher ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the expression of six genes between the low-risk age group (<35) and the high-risk age group (≥ 35) ($P>0.05$). In comparison to the group with no history of preterm delivery (no history of spontaneous preterm birth in a singleton pregnancy), the expression of *RAB27B*, *RGS18*, and *PPBP* in the group with a history of premature birth (history of spontaneous preterm birth in a single pregnancy) was significantly higher ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in the expression of six genes between those with or without symptoms of threatened preterm labor ($CL\leq 20$ mm or >20 mm) ($P>0.05$). **Conclusion** The increased expression of *RAB27B*, *RGS18*, and *PPBP* in the plasma of pregnant women was found to be associated with preterm birth. This finding may have value in clinical applications.

[KEY WORDS] Preterm birth; Cell-free RNA; High-throughput microfluidic analysis system

早产是妊娠最为常见和严重的并发症之一,是婴儿发病和死亡的主要原因。早产发生率为5%~18%,其预防和治疗一直是长期存在的挑战^[1]。目前,临床上预测早产的方法主

要包括孕中期对存在早产高危因素的妇女行宫颈长度的测量以及胎儿纤维连接蛋白等相关生物指标的筛查,研究表明这两种方法的阳性预测值和特异性较低^[2]。随着基因检测

基金项目:福建省自然科学基金项目[闽科资(2022)19号];福州市市级临床重点专科建设项目(201610192)

作者单位:福建医科大学附属福州市第一医院产科,福建,福州 350009

*通信作者:齐碧如, E-mail:13600852468@139.com

技术的发展,使用孕妇血浆中的生物标志物筛查早产已逐渐成为可能。研究表明^[3-4],通过检测孕妇血浆中cfRNA的特定基因的表达量对先兆子痫、早产监测有潜在的早期筛查价值。Ngo等^[5]研究通过检测孕妇血浆中起源组织分别为母体和胎儿的基因在不同孕周的cfRNA表达水平,发现不同起源组织的基因在不同的孕周,cfRNA表达水平产生了不同的变化。本研究将检测孕妇血浆中与早产相关的基因*RGS18*、*DAPPI*、*RAB27B*、*PPBP*、*MOB1B*、*MAP3K7CL*的cfRNA表达水平,以期发现可能成为预测早产的生物学标记物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至10月于福州市第一医院进行产前常规产检和分娩的孕妇43例作为研究对象。纳入标准:①自然受孕;②经产验证实为单胎;③经产验证实胎儿形态和胎盘无异常;④孕周均>13周;⑤在本院进行妊娠晚期检查和分娩者;⑥临床资料完整。排除标准:①孕前合并心肝肾功能障碍者;②孕前合并有自身代谢性疾病者;③妊娠结局为流产者;④血浆溶血或乳糜或有可见异物;⑤实验质控失败。研究对象均对本研究知情同意。本研究经院伦理委员会审批同意[院伦理201903053]。

1.2 主要试剂和仪器

主要试剂:提取试剂盒购自广州美基生物科技有限公司(货号:R4316),逆转录试剂盒购自北京擎科新业生物技术有限公司(货号:TSK314S),预扩增试剂购自宝生物工程(大连)有限公司(货号:RR390A),引物(序列见表1)由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,实时荧光PCR反应液购自伯乐生命医学产品(上海)有限公司(货号:172-5211),微流控芯片试剂盒购自思百拓(上海)仪器科技有限公司(货号:BMK-M10-48.48-EG)。主要仪器:Applied Biosystems公司PCR仪(型号2720),广东腾飞基因科技股份有限公司微流控核酸扩增仪(型号Ascend MF600)和广东腾飞基因科技股份有限公司实时荧光PCR分析仪(型号Ascend MF800)。

1.3 研究方法

1.3.1 标本采集与处理

标本采集与处理参考文献^[6]。

1.3.2 cell-free RNA提取

冻存的血浆标本复温,按照提取试剂盒说明书提取血浆cell-free RNA。使用Multiskan go酶标分析仪检测RNA纯度及浓度,OD260与OD280比值在1.8~2.0满足要求。

1.3.3 逆转录与预扩增

按照逆转录试剂盒说明书合成cDNA。对逆转录产物进行预扩增,预扩增反应体系为:各基因特异性引物混合液0.5 μL,终浓度为50 nM,2× Premix Ex Taq 2.5 μL,cDNA 1.25 μL,无核酸酶水0.75 μL;预扩增条件:94℃ 5 min;94℃ 30 s,58℃ 30 s,72℃ 30 s,20个循环;72℃ 7 min。预扩增产物各加入2 μL 4 U/μL Exonuclease I消化引物,热循环程序设置:37℃ 30 min;80℃ 5 min;4℃ hold。稀释20倍。

表1 基因*RGS18*、*DAPPI*、*RAB27B*、*PPBP*、*MOB1B*、*MAP3K7CL*和内参基因*ACTB*引物序列

基因	引物名称	序列(5'→3')
<i>RGS18</i>	RGS18-F	ACTGATGCGCCAAAAGAGGTA
	RGS18-R	ACTGTGGTGGGTAGTTTGAGTG
<i>DAPPI</i>	DAPPI-F	CAAGTTATTACGCTGGAATTT
	DAPPI-R	CTTATTTCTGATCAGTCTTCTCCT
<i>RAB27B</i>	RAB27B-F	GAGGCAAGTCAATGAACGGG
	RAB27B-R	TTCCGTCCAGTCGCTGCA
<i>PPBP</i>	PPBP-F	AACTTGGCGAACGGCAGAG
	PPBP-R	GAGGTTGTGCTTACACACATGCA
<i>MOB1B</i>	MOB1B-F	ACCCTGTGACCCAGCTACA
	MOB1B-R	TTCTTCGAGTGGTGCAAGTT
<i>MAP3K7CL</i>	MAP3K7CL-F	GTGTTCAAACAGCACTGCC
	MAP3K7CL-R	AATGTGCTCCTTCTCCGTTG
<i>ACTB</i>	ACTB-F	CCAACCGCGAGAAGATGAC
	ACTB-R	TAGCACAGCTGGATAGCAA

1.3.4 基于微流控芯片的实时荧光PCR分析

预扩增产物通过微流控核酸扩增仪进行自动化反应体系构建,并通过实时荧光PCR分析仪进行扩增和检测,扩增条件:95℃ 5 min;95℃ 30 s,58℃ 30 s,40个循环;扩增反应后按照仪器的预设程序进行溶解曲线分析。以*ACTB*基因为内参照,分别计算6个基因的相对表达水平 ΔCt ,以*RGS18*为例, $\Delta Ct=Ct_{RGS18}-Ct_{ACTB}$,Ct为每个反应中的荧光信号达到所设定阈值时所经历的循环数。

1.4 观察指标

参考《早产临床诊断与治疗指南(2014)》^[7],将研究对象按妊娠是否满37周分娩分为早产组(未满37周)和足月组(满37周),按早产高危年龄分为高危年龄组(≥ 35 岁)和低危年龄组(< 35 岁),按是否发生过单胎自发性早产分为有早产史组(发生过单胎自发性早产)和无早产史组(未发生过单胎自发性早产),按是否有规律宫缩和子宫颈长度(cervical length, CL) ≤ 20 mm分为有先兆早产症状组(CL ≤ 20 mm)和无先兆早产症状组(CL > 20 mm)。按照不同分组比较分析*RGS18*、*DAPPI*、*RAB27B*、*PPBP*、*MOB1B*以及*MAP3K7CL*基因的cfRNA表达量,评估各基因与早产发生的相关性。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据处理和分析,计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产组与足月组各基因cfRNA表达水平比较

基因*RAB27B*和*RGS18*在早产组孕妇血浆中cfRNA表达水平较高,与足月组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组基因*DAPPI*、*PPBP*、*MAP3K7CL*、*MOB1B*的cfRNA表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 不同年龄段各基因cfRNA表达水平比较

低危年龄组(< 35 岁)和高危年龄组(≥ 35 岁)的孕妇血浆中6个基因cfRNA表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表2 早产组与足月组早产相关基因相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DAPPI	PPBP	MAP3K7CL	MOB1B	RAB27B	RGS18
早产组	9	5.52±0.97	0.20±1.00	4.31±1.42	9.21±2.69	5.22±1.38	3.01±1.64
足月组	34	5.97±0.91	0.68±0.96	4.90±1.37	8.72±1.18	6.37±1.43	4.08±0.92
t值		-1.311	-1.343	-1.146	0.770	-2.171	-2.598
P值		0.197	0.187	0.258	0.446	0.036	0.013

表3 <35岁组与≥35岁组孕妇早产相关基因相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	DAPPI	PPBP	MAP3K7CL	MOB1B	RAB27B	RGS18
≥35岁	9	36.89±1.96	6.07±0.85	0.44±0.83	4.66±1.01	8.75±0.82	5.97±0.69	4.04±0.63
<35岁	34	27.21±3.71	5.83±0.96	0.62±1.02	4.80±1.48	8.82±1.67	6.17±1.63	3.81±1.28
t值			0.682	-0.478	-0.266	-0.130	-0.565	0.513
P值			0.499	0.635	0.792	0.897	0.576	0.611

2.3 有早产史组与无早产史组各基因cfRNA表达水平比较

43例孕妇中21例为非首次生产,其中6例有早产史,15例无早产史,基因RAB27B、RGS18和PPBP在有早产史孕妇血浆中cfRNA表达水平较高,与无早产史孕妇比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组基因DAPPI、MAP3K7CL、MOB1B的cfRNA表达水平比较差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表4。

2.4 有先兆早产症状组与无先兆早产症状组各基因cfRNA表达水平比较

有先兆早产症状组和无先兆早产症状组的孕妇血浆中6个基因cfRNA表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表4 有无早产史孕妇相关基因相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DAPPI	PPBP	MAP3K7CL	MOB1B	RAB27B	RGS18
无早产史	15	5.92±0.77	0.76±0.97	4.97±1.20	9.64±1.81	6.41±0.90	4.16±0.74
有早产史	6	5.40±1.04	-0.23±0.50	3.98±0.84	8.12±1.98	5.15±1.24	3.47±0.44
t值		1.280	3.048	1.852	1.685	2.621	2.111
P值		0.216	0.007	0.080	0.109	0.017	0.048

表5 有无先兆早产症状孕妇相关基因相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DAPPI	PPBP	MAP3K7CL	MOB1B	RAB27B	RGS18
有先兆早产症状	27	5.84±1.00	0.59±1.02	4.93±1.15	8.91±1.81	5.96±1.33	3.72±1.32
无先兆早产症状	16	5.95±0.84	0.56±0.93	4.51±1.72	8.65±0.96	6.41±1.71	4.08±0.85
t值		-0.375	0.076	0.975	0.521	-0.961	-0.969
P值		0.710	0.939	0.335	0.605	0.342	0.338

3 讨论

近年来,血液样本中生物标志物在预测早产和子痫前期等妊娠并发症中的价值与意义正在被不断证实。研究表明^[8],利用血液样本的转录组特征可以独立于临床因素跟踪妊娠进展。

Ngo等^[5]通过对15例孕妇血浆标本进行研究,发现RAB27B、RGS18、DAPPI、PPBP、MAP3K7CL和MOB1B基因在早产组中的表达水平均显著高于足月组。RAB27B基因在子宫妊娠早期脱膜过程中参与调控分泌细胞外囊泡(EVs),EVs会促进基质分化,促进母体血管生成,并影响滋养细胞分化和发育^[9];PPBP基因编码前血小板碱性蛋白,与胎盘中的中性粒细胞相关,可促成局部炎症的发生^[10];DAPPI基因与免疫炎症蛋白表达相关^[11];RGS18基因与血小板生成和功能相关^[12],两者通过炎症间接参与妊娠;MOB1B基因^[13]和MAP3K7CL基因^[14]通过参与胎儿发育过程间接参与妊娠。

在本项研究中,妊娠结局为早产的孕妇血浆中的RAB27B和RGS18基因cfRNA表达水平明显高于足月组,而

DAPPI、PPBP、MAP3K7CL和MOB1B基因cfRNA表达水平在两组中比较差异无统计学意义。DAPPI、PPBP、MAP3K7CL和MOB1B基因与Ngo等^[5]结果不一致的原因可能与研究对象为不同种族和样本大小不同相关。

医学上将年龄≥35岁的孕产妇界定为高龄孕产妇^[6]。田美玲等^[15]通过收集2014年至2021年河北省22家医院分娩产妇的相关数据,分析发现高龄是早产的独立危险因素。本研究发现低危年龄组(<35岁)和高危年龄组(≥35岁)相比,RAB27B、RGS18、DAPPI、PPBP、MAP3K7CL和MOB1B基因在孕妇血浆中的cfRNA表达水平差异均无统计学意义。这可能与样本量小或年龄范围不够广有关;也有可能是因为本项研究的6个基因的cfRNA表达水平与年龄对于早产的发生是独立影响因素。

研究表明^[7],有早产史孕妇为早产高危人群,其早产的再发风险是普通孕妇的2倍。本研究发现,有早产史组孕妇血浆中与胎盘和免疫炎症相关的RAB27B、RGS18和PPBP基因cfRNA表达水平明显高于无早产史组。Garry等^[16]研究了10名有早产史和29名无早产史孕妇的免疫反应,发现

有早产史孕妇的部分细胞因子显著升高,补充黄体酮后细胞因子密度与对照组在统计学上相似。这项研究进一步说明了早产史与基因的表达和变异可能存在一定的关联性。

先兆早产的诊断标准为妊娠满28周~<37周,孕妇虽有规律宫缩,但宫颈尚未扩张,而经阴道超声测量CL \leq 20 mm^[7]。先兆早产的发病机制复杂,环境、内分泌异常等均是影响因素。有研究表明,先兆早产孕妇发生自发性早产与羊水过多、胎膜早破、妊娠期糖尿病、胎儿纤维连接蛋白、宫颈长度、白细胞介素等密切相关^[17]。本研究发现,有先兆早产症状组和无先兆早产症状组相比,*RAB27B*、*RGS18*、*DAPPI*、*PPBP*、*MAP3K7CL*和*MOB1B*基因在孕妇血浆中的cfRNA表达水平差异均无统计学意义,这可能与先兆早产的影响因素较多有关。

综上所述,通过检测孕妇外周血中cfRNA中特定相关的基因表达水平预测早产发生风险是未来非常有前景的方向,孕妇血浆中*RAB27B*和*RGS18*基因cfRNA表达水平作为生物学标记物预测早产发生具有一定的参考价值,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes[J]. Science, 2014, 345(6198): 760-765.
- [2] Arisoy R, Yayla M. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix[J]. J Pregnancy, 2012, 2012: 201628.
- [3] Pös O, Biró O, Szemes T, et al. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26: 937-945.
- [4] Tsang JCH, Vong JSL, Ji L, et al. Integrative single-cell and cell-free plasma RNA transcriptomics elucidates placental cellular dynamics[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(37): E7786- E7795.
- [5] Ngo TTM, Moufarrej MN, Rasmussen MH, et al. Noninvasive blood tests for fetal development predict gestational age and preterm delivery[J]. Science, 2018, 360(6393): 1133-1136.
- [6] 王元丽,唐明珠,杨学习. 11 339例孕妇无创产前检测结果对比分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8(6): 363-366+406.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 481-485.
- [8] Rasmussen M, Reddy M, Nolan R, et al. RNA profiles reveal signatures of future health and disease in pregnancy[J]. Nature, 2022, 601(7893): 422-427.
- [9] Ma Q, Beal JR, Bhurke A, Kannan A, Yu J, Taylor RN, Bagchi IC, Bagchi MK. Extracellular vesicles secreted by human uterine stromal cells regulate decidualization, angiogenesis, and trophoblast differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(38): e2200252119.
- [10] Couture C, Brien M E, Boufaied I, et al. Proinflammatory changes in the maternal circulation, maternal-fetal interface, and placental transcriptome in preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol, 2023, 228(3): 332. e1-332. e17.
- [11] Hou S, Pauls SD, Liu P, et al. The PH domain adaptor protein Bam32/DAPPI functions in mast cells to restrain Fc ϵ RI-induced calcium flux and granule release[J]. Mol Immunol, 2010, 48(1-3): 89-97.
- [12] DeHelian D, Gupta S, Wu J, et al. RGS10 and RGS18 differentially limit platelet activation, promote platelet production, and prolong platelet survival[J]. Blood, 2020, 136(15): 1773-1782.
- [13] Sasaki H, Kawano O, Endo K, et al. Human MOB1 expression in non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8(4): 273-276.
- [14] Guo M, Du Y, Gokey JJ, et al. Single cell RNA analysis identifies cellular heterogeneity and adaptive responses of the lung at birth[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 37.
- [15] 田美玲,马国娟,杜立燕,等. 河北省早产发病率及危险因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(6): 435-437.
- [16] Garry DJ, Baker DA, Persad MD, et al. Progesterone effects on vaginal cytokines in women with a history of preterm birth[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209346.
- [17] 裴菲,张媛媛,李青. 先兆早产孕妇的临床特征及自发性早产发生风险模型的构建与验证[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(11): 1-10.

(上接第1521页)

- [7] Lu QL, Fu W, Ouyang GX, et al. A case of infectious mononucleosis complicated with spontaneous atraumatic splenic rupture caused by Epstein-Barr virus infection[J]. J Med Virol, 2022, 94(12): 6127-6132.
- [8] 肖科,彭颖,武正菊,钟利. 成人传染性单核细胞增多症62例临床特点及发生肝损伤的危险因素[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(2): 148-151.
- [9] 黄博,董艳迎,宋琳岚. 儿童传染性单核细胞增多症348例临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(8): 678-683.
- [10] 鲍玉侠,毛国顺,朱影. 235例不同年龄段儿童传染性单核细胞增多症临床特征分析[J]. 传染病信息, 2021, 34(4): 316-319+341.
- [11] 孙秀,王志春,王琼,等. 成人传染性单核细胞增多症48例临床与实验室特征分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(5): 313-316.
- [12] Ding BN, Zhang YY, Wu YL, et al. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection[J]. J Med Virol, 2023, 96(10): e29960.
- [13] Wu YM, Ma SL, Zhang LJ, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis[J]. J Int Med Res, 2020-10-01, 48(10): 300060520924550.
- [14] 樊亚楠,施逸怡,徐京杭,等. 274例青少年和成人传染性单核细胞增多症患者肝损伤临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 636-641.
- [15] 李利,刘梅,毛国顺. 传染性单核细胞增多症患者合并肝功能损伤的临床特征和预后研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(2): 171-175.

老年冠心病伴慢性心力衰竭患者血清 Metrnl、Annexin II 及 TN-C 蛋白水平变化及与心室重构的关系

黄琳琳¹ 胡小玲¹ 高翔荣¹ 朱军¹ 雷盼^{2*}

[摘要] **目的** 探讨老年冠心病伴慢性心力衰竭(CHF)患者血清镍纹样蛋白(Metrnl)、膜联蛋白A2(Annexin II)及腱糖蛋白-C(TN-C)水平变化及与心室重构的关系。**方法** 选取2021年3月至2024年3月崇州市中医院收治的冠心病伴CHF患者92例作为观察组,另选同期90名体检健康者作为对照组,比较观察组和对照组、观察组心室重构组和无心室重构组、观察组不同心功能患者的Metrnl、Annexin II及TN-C水平以及心肌重构指标,采用Pearson相关分析血清Metrnl、Annexin II及TN-C水平与心室重构指标的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析Metrnl、Annexin II及TN-C水平预测心室重构的价值。**结果** 观察组Metrnl水平低于对照组,Annexin II及TN-C水平高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。不同心功能分级患者血清Metrnl比较:Ⅱ级>Ⅲ级>Ⅳ级,血清Annexin II及TN-C水平比较:Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。观察组左室射血分数(LVEF)低于对照组,左心室舒张末期腔内径(LVEDD)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左室后壁厚度(LVPW)、左心房内径(LAD)、左室质量指数(LVMI)均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。不同心功能分级患者LVEF比较:Ⅱ级>Ⅲ级>Ⅳ级,LVEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI比较:Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。心室重构组Metrnl水平低于无心室重构组,Annexin II及TN-C水平均高于无心室重构组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示:Metrnl与LVEF呈正相关($P<0.05$),与LVEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI呈负相关(P 均 <0.05);Annexin II、TN-C与LVEF呈负相关($P<0.05$),与LVEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI呈正相关(P 均 <0.05)。受试者工作特征曲线(ROC)结果显示:Metrnl、Annexin II及TN-C水平预测心室重构效能的曲线下面积(AUC)为0.817、0.740、0.863,敏感性分别为0.735、0.735、0.706、特异性分别为0.776、0.741、0.914,预测效能均较高($P<0.05$)。**结论** 老年冠心病伴CHF患者血清Metrnl水平降低,Annexin II及TN-C水平升高,三指标水平与患者心功能及心室重构关系密切,可作为心室重构的预测指标。

[关键词] 冠心病;慢性心力衰竭;血清Meteorin-like蛋白;膜联蛋白A2;腱糖蛋白-C;心肌重构

Changes of serum Metrnl, Annexin II and TN-C levels and their relationship with ventricular remodeling in elderly patients with coronary heart disease complicated with chronic heart failure

HUANG Linlin¹, HU Xiaoling¹, GAO Xiangrong¹, ZHU Jun¹, LEI Pan^{2*}

(1. Department of Critical Care Medicine, Chongzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongzhou, Sichuan, China, 611230; 2. Department of Critical Care Medicine, Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the changes of serum Meteorin-like protein (Metrnl), Annexin II and serum tenascin-C (TN-C) levels and their relationship with ventricular remodeling in elderly patients with coronary heart disease and chronic heart failure (CHF). **Methods** 92 patients with coronary heart disease complicated with CHF at the Chongzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2021 to March 2024 were selected as the observation group, and 90 healthy people with physical examinations during the same pe-

基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项课题项目(2024MS327)

作者单位:1.崇州市中医院重症医学科,四川,崇州 611230

2.西安市红会医院重症医学科,陕西,西安 710000

*通信作者:雷盼, E-mail: 530254085@qq.com

riod were enrolled as the control group. The indexes of myocardial remodeling in the observation group were measured by ultrasonic diagnostic instrument and were divided into the ventricular remodeling group ($n=34$) and the non-ventricular remodeling group ($n=58$) based on whether there was ventricular remodeling or not. Metrnl, Annexin II, TN-C levels and myocardial remodeling indexes among the subjects were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the serum levels of Metrnl, Annexin II and TN-C and the indexes of ventricular remodeling. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of Metrnl, Annexin II and TN-C on predicting ventricular remodeling. **Results** The Metrnl level in the observation group was lower than that in the control group, while the levels of Annexin II and TN-C were higher than those in the control group, the difference was statistically significant (all $P<0.05$). Serum Metrnl protein in patients with different cardiac function grades was observed as grade II >grade III >grade IV, while Annexin II and TN-C levels were represented as grade II <grade III <grade IV, the difference was statistically significant (all $P<0.05$). The left ventricular ejection fraction (LVEF) in the observation group was lower, while the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular posterior wall thickness (LVPW), left atrial diameter (LAD) and left ventricular mass index (LVMI) were higher than those in the control group, the difference was statistically significant (all $P<0.05$). The LVEF in patients with different cardiac function grades was expressed as grade II >grade III >grade IV, while LVEDD, LVEDV, LVPW, LAD, and LVMI were shown as grade II <grade III <grade IV, the difference was statistically significant (all $P<0.05$). Compared to the non-ventricular remodeling group, the ventricular remodeling group had a lower Metrnl and higher levels of Annexin II and TN-C, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that Metrnl was positively correlated with LVEF ($P<0.05$), and negatively correlated with LVEDD, LVEDV, LVPW, LAD, and LVMI (all $P<0.05$). Annexin II and TN-C were negatively correlated with LVEF ($P<0.05$), and positively correlated with LVEDD, LVEDV, LVPW, LAD, and LVMI (all $P<0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) results showed that the areas under the curves (AUCs) for Metrnl, Annexin II and TNC for predicting ventricular remodeling efficiency were 0.817, 0.740 and 0.863, with the sensitivities of 0.735, 0.735 and 0.706, and the specificities of 0.776, 0.741 and 0.914, respectively, with high predictive efficiency ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum Metrnl decreased, while the levels of Annexin II and TN-C increased in elderly patients with coronary heart disease and CHF. These levels of the above indicators are closely related to cardiac function and ventricular remodeling and can be used as predictors of ventricular remodeling.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Chronic heart failure; Serum meteorin-like protein; Annexin II; Tenascin-C; Myocardial remodeling

冠心病又称冠状动脉粥样硬化性心脏病,是由于冠状动脉粥样硬化导致血管腔狭窄或闭塞,引起心肌缺血、缺氧或坏死的一种心脏病^[1]。随着病情进展,冠心病患者心输出量持续降低,组织血氧供给不足,心肌收缩能力减退,最终导致心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)的发生。故而冠心病和CHF常合并存在,被认为是老年冠心病患者死亡的首要病因^[2]。镍纹样蛋白(Meteorin-like, Metrnl)是一种新型脂肪因子,可参与调控心肌细胞凋亡^[3]。膜联蛋白A2(Annexin II)属磷脂结合蛋白,广泛参与血管增殖、炎症因子分泌及动脉粥样硬化进程^[4]。腱糖蛋白-C(Tenascin-C, TN-C)来源于细胞外基质,可参与细胞趋化与黏附过程,与心血管疾病发生发展存在密切关联^[5]。本研究拟分析老年冠心病伴HF患者血清Metrnl、Annexin II及TN-C水平变化及与心室重构的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2021年3月至2024年3月崇州市中医院收治的冠心病伴CHF患者共92例。纳入标准:①均符合冠心病及CHF诊断标准^[6-7]。②纽约心脏病协会(New York

Heart Association, NYHA)分级^[8] II~IV级;③冠心病心衰史 ≥ 1 年;④病情平稳。排除标准:①处于HF急性期;②存在先天性心脏病、急性心肌炎、肥厚性心肌病等;③合并恶性肿瘤或其他系统严重疾病;④临床资料不全。将该92例患者作为观察组,其中,男51例,女41例;年龄60~78岁,平均(67.33 \pm 2.68)岁;NYHA分级:II级37例,III级28例,IV级27例。另选同期体检健康者90名作为对照组,其中,男47例,女43例;年龄60~76岁,平均(67.17 \pm 2.71)岁。两组性别、年龄资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。本院医学伦理委员会已审核批准本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 Metrnl、Annexin II及TN-C水平测定

采集观察组入院次日、对照组体检当日空腹静脉血3 mL, 3 500 r/min离心5 min,离心半径为10 cm,取上层清液,以酶联免疫吸附法检测血清Metrnl、Annexin II及TN-C水平,试剂盒由武汉云克隆科技股份有限公司生产。

1.2.2 心室重构指标测定

以飞利浦EPIQ 7C超声诊断仪测定心室重构指标,记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期径(left ventricular end-diastolic Dimension,

LVEDD)、左心室舒张末期容积(Left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall, LVPW)、左心房房内径(Left atrial diameter, LAD)、左室质量指数(Left ventricular Mass index, LVMI)。心室重构定义为LVEDV较急性期增高20%及以上^[10],按是否出现心室重构分组,其中,心室重构组34例,无心室重构组58例。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件处理数据,计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,以pearson相关分析血清MetrnI、Annexin II及TN-C水平变化及与心室重构的相关性,采用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic, ROC)分析MetrnI、Annexin II及TN-C水平预测心室重构价值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MetrnI、Annexin II及TN-C水平比较

观察组MetrnI水平低于对照组,Annexin II及TN-C水平高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

表1 两组MetrnI、Annexin II及TN-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MetrnI(pg/mL)	Annexin II (ng/L)	TN-C(ng/mL)
对照组	90	162.88±11.36	1.62±0.28	24.33±3.19
观察组	92	126.47±8.83	2.41±0.47	41.86±4.82
t值		24.172	13.738	28.867
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同心功能患者MetrnI、Annexin II及TN-C水平比较

不同心功能分级患者血清MetrnI水平比较:II级>III级>IV级,血清Annexin II、TN-C比较:II级<III级<IV级,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组心室重构指标比较

观察组LVEF水平低于对照组,LVEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI水平高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表3。

表3 两组心室重构指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVEDV(mL)	LVPW(mm)	LAD(mm)	LVMI(g/m ²)
对照组	90	57.82±3.36	51.33±3.28	86.33±10.25	7.44±1.82	30.11±2.89	98.61±15.34
观察组	92	35.69±2.28	69.32±4.29	116.84±16.33	10.11±1.36	42.33±3.37	129.47±21.35
t值		52.094	31.731	15.058	11.227	26.234	11.177
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 不同心功能患者心室重构指标比较($\bar{x} \pm s$)

心功能分级	n	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVEDV(mL)	LVPW(mm)	LAD(mm)	LVMI(g/m ²)
II级	37	40.67±1.69	66.34±4.82	108.34±9.27	9.22±1.08	36.38±3.41	122.36±8.22
III级	28	34.33±2.72 ^a	70.13±4.75 ^a	115.29±10.36 ^a	10.34±1.29 ^a	43.56±3.79 ^a	128.45±9.47 ^a
IV级	27	30.27±1.28 ^{ab}	72.56±2.89 ^{ab}	130.11±15.44 ^{ab}	11.09±1.43 ^{ab}	49.21±2.85 ^{ab}	140.27±5.31 ^{ab}
F值		227.23	16.871	27.361	18.017	115.020	40.214
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与心功能II级患者相比,^a $P < 0.05$;与心功能III级患者相比,^b $P < 0.05$ 。

表2 不同心功能患者MetrnI、Annexin II及TN-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

心功能分级	n	MetrnI(pg/mL)	Annexin II (ng/L)	TN-C(ng/mL)
II级	37	138.49±6.15	2.15±0.51	36.69±3.13
III级	28	129.33±5.36 ^a	2.39±0.44 ^a	40.82±3.44 ^a
IV级	27	107.03±5.69 ^{ab}	2.88±0.49 ^{ab}	50.02±3.36 ^{ab}
F值		235.690	17.960	124.432
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与心功能II级患者相比,^a $P < 0.05$;与心功能III级患者相比,^b $P < 0.05$ 。

2.4 不同心功能患者心室重构指标比较

不同心功能分级患者LVEF比较:II级>III级>IV级,VEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI比较:II级<III级<IV级,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表4。

2.5 有无心室重构患者MetrnI、Annexin II及TN-C水平比较

心室重构组MetrnI水平低于无心室重构组,Annexin II及TN-C水平均高于无心室重构组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 有无心室重构患者MetrnI、Annexin II及TN-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MetrnI (pg/mL)	Annexin II (ng/L)	TN-C (ng/mL)
心室重构组	34	113.47±4.35	2.76±0.41	45.82±3.69
无心室重构组	58	134.09±9.22	2.20±0.62	39.54±4.11
t值		19.226	7.171	10.839
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 冠心病伴CHF患者MetrnI、Annexin II及TN-C水平与心室重构相关性

Pearson相关分析显示:MetrnI与LVEF呈正相关,与LVEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI呈负相关;Annexin II、TN-C与LVEF呈负相关,与LVEDD、LVEDV、LVPW、LAD及LVMI呈正相关($P < 0.05$)。见表6。

2.7 MetrnI、Annexin II及TN-C水平对心室重构预测价值

ROC结果显示:MetrnI、Annexin II及TN-C水平预测心室重构效能的曲线下面积(Area under curve, AUC)为0.817、0.740、0.863,敏感性分别为0.735、0.735、0.706、特异性分别为0.776、0.741、0.914,预测效能均较高($P < 0.05$)。见表7、图1。

表6 冠心病伴CHF患者MetrnI、Annexin II及TN-C水平与心室重构相关性

指标	MetrnI(pg/mL)		Annexin II (ng/L)		TN-C(ng/mL)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
LVEF(%)	0.436	<0.001	-0.511	<0.001	-0.487	<0.001
LVEDD(mm)	-0.417	<0.001	0.486	<0.001	0.466	<0.001
LVEDV(mL)	-0.447	<0.001	0.462	<0.001	0.491	<0.001
LVPW(mm)	-0.469	<0.001	0.442	<0.001	0.412	<0.001
LAD(mm)	-0.431	<0.001	0.436	<0.001	0.431	<0.001
LVMI(g/m ²)	-0.512	<0.001	0.451	<0.001	0.479	<0.001

表7 MetrnI、Annexin II及TN-C水平预测心室重构效能

指标	cut-off	AUC	95% CI	约登指数	敏感性	特异性	P值
MetrnI	<120.49 pg/mL	0.817	0.723-0.890	0.511	0.735	0.776	<0.001
Annexin II	>2.63 ng/L	0.740	0.638-0.826	0.477	0.735	0.741	<0.001
TN-C	>43.01 ng/mL	0.863	0.725-0.916	0.620	0.706	0.914	<0.001

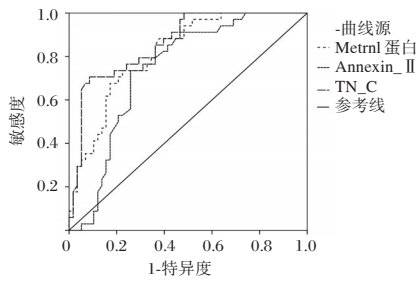


图1 ROC曲线图

3 讨论

MetrnI在白色脂肪组织及骨骼肌中表达水平较高。动物实验表明^[9], MetrnI特异性缺乏可诱导小鼠心肌肥厚,加重心肌损伤,其特异性表达可减轻心肌肥大及心肌纤维化,降低CHF发生风险。本研究结果显示,与健康对照组相比,观察组患者MetrnI水平降低,且随着心功能等级升高,其水平进一步下降,表明MetrnI变化与冠心病合并CHF疾病发生发展密切相关。进一步研究表明,冠心病合并CHF患者均存在不同程度心室重构,且心功能等级越高,患者心室重构越严重。而MetrnI一定程度上可反映患者心功能及心室重构程度,这可能与MetrnI高表达可有效改善血管内皮功能紊乱、抑制心肌细胞肥大及纤维化、减轻炎症反应及心脏负荷等因素有关^[10]。

Annexin II属钙依赖性磷脂结合蛋白。杨丽霞等^[11]研究指出, Annexin II可活化丝裂原活化蛋白激酶,诱导白介素-1 β 等多种炎症因子生成,增加冠心病发病风险,使原有冠心病患者病情加重。本研究结果发现,冠心病合并CHF患者Annexin II水平明显升高,且心功能越差、疾病程度越严重患者,其Annexin II水平越高;而进一步研究发现,心室重构患者Annexin II水平更高。结果提示Annexin II可能参与心室重构发生发展,考虑原因在于Annexin II水平升高使机体炎症反应加剧,而炎症反应加重可能与冠心病心肌缺血后大量炎症因子激活相关,二者相互影响并形成恶性循环^[12]。

TN-C在心肌细胞损伤早期出现,与心肌病变活动度和动脉粥样硬化关系密切^[13]。本研究结果显示,观察组TN-C

水平明显高于对照组;随心功能等级逐渐升高,TN-C水平也呈上升趋势;相关性分析亦表明TN-C与心功能及心室重构严重程度关系密切。心肌细胞肥大和心肌纤维化是心室重塑的常见病理改变,有研究表明^[14],TN-C可作为胶原沉积支架参与纤维化进程,且在该过程中,TN-C产生的牵拉力会阻碍心室的正常扩张,从而在心室重塑中发挥重要作用。进一步ROC分析发现, MetrnI、Annexin II及TN-C预测心室重构敏感度、特异度均较高,证实三指标与患者心室重构存在密切关联,可作为冠心病伴CHF患者心室重构的预测指标。

综上所述,老年冠心病伴CHF患者血清MetrnI水平降低, Annexin II及TN-C水平升高;心功能越差、疾病程度越严重患者,其MetrnI水平越低, Annexin II及TN-C水平越高。三指标与心室重构关系密切,可作为心室重构的预测指标,对冠心病合并CHF患者病情评估有一定的指导价值。

参考文献

- [1] 梁魏昉,李合燕,金培印,等. 冠心病合并心力衰竭cTnI、Mb、IL-10水平与心功能的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(10):1807-1810.
- [2] 吴红艳,木尼热·吾不力,高英,等. 血清Adropin、H-FABP、ANGPTL3与冠心病慢性心力衰竭患者心肌重构的关系[J]. 保健医学研究与实践, 2023,20(12):76-81.
- [3] 魏巍,张皓,张旭,等. 血清MetrnI、RANTES水平与2型糖尿病患者并发冠心病的关系[J]. 山东医药, 2022,62(31):40-44.
- [4] 林子祥,刘丹,薛雅芝,等. 血清膜联蛋白A2在冠心病患者血清中明显升高[J]. 南方医科大学学报, 2020,40(3):382-387.
- [5] 李丹,郝昆,孟繁宇,等. 冠心病慢性心力衰竭患者血清腱糖蛋白-C水平与心功能和心肌重构的关系[J]. 中国老年学杂志, 2020,40(20):4275-4277.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018,46(9):680-694.

急性上呼吸道感染患儿血清维生素 A、D、K 水平与 WBC、CRP 水平的相关性

王辉* 杨波

[摘要] **目的** 研究急性上呼吸道感染患儿血清维生素 A、D、K 水平与白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)水平的相关性。**方法** 选择2019年9月至2022年3月绵竹市人民医院儿科收治的124例急性上呼吸道感染患儿,根据感染类型分为A组(细菌性,58例)和B组(病毒性,66例),同期50名健康儿童作为对照组。检测三组血清维生素 A、D、K 水平,并检测全血 CRP 和 WBC 计数。使用 Pearson 相关系数分析急性上呼吸道感染患儿血清维生素 A、D、K 水平与 WBC、CRP 水平的相关性;以 ROC 分析维生素 A、D 及 WBC、CRP 水平预测细菌性上呼吸道感染的价值。**结果** 维生素 A、D 水平比较,对照组>A组>B组,两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 A 缺乏、维生素 D 缺乏占比比较,B组>A组>对照组,比较差异均有统计学意义($P<0.05$);A组和B组维生素 A 缺乏、维生素 D 缺乏比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。WBC、CRP 水平比较,A组>B组>对照组($P<0.05$);A组 WBC 阳性率高于 B 组($P<0.05$),经相关性分析,急性上呼吸道感染患儿血清维生素 A、D、K 水平与 WBC、CRP 水平呈负相关;经 ROC 分析,维生素 A ≥ 0.024 mg/L、维生素 D ≥ 26.825 μ g/L、WBC $\geq 10.216\times 10^9$ /L、CRP ≥ 9.736 mg/L 是预测细菌性上呼吸道感染的最佳截断值($P<0.05$)。**结论** 急性上呼吸道感染患儿血清维生素 A、D 较低,细菌性上呼吸道感染患儿 WBC、CRP 水平较高,且与血清维生素 A、D、K 水平负相关。

[关键词] 急性上呼吸道感染;细菌感染;病毒感染;维生素;白细胞计数;C反应蛋白

Correlation between serum vitamin A, D, K levels and WBC, CRP levels in children with acute upper respiratory tract infection

WANG Hui*, YANG Bo

(Pediatrics, Mianzhu People's Hospital, Deyang, Sichuan, China, 618200)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation between serum vitamin A, D, K levels and WBC and CRP levels in children with acute upper respiratory tract infection. **Methods** A total of 124 children with acute upper respiratory tract infections admitted to the Pediatrics Department at Mianzhu People's Hospital from September 2019 to March 2022 were selected and divided into Group A (bacterial, 58 cases) and Group B (viral, 66 cases) based on the infection types and 50 healthy children were used as the control group during the same period. Serum levels of vitamin A, D and K were detected, and CRP and WBC were detected in whole blood. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum vitamin A, D, K levels and WBC and CRP levels in children with acute upper respiratory tract. ROC was used to analyze the value of vitamin A, D, WBC and CRP levels in predicting bacterial upper respiratory tract infection. **Results** The comparison of vitamin A and D levels showed that the control group ranked between group A and group B, and the differences between each pair were statistically significant ($P<0.05$). The comparison of the proportions of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency showed that group B > Group A > control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the proportion of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency between group A and group B ($P>0.05$). Comparison of WBC and CRP levels: Group A > Group B > control group ($P<0.05$). The positive rate of WBC in group A was higher than that in group B ($P<0.05$). Correlation analysis showed that serum vitamin A, D, and K levels were negatively correlated with WBC and CRP levels in children with acute upper respiratory tract infection. ROC

基金课题:四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ221)

作者单位:绵竹市人民医院儿科,四川,德阳 618200

*通信作者:王辉, E-mail:pankubfgmb88501@163.com

analysis showed that vitamin A ≥ 0.024 mg/L, vitamin D ≥ 26.825 μ g/L, WBC $\geq 10.216 \times 10^9$ /L, CRP ≥ 9.736 mg/L were the best cut-off values for predicting bacterial upper respiratory tract infection ($P < 0.05$). **Conclusion** Children with acute upper respiratory tract infections have lower levels of serum vitamins A and D, while children with bacterial upper respiratory tract infections have higher levels of WBC and CRP, and they are negatively correlated with the levels of serum vitamins A, D and K.

[KEY WORDS] Acute upper respiratory tract infection; Bacterial infection; Virus infection; Vitamin; White blood cell count; C-reactive protein

急性上呼吸道感染是儿童常见的感染性疾病,患儿通常具有精神不振、低热、打喷嚏、鼻塞、流涕等症状^[1]。细菌和病毒是引起急性上呼吸道感染的主要病原体,由于该病的临床表现缺乏特异性,且该年龄段的患儿语言表达能力有限,这在一定程度上增加了早期判断病原体的难度^[2]。过去临床许多研究通过检测白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)等炎性指标以判断急性上呼吸道感染的病原体类型^[3]。近年来研究显示^[4],儿童免疫系统不成熟、维生素缺乏等是导致患儿上呼吸道感染风险增加的主要因素。维生素A对视力和皮肤健康至关重要,它有助于维持正常的视力^[5]。维生素D主要负责调节体内钙和磷的平衡,这对于骨骼和牙齿的健康至关重要,可促进钙的吸收,从而维持骨骼强度和健康^[6]。维生素K参与了多种蛋白质的合成,对于血液凝固和骨骼健康具有重要价值^[7]。本研究将探讨124例急性上呼吸道感染患儿血清维生素A、D、K水平与WBC、CRP水平的相关性,期望为急性上呼吸道感染的病原体鉴别和防治提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年9月至2022年3月绵竹市人民医院儿科收治的124例急性上呼吸道感染患儿为研究对象,根据《急性上呼吸道感染基层诊疗指南》^[8]分为A组(细菌性,58例)和B组(病毒性,66例)。其中A组男性32例、女性26例;年龄平均(3.62 \pm 0.69)岁;病程平均(3.28 \pm 0.56)d;流感嗜血杆菌25例、肺炎链球菌14例、金黄色葡萄球菌11例、溶血性链球菌8例。B组男性34例、女性32例;年龄平均(3.37 \pm 0.52)岁;病程平均(3.36 \pm 0.72)d;流感病毒25例、呼吸道合胞病毒21例、腺病毒14例、肠道病毒6例。另于同期选择50名体检中心健康儿童作为对照组,其中男性26名、女性24名;年龄平均(3.55 \pm 0.74)岁。三组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

纳入标准:①年龄 ≤ 12 岁;②A组经咽分泌物标本培养出致病菌,均为单独致病菌感染;③B组培养出流感病毒、呼吸道合胞病毒等,且致病菌培养呈阳性;④对照组体检健康且近半年内无呼吸道感染史;⑤所有研究对象父母对本研究知情同意。排除标准:①病程 > 7 d;②近2周内免疫抑制剂或糖皮质激素使用史;③合并先天性心脏病、免疫缺陷;④合并心、肝、肺、肾等重要器官功能不全。研究已获本院伦理委员会批准(伦理批号:2019-25)。

1.2 方法

1.2.1 病原体检测

所有受试者于入院后采集咽后壁分泌物(使用无菌拭子深入咽腭弓及咽后壁旋转擦拭,避免口腔黏膜污染),A组(细菌感染):取1.0 mL标本接种于血琼脂平板、巧克力琼脂平板及麦康凯平板,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱培养48~72 h,后进行菌落鉴定。同一标本中单一病原菌浓度 $\geq 10^5$ CFU/mL且临床符合感染特征明确为细菌感染。B组(病毒感染):多重实时荧光定量PCR检测流感病毒、呼吸道合胞病毒等,阳性标准为Ct值 ≤ 38 且扩增曲线呈典型S型。

1.2.2 维生素A、D、K检测

患儿入院后第2 d晨起空腹静脉血4 mL,以10 000 r/min离心10 min,离心半径12 cm,取上层清液并使用真空抗凝管中保存,置于避光冰包中保存待检,使用高效液相色谱、液相串联质谱法检测血清维生素A、D、K水平。血清维生素A < 0.3 mg/L定义为维生素A缺乏、血清维生素D < 20 μ g/L定义为维生素D缺乏、血清维生素K < 0.1 ng/mL定义为维生素K缺乏^[9]。比较三组血清维生素A、D、K水平并统计三组维生素A、D、K缺乏情况。

1.2.3 WBC、CRP检测

采集三组末梢静脉血,采用入院后首次血常规检测结果。检测WBC计数及全血CRP水平,使用电阻抗法进行血常规检测,使用胶体金法及配套试剂盒(广州健仑生物科技有限公司)检测血清CRP水平。其中WBC的正常参考范围为(5~12) $\times 10^9$ /L;CRP正常参考范围 ≤ 10 mg/L,若WBC、CRP检测结果大于正常参考范围即判定结果为阳性^[10]。比较三组WBC计数及全血CRP水平,比较A组和B组WBC阳性、CRP阳性率。

1.3 统计学方法

选用SPSS 22.0统计学软件对数据进行处理,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,多组间行重复测量的方差分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;相关性以Pearson相关系数进行检验;以ROC分析维生素A、D及WBC、CRP水平预测细菌性上呼吸道感染的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组维生素A、D、K水平比较

维生素A、D水平比较,对照组 $> A$ 组 $> B$ 组,比较差异有

统计学意义($P<0.05$);维生素A缺乏、维生素D缺乏占比比较, B组>A组>对照组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$); A组和B组维生素A缺乏、维生素D缺乏比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 三组维生素A、D、K水平比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

组别	n	维生素A(mg/L)	维生素D($\mu\text{g/L}$)	维生素K(ng/mL)	维生素A缺乏(n)	维生素D缺乏(n)
A组	58	0.27 \pm 0.06 ^{ab}	27.62 \pm 3.81 ^{ab}	0.68 \pm 0.15	42(72.41) ^a	14(24.14) ^a
B组	66	0.21 \pm 0.06 ^a	26.09 \pm 3.52 ^a	0.65 \pm 0.11	55(83.33) ^a	17(25.76) ^a
对照组	50	0.39 \pm 0.08	46.25 \pm 13.69	0.72 \pm 0.21	6(12.00)	4(8.00)
F/ χ^2 值		106.044	107.064	2.818	66.223	6.459
P值		0.000	0.000	0.063	0.000	0.040

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与B组相比,^b $P<0.05$ 。

表2 三组WBC、CRP水平比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	WBC阳性(n)	CRP阳性(n)
A组	58	12.74 \pm 3.15 ^{ab}	13.82 \pm 4.52 ^{ab}	35(60.34)	25(43.10)
B组	66	8.52 \pm 2.47	5.12 \pm 1.64	28(42.42)	24(36.36)
对照组	50	7.83 \pm 2.26	4.85 \pm 1.33		
F/ χ^2 值		56.601	180.324	3.967	0.587
P值		0.000	0.000	0.046	0.444

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与B组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 急性上呼吸道感染患儿血清维生素A、D、K水平与WBC、CRP水平的相关性

经相关性分析,急性上呼吸道感染患儿血清维生素A、D、K水平与WBC、CRP水平呈负相关(P 均 <0.05)。见表3。

表3 急性上呼吸道感染患儿血清维生素A、D、K水平与WBC、CRP水平的相关性

指标	WBC		CRP	
	r值	P值	r值	P值
维生素A	-0.563	<0.001	-0.652	<0.001
维生素D	-0.556	<0.001	0.539	<0.001
维生素K	-0.492	<0.003	-0.509	<0.002

2.4 维生素A、D及WBC、CRP水平预测细菌性上呼吸道感染的ROC分析

经ROC分析,维生素A ≥ 0.024 mg/L、维生素D ≥ 26.825 $\mu\text{g/L}$ 、WBC $\geq 10.216 \times 10^9/L$ 、CRP ≥ 9.736 mg/L是细菌性上呼吸道感染的最佳截断值($P<0.05$)。见表4、图1。

3 讨论

儿童的呼吸系统发育不完善,并且其机体抵抗力较弱,急性上呼吸道感染是儿科最常见的感染性疾病,该病病情进展迅速,可能导致心肌炎、脑膜炎、肺炎等多种严重并发症。早期判断急性上呼吸道感染的病原体对于指导临床治疗和

2.2 三组WBC、CRP水平比较

WBC、CRP水平比较, A组>B组>对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); A组WBC阳性率高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

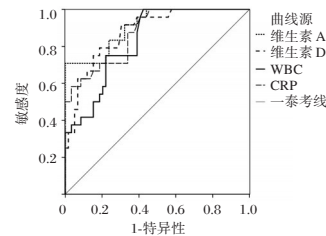


图1 ROC曲线图

预防具有重要价值,通过快速准确地识别病原体,可为患者提供针对性的抗病毒或抗菌治疗,减少不必要的抗生素使用^[11]。过去临床多参考WBC、CRP等炎症反应指标鉴别细菌性感染和病毒性感染,近些年部分研究发现维生素缺乏也是急性上呼吸道感染发生的影响因素。

本研究结果提示维生素A、D缺乏可能是急性上呼吸道感染发生的原因。维生素A和维生素D在维持免疫系统功能方面发挥着重要作用,它们与急性上呼吸道感染的发生和恢复有着密切的关系,维生素A对于保持呼吸道上皮细胞的完整性至关重要,有助于防止病原体的侵入^[12]。维生素D在调节免疫系统、增强机体防御能力方面发挥着关键作用,缺乏维生素D可能导致免疫细胞的功能受损,从而降低机体对病原体的防御能力,可能引起免疫系统的过度反应或炎症性疾病,还可能导致肠道屏障功能受损,增加病原体的侵入机会,从而影响整体免疫力^[12]。程双楠等^[13]通过观察115例急性上呼吸道感染患儿和95名健康儿童,探究血清维生素A、D、K与免疫功能的相关性,该研究发现,维生素A、D的缺乏可导致儿童免疫力下降,从而增加急性上呼吸道感染的风险,该结论与本研究结果互为印证。

本研究显示,与对照组相比, A组和B组WBC、CRP水平较高,提示患儿发生急性上呼吸道感染后, WBC、CRP的水平均有所升高, 本研究显示, CRP是一种急性时相蛋白, 健

表4 维生素A、D及WBC、CRP水平预测细菌性上呼吸道感染的ROC分析

指标	ACU	标准误	95% CI	最佳截断值	敏感度	特异性	P值
维生素A	0.905	0.029	0.837~0.872	0.024 mg/L	0.750	0.610	0.000
维生素D	0.874	0.033	0.799~0.949	26.825 $\mu\text{g/L}$	0.625	0.781	0.000
WBC	0.825	0.039	0.738~0.912	10.216 $\times 10^9/L$	0.792	0.814	0.000
CRP	0.867	0.035	0.788~0.946	9.736 mg/L	0.833	0.763	0.000

康人的血清中CRP的水平很低^[14]。若机体发生感染,巨噬细胞和其他免疫细胞会释放多种炎症介质,这些介质进入血液循环,到达肝脏,刺激肝细胞增加CRP的合成和分泌,导致血清CRP水平升高。此外A组WBC、CRP水平明显高于B组,WBC阳性、CRP阳性率均高于B组,提示细菌感染后,患儿WBC、CRP水平升高的患者较多且上升幅度较大,这与既往研究一致^[15]。本研究显示,急性上呼吸道感染患儿血清维生素A、D、K水平与WBC、CRP水平呈负相关,儿童缺乏维生素A、D易导致机体免疫力和抵抗力下降,更容易受到细菌、病毒等病原体侵袭,增加上呼吸道感染的风险,患儿发生急性上呼吸道感染后,WBC、CRP等常见的炎症标志物明显升高。此外本研究进行ROC分析,发现维生素A、D及WBC、CRP水平预测细菌性上呼吸道感染均有较好的价值,临床可将其作为预测细菌性上呼吸道感染的参考指标。

综上,急性上呼吸道感染患儿血清维生素A、D、K水平与WBC、CRP水平呈负相关,临床应注意保证儿童摄入必要的维生素A、D,降低上呼吸道感染的风险。

参考文献

- [1] Chirinos-Saire Y, Reyna-García R, Aguilar-Huayua E, et al. Respiratory viruses and clinical-epidemiological characteristics in episodes of acute respiratory infection [J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2021, 38(1):101-107.
- [2] 张莉,马琳,安会波,等. 2017-2018年河北省石家庄地区10155例急性呼吸道感染患儿病毒病原学研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(3):207-209.
- [3] Rosas-Salazar C, Tang ZZ, Shilts MH, et al. Upper respiratory tract bacterial-immune interactions during respiratory syncytial virus infection in infancy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3):966-976.
- [4] Mihara Y, Yoshino S, Nakatani K, et al. Bordetella pertussis is a common pathogen in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection during the winter season [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(3):497-502.
- [5] Ishimaru N, Kinami S, Shimokawa T, et al. Kikyo-to vs. Placebo on Sore Throat Associated with Acute Upper Respiratory Tract Infection: A Randomized Controlled Trial [J]. *Intern Med*, 2019, 58(17):2459-2465.
- [6] Marcone DN, Carballal G, Reyes N, et al. Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection [J]. *Rev Argent Microbiol*, 2021, 53(1):20-26.
- [7] Umeda M, Tominaga T, Kozuma K, et al. Preventive effects of tea and tea catechins against influenza and acute upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(8):4189-4202.
- [8] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,中华医学会呼吸病学会感染学组,中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会,呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 急性上呼吸道感染基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(5):422-426.
- [9] 唐红梅,孙晓艳,王芳,等. 3-6岁儿童血清维生素A、D、E水平分析[J]. *预防医学*, 2018, 30(11):1116-1119.
- [10] 钟堃,王治国,王薇,等. 全国临床常规生化检验项目参考区间调查研究分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(2):273-274+278.
- [11] Gačina A, Vrca Botica M, Botica I, et al. Antibiotic prescription rate for upper respiratory tract infections in general practice—a Croatian study [J]. *Med Glas (Zenica)*, 2020, 17(1):79-85.
- [12] Jolliffe DA, Camargo CA JR, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(5):276-292.
- [13] 程双楠,徐浩,隋登宇. VitA、VitD和VitK1与儿童上呼吸道感染及免疫功能相关性研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(1):130-134.
- [14] Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis [J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23(2):1-44.
- [15] Alejandro C, Guitart C, Balaguer M, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(3):833-842.

(上接第1529页)

- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [8] Shang X, Xiao S, Dong N, et al. Assessing right ventricular function in pulmonary hypertension patients and the correlation with the New York Heart Association (NYHA) classification [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52):90421-90429.
- [9] 郭倩,王晓,郭岗丰,等. CMR高危特征对LVEF轻度降低或保留的STEMI患者心室重构的预测价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(9):864-872.
- [10] Rupérez C, Ferrer-Curriu G, Cervera-Barea A, et al. Meteorin-like/Meteorin-β protects heart against cardiac dysfunction [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(5):e20201206.
- [11] 杨丽霞,董丽,郭海霞. 冠心病患者血清Annexin II、FIB、TM变化对冠脉病变程度及预后的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(3):418-421, 447.
- [12] 周明敏,方子美. 冠心病合并慢性心力衰竭病人血清鸢尾素、微小RNA-133与心功能指标的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(17):2833-2835.
- [13] Kimura T, Tajiri K, Sato A, et al. Tenascin-C accelerates adverse ventricular remodelling after myocardial infarction by modulating macrophage polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(3):614-624.
- [14] Santer D, Nagel F, Gonçalves IF, et al. Tenascin-C aggravates ventricular dilatation and angiotensin-converting enzyme activity after myocardial infarction in mice [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5):2113-2122.

一例APOE E1/E4罕见变异基因型与小脑型多系统萎缩相关性的遗传学分析

陈柯霖¹ 徐茂萍² 姜文灿¹ 刘紫薇¹ 周金¹ 王玉飞¹ 张国军^{1*}

[摘要] 目的 探讨1例携带APOE E1/E4基因的小脑型多系统萎缩患者的遗传学特征。方法 分析1例于首都医科大学附属北京天坛医院确诊为小脑型多系统萎缩患者的临床资料及APOE基因检测结果,并对相关文献进行讨论学习。结果 经APOE基因qPCR检测,结果显示为E4纯合突变及E2杂合突变,一代测序验证为E2 CT、E4 CC基因型。经NCBI数据库比对,没有完全能比对得上的序列结果,经分析确认该基因型为罕见的E1/E4变异型。结论 本研究发现1例小脑型多系统萎缩患者携带APOE基因罕见的E1/E4基因型,E4纯合突变可能通过加剧氧化应激、神经炎症促进神经退行性病变,E1等位基因的共存提示其在脂质代谢异常中的潜在协同作用。

[关键词] APOE基因;小脑型多系统萎缩;表型

Genetic study of a patient with cerebellar multisystem atrophy carrying APOE E1/E4 genes

CHEN Kelin¹, XU Maoping², JIANG Wencan¹, LIU Ziwei¹, ZHOU Jin¹, WANG Yufei¹, ZHANG Guojun^{1*}

(1. Laboratory Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing, China, 100070; 2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing, China, 100070)

[ABSTRACT] **Objective** To Explore the genetic characteristics of a patient with cerebellar multisystem atrophy carrying APOE E1/E4 genes. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data, and APOE gene testing results of a patient diagnosed with MSA-C at Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, and discussed relevant literature. **Results** APOE gene testing revealed E4 homozygous and E2 heterozygous mutations through qPCR results. First-generation sequencing confirmed the E2 CT and E4 CC genotypes. Comparison with the NCBI database showed no identical sequence results. Further analysis confirmed the genotype as a rare E1/E4 variant. **Conclusion** This study found that one patient with cerebellar multisystem atrophy carried the rare E1/E4 genotype of the APOE gene. The E4 homozygous mutation may promote neurodegeneration by exacerbating oxidative stress and neuroinflammation. The coexistence of the E1 allele suggests its potential synergistic effect on lipid metabolism abnormalities.

[KEY WORDS] APOE gene; Cerebellar Multiple System Atrophy; Genotype

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一组成年期发病、散发性的神经系统变性疾病,多见于50~60岁,男性发病率稍高。此病缓慢起病,逐渐进展,随着病情发展,患者的自主神经功能障碍加重,表现为尿频、尿急、体位性低血压等;帕金森综合征等运动障碍所致的震颤、肌强直及小脑性共济失调引发的平衡失调,严重影响患者日常生活,降低其生活质量^[1-2]。目前MSA主要分为两种临床亚型,其中以帕

金森综合征为突出表现的临床亚型称为MSA-P型;以小脑性共济失调为突出表现者称为MSA-C型^[3-4]。载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因位于19号染色体,由三个等位基因ε2、ε3、ε4编码三种主要异构体E2、E3、E4,产生六种基因型,E1等位基因由罕见突变形成,其编码蛋白在脂质代谢与神经退行性病变中的作用尚不明确。本病例报道了首都医科大学附属北京天坛医院确诊的1例MSA-C型患者

作者单位:1.首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/国家药品监督管理局体外诊断试剂质量控制重点实验室,北京100070

2.首都医科大学临床检验诊断学系,北京100070

*通信作者:张国军, E-mail: tiantanzgj@163.com

APOE 基因检测罕见类型: *E1/E4*, 旨在为探索 MSA 遗传机制提供新依据。

1 材料与方法

1.1 患者资料

患者女, 58岁, 因“发现体位性低血压3年, 行走不稳、言语不利1年”就诊。患者自觉行走不稳, 左右摇摆, 下蹲时腿部颤抖, 转身不稳, 伴双手端水不稳, 伴漏尿, 白天及受凉时明显。

1.2 诊疗经过

1.2.1 体格检查

卧位血压右侧 164/108 mmHg, 心率 72 次/分, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心律齐, 未及明显杂音。腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及。神经系统查体: 神清, 构音障碍, 高级皮层功能粗测正常。双侧瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 双侧瞳孔直接及间接对光反射灵敏, 眼球各向运动充分, 双眼侧视可见水平粗大眼震。双侧面部针刺觉对称, 双侧咀嚼对称有力。双侧额纹、鼻唇沟对称, 闭目及示齿有力。右侧听力减退。双侧软腭上抬有力, 双侧咽反射存在。双侧转颈、耸肩有力, 伸舌居中, 未见舌肌纤颤。四肢肌容积正常, 四肢肌力 V 级, 肌张力正常。双侧指鼻、跟膝胫试验欠稳准, 闭目难立征睁闭眼阳性。一字征不能。双侧针刺觉及音叉振动觉对称。双上肢腱反射正常, 双下肢腱反射减弱。双侧巴氏征双划阳性。颈软, 脑膜刺激征阴性。

1.2.2 认知功能评估

采用简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分^[5]: MMSE 量表共 30 项题目, 涵盖时间定向力、地点定向力等 7 个方面, 每项答对得 1 分, 答错或不知道评 0 分, 总分 0~30 分。初中及以上文化者 ≥ 24 分为正常, 21~26 分为轻度认知障碍, 10~20 分为中度, 0~9 分为重度, 该例患者为 22 分; 蒙特利尔认知测评 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 量表评分: MoCA 量表总分 30 分, 涉及视空间与执行功能、记忆等 8 个认知领域。受教育年限 ≤ 12 年者, 测试结果加 1 分, 校正后 ≥ 26 分为正常, < 26 分提示可能存在认知障碍, 该例患者经评估为 19 分。

1.2.3 实验室检查

糖化血红蛋白水平偏高 7.0 (正常参考值范围: 4.1~6.5)%; 载脂蛋白 E 水平偏高 8.0 (正常参考值范围: 2.7~4.9) mg/dL; 甘油三酯水平偏高 3.07 (正常参考值范围: 0.5~1.7) mmol/L; 肿瘤坏死因子 α 偏高 16.4 (正常参考值范围: 0.0~3.1) pg/mL, 余正常。MRI 头部成像: 脑干、小脑萎缩, 符合 MSA; 双侧桥臂异常信号幕上脑白质少许异常信号; 鼻窦粘膜稍厚。

1.2.4 *APOE* 基因检测方法

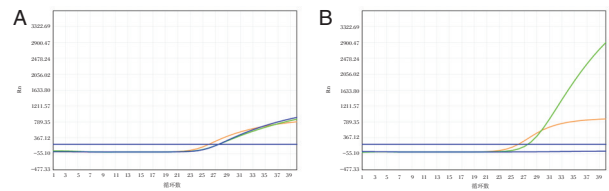
于清晨空腹使用紫帽 EDTA 抗凝采血管采集外周静脉血 2 mL, 采用罗氏血液基因组 DNA 提取试剂提取基因组 DNA, 经 NanoDrop 2000 检测, OD260/280 比值在 1.8~2.0 之间。使用宏石 SLAN96S 荧光定量 PCR 仪进行扩增反应, 通过 Ct 值和荧光曲线判读基因型。一代测序验证: PCR 体系 50 μ L 含 PrimeSTAR Max 酶 (TaKaRa R045A) 25 μ L、引物

(*APOE*-F: 5'-GATGACCTGCAGAAGGCCTGG-3'; *APOE*-R: 5'-CATGGAGGACGTGCCCGC-3', 上海生工合成) 各 2 μ L、模板 5 μ L 及 ddH₂O 16 μ L。反应条件: 98 $^{\circ}$ C 预变性 10 s, 35 个循环 (98 $^{\circ}$ C 10 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s), 终延伸 72 $^{\circ}$ C 5 min。产物纯化后用 BigDye Terminator v3.1 试剂盒测序, 经 3730x1 分析仪检测, Chromas 软件分析结果并与 NCBI 参考序列比对。

2 结果

2.1 患者 *APOE* 基因 qPCR 结果

该患者存在轻度认知障碍, 行 *APOE* 基因检测结果显示, *ApoE2* 基因 FAM 通道采集 526C 信号, Ct 值为 27.35, VIC 通道采集 526T 信号, Ct 值为 27.40, 结果为 CT。见图 1A。*ApoE4* 基因 FAM 通道采集 388T 信号, 无 Ct 值, VIC 通道采集 388C 信号, Ct 值为 27.08, 结果为 CC。见图 1B。根据结果显示, *APOE* 基因为 *E2* 杂合突变 *E2/E3*、*E4* 纯合突变 *E4/E4*, 无法判读其最终的代谢类型。通过多次抽取患者全血样本, 分别进行 qPCR 和一代测序多次确认患者基因型, qPCR 结果仍然显示该患者 *ApoE* 基因型为 FAM/VIC、VIC, 即 *E2* 杂合突变, *E4* 纯合突变。



注: A. *APOE2* 检测结果, 橘色线为 ROX 通道, 采集内参 IC 信号, 绿色线为 FAM 通道, 采集 *ApoE2* 526C 信号, 蓝色线为 VIC 通道, 采集 *ApoE2* 526T 信号; B. *APOE4* 检测结果, 橘色线为 ROX 通道, 采集内参 IC 信号, 绿色线为 FAM 通道, 采集 *ApoE4* 388T 信号, 蓝色线为 VIC 通道, 采集 *ApoE4* 388C 信号。

图 1 患者 *APOE* 基因 qPCR 结果

2.2 患者 *APOE* 基因一代测序结果

一代测序结果显示该患者 *ApoE* 基因型, *E2* CT *E4* CC。见图 2。



图 2 患者 *APOE* 基因一代测序结果

2.3 患者突变基因序列数据库比对结果

将患者的突变基因序列在 NCBI 数据库中进行比对, 未发现与患者突变基因序列完全匹配的结果。见图 3。结合患者罕见等位基因情况, 该患者 *ApoE* 基因型为罕见变异 *E1/E4*。

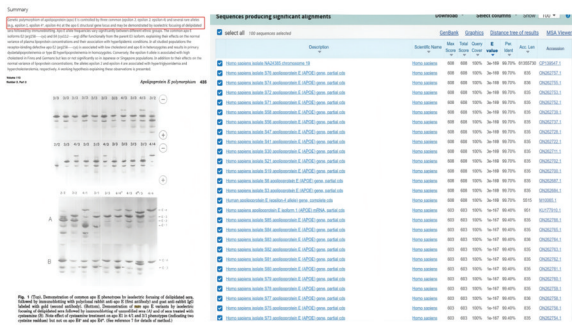


图3 患者突变基因序列数据库比对结果

3 讨论

MSA作为一种神经系统退行性疾病,严重影响患者的生活质量与生命健康,其中MSA-C是其重要的临床亚型。目前,MSA的病因及发病机制尚未完全明确,给临床诊断及治疗带来极大挑战。探究MSA的发病机制,尤其是遗传因素在其中的作用,对提高疾病的诊疗水平至关重要^[6]。本研究收治患者为MSA-C,其临床表现和影像学特征均符合该亚型的诊断标准。然而,本病例的特殊之处在于其ApoE基因检测结果显示罕见的E1/E4基因型,此发现为理解ApoE基因在神经系统疾病中的作用提供了新的视角。

本病例中,采用实时荧光PCR技术和一代测序技术对ApoE基因型进行了多次检测和确认。两种方法均显示患者存在E2杂合突变和E4纯合突变,结果一致。这表明,尽管E1等位基因极为罕见,但通过多种检测技术的结合,可以提高检测的准确性和可靠性。实时荧光PCR技术能够快速、灵敏地检测特定基因序列,一代测序技术则可直接测定DNA序列,二者相互印证,降低了单一技术可能产生的误差,确保了数据的可信度。同时也为今后类似罕见基因变异的检测提供了有效的技术组合参考,尤其在面对稀有表型时,多技术联合检测能极大提高检测的准确性^[7]。从遗传学角度分析,E2杂合突变和E4纯合突变的组合较为特殊,已知E2携带具有降脂作用,E4可增加慢性炎症反应及机体氧化应激。该患者两种突变同时存在,可能相互影响,共同参与疾病的发生发展过程。E4带来的氧化应激与炎症反应,可能削弱E2的保护作用,进一步加重神经系统的损伤,从而促使MSA的病情进展^[8]。该发现也为研究ApoE基因不同异构体之间的相互作用提供了新的案例,有助于更深入地理解ApoE基因在神经系统疾病中的复杂机制,为后续针对此类疾病的遗传学研究与临床干预提供了重要线索。此外,将患者的基因序列与NCBI数据库进行比对,未发现完全匹配的序列,进一步证实了该基因型的罕见性。

ApoE基因位于19号染色体,编码的ApoE在脂质代谢和神经系统功能中发挥重要作用^[9]。ApoE基因的多态性主要由ε2、ε3和ε4三个等位基因决定,分别编码E2、E3和E4三种异构体^[10]。其中,E4等位基因与多种神经系统疾病的风险增加相关,例如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和脑血管疾病^[11]。E2等位基因被认为具有一定的保护作用

用。尽管ApoE基因与AD等神经退行性疾病的关联已被广泛研究,但在多系统萎缩中的作用尚未明确。本病例中,患者携带的E1/E4基因型可能与小脑萎缩和轻度认知障碍的发生有关。E4等位基因已被证实会增加慢性炎症反应和氧化应激,这可能是导致神经系统损伤的重要机制。在神经系统中,慢性炎症会持续刺激神经组织,激活免疫细胞,释放多种炎症因子,干扰神经元之间的正常信号传递,破坏神经细胞的微环境,进而损伤神经细胞。氧化应激则会导致细胞内产生过多的活性氧物质,如超氧阴离子、过氧化氢等,上述物质具有很强的氧化性,能够攻击神经细胞的细胞膜、蛋白质和DNA,造成细胞结构和功能的损害。长期的慢性炎症和氧化应激共同作用,可能是导致神经系统损伤,引发小脑萎缩和认知障碍的重要机制。E1等位基因在人群中极为罕见,其功能尚未完全明确。APOE基因作为载脂蛋白家族成员,其多态性与神经系统疾病关联研究已聚焦于ε2、ε3、ε4三个常见等位基因。其中,ε3为野生型等位基因,编码的E3异构体在人群中分布最广;ε4因第112位半胱氨酸被精氨酸替代,其编码的E4蛋白易引发淀粉样蛋白沉积,被证实是阿尔茨海默病的重要风险因子;ε2则因第158位氨基酸变异,在脂质代谢中表现出更强的清除效率,对神经退行性病变具有潜在保护效应。本研究中鉴定的E1等位基因,源于APOE基因启动子区或编码区的罕见突变,其蛋白产物的受体结合域结构可能发生改变,导致与低密度脂蛋白受体的亲和力异常。患者检出的E1/E4基因型中,E1的存在可能通过修饰E4介导的炎症信号通路或脂质转运途径,协同促进小脑浦肯野细胞退变。这种罕见等位基因组合在NCBI数据库中缺乏匹配序列,提示其可能作为新型遗传标记,为解析多系统萎缩的遗传异质性提供了新的方向。在该患者中,E1与E4同时存在,E1会影响E4相关的病理过程,考虑E1增强了E4所引发的慢性炎症反应与氧化应激,使神经系统损伤进一步加剧;或E1和E4之间存在某种未知的相互作用,共同改变了神经细胞的代谢、信号通路或基因表达,最终导致小脑萎缩与轻度认知障碍的发生。此外,ApoE4在神经元和胶质细胞中的表达可能影响神经元的存活和功能^[12]。因此,E1等位基因的存在可能进一步加剧了这种病理过程,但其具体机制仍需进一步研究。

综上所述,该例患者存在E2杂合突变和E4纯合突变,经文献研究确定其为罕见的E1/E4基因型,提示该基因型可能与小脑型多系统萎缩发病相关。罕见等位基因E1的发现,为理解ApoE基因在神经系统疾病中的作用开辟了新视角。

参考文献

[1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2013:229-232.
 [2] Garre G, Dietemann JL, Gebus O, et al. Brain MRI of multiple system atrophy of cerebellar type: a prospective study with implications for diagnosis criteria[J]. J Neurol, 2020, 267(5): 1269-1277.

(下转第1540页)

CHF患者外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD与心脏储备功能、心室重构的关系

周波^{1*} 余凯²

[摘要] **目的** 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者外周血肌红蛋白(MYO)、醛固酮(ALD)、视黄醇结合蛋白(RBP)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBD)与心脏储备功能、心室重构的关系。**方法** 选取2021年11月至2024年11月武汉市东西湖区人民医院收治的CHF患者154例为CHF组,同期体检的健康者52例为对照组,比较两组外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平,基线资料,心脏储备功能指标,心室重构指标,Spearman分析CHF患者外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平与心脏储备功能指标、心室重构指标的相关性。**结果** CHF组外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHF组左室收缩末期容积(LVESV)高于对照组,每搏指数(SVI)、左室射血分数(LVEF)低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CHF组左心室后壁收缩末期厚度(PWS)、左心室重量(LVM)高于对照组,左心室重构指数(LVRI)低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,MYO、ALD、RBP、 α -HBD与LVESV、PWS、LVM、白细胞(WBC)、肌钙蛋白T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)呈正相关,与SVI、LVEF、LVRI呈负相关($P<0.05$)。**结论** MYO、ALD、RBP、 α -HBD可以作为CHF患者的评估指标,患者外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平越高,心脏储备功能越低,心室重构越严重。

[关键词] 慢性心力衰竭;肌红蛋白;醛固酮;视黄醇结合蛋白; α -羟丁酸脱氢酶

Relationship of MYO, ALD, RBP, α -HBD in peripheral blood with cardiac reserve function and ventricular remodeling in patients with CHF

ZHOU Bo^{1*}, YU Kai²

(1. Department of General Medicine/Geriatrics, 2. Department of Ultrasound Imaging, the People's Hospital of Dongxihu District, Wuhan, Hubei, China, 430040)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between myoglobin (MYO), aldosterone (ALD), retinol-binding protein (RBP), α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBD), cardiac reserve function and ventricular remodeling in peripheral blood of patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 154 patients with CHF admitted to Dongxi Lake District People's Hospital in Wuhan from November 2021 to November 2024 were selected as the CHF group, and 52 healthy subjects who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. The levels of peripheral blood MYO, ALD, RBP, and α -HBD, along with baseline data, cardiac reserve function indexes, and ventricular remodeling indexes of the two groups were compared. Spearman analysis was conducted to determine the correlation between peripheral blood MYO, ALD, RBP, α -HBD levels, cardiac reserve function indexes, and ventricular remodeling indexes. **Results** The levels of MYO, ALD, RBP and α -HBD in the CHF group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The left ventricular end-systolic volume (LVESV) in the CHF group was higher than that in the control group, while the stroke volume index (SVI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the CHF group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The left ventricular posterior systolic end thickness (PWS) and left ventricular mass (LVM) in the CHF group were higher than those in the control group, and the left ventricular remodeling index (LVRI) in the CHF group was lower than that in the control group, and the difference was

基金项目:武汉市医学科研项目(WX20D48)

作者单位:1.武汉市东西湖区人民医院综合医疗科/老年病科,湖北,武汉430040

2.武汉市东西湖区人民医院超声影像科,湖北,武汉430040

*通信作者:周波, E-mail: 13407198449@163.com

statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that MYO, ALD, RBP, and α -HBD were positively correlated with LVESV, PWS, LVM, white blood cell count (WBC), troponin T (cTnT), and creatine kinase isoenzyme (CK-MB), and negatively correlated with SVI, LVEF, and LVRI ($P < 0.05$).

Conclusion MYO, ALD, RBP, and α -HBD can be used as evaluation indicators in CHF patients. The higher the levels of MYO, ALD, RBP, and α -HBD in the peripheral blood of patients, the lower the cardiac reserve function and the more severe the ventricular remodeling.

[KEY WORDS] Chronic heart failure; Myoglobin; Aldosterone; Retinol-binding protein; Alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase

心力衰竭是由于心肌梗死、血流动力学负荷过重等各种原因造成的心肌损害,主要表现为心脏结构和功能异常,导致心室充盈能力下降或射血功能障碍,进而引发外周水肿、体力下降、呼吸困难等症状^[1]。慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是一种长期持续的心力衰竭状态,其病情可以保持稳定、也可能出现恶化或失代偿的情况^[2]。心室重构,特别是左心室结构的改变,是心力衰竭发生发展的关键机制之一,与心源性死亡率密切相关^[3]。因此,早期识别和评估心室重构对于CHF的治疗和预后具有重要意义。肌红蛋白(Myoglobin, MYO)是一种小分子色素蛋白,当心肌损伤时,即从心肌细胞释放进入血液循环,导致外周血MYO水平升高^[4]。醛固酮(Aldosterone, ALD)是常见的盐皮质激素,主要参与调节钠、钾代谢和细胞外液容量,其水平变化可以客观反映机体存在心力衰竭、心肌肥厚等病理情况^[5]。视黄醇结合蛋白(Retinol-binding protein, RBP)是重要的脂肪细胞因子,能够反映肾小管的功能损害,且与代谢性疾病、心血管疾病的发生发展存在密切关系^[6]。 α -羟丁酸脱氢酶(α -Hydroxybutyric dehydrogenase, α -HBD)是心肌损伤的重要标志物之一,对于评估心力衰竭的病情发展尤为重要^[7]。本研究旨在探讨CHF患者外周血中MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平与心脏储备功能及心室重构之间的关系,以期对CHF的早期诊断、治疗和预后评估提供新的视角和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年11月至2024年11月武汉市东西湖区人民医院收治的CHF患者154例为CHF组,同期体检的健康者52例为对照组。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[8]中CHF的诊断标准;②年龄45~80岁,临床资料完整;③认知功能、语言沟通能力正常;④患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并急性心肌梗死、先天性心脏病等其他心脏疾病;②合并肾衰竭、肝衰竭等严重器官疾病;③合并严重内分泌系统疾病、免疫系统疾病;④合并严重凝血功能障碍、恶性肿瘤。本研究经武汉市东西湖区人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

查阅本院电子病历系统收集CHF患者性别、年龄、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、体质量指数(Body mass index,

BMI)、血压、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、肌钙蛋白T(Cardiac troponin T, cTnT)、白细胞(White blood cell, WBC)、肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzymes, CK-MB)等基线资料。

1.2.2 实验室指标检测

入院后24 h内采集CHF患者4 mL空腹静脉血,以3 000 r/min的转速离心10 min,离心半径为10 cm,分离血清,保存于-80℃冰箱中待检,24 h内通过酶联免疫吸附法完成外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平的检测。试剂盒购自美国贝克曼有限公司,所有操作均严格参考试剂盒说明书进行。

入院后24 h内采用美国飞利浦公司的超声诊断仪(机器型号:EPIQ 7C,探头型号:S5-1)检测CHF患者左室收缩末期容积(Left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室后壁收缩末期厚度(Left ventricular posterior wall end-systolic thickness, PWS)、左心室重构指数(Left ventricular remodeling index, LVRI)、左心室重量(Left ventricular mass, LVM),通过深圳市麦德安医疗设备有限公司无创心功能检测仪(型号BioZ-2011-101)检测CHF患者每搏指数(Stroke volume index, SVI)。

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。相关性分析采用Spearman相关性系数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平比较

CHF组外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组基线资料比较

两组性别、年龄、TC、BMI、血压、HDL-C、糖尿病、LDL-C、TG比较差异无统计学意义($P > 0.05$),CHF组cTnT、WBC、CK-MB高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组心脏储备功能指标比较

CHF组LVESV高于对照组,SVI、LVEF低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MYO(NG/ML)	ALD(NG/L)	RBP(MG/L)	α -HBD(U/L)
CHF组	154	168.77±16.59	33.42±2.63	77.62±12.41	201.72±17.56
对照组	52	76.50±9.38	19.34±1.51	51.94±8.37	124.45±10.13
t值		38.065	36.585	13.882	30.057
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组基线资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	CHF组 (n=154)	对照组 (n=52)	统计值	P值
性别	男 89(57.79) 女 65(42.21)	28(53.85) 24(46.15)	0.247	0.619
年龄(岁)	65.47±4.85	64.52±4.79	1.225	0.222
BMI(kg/m ²)	24.26±2.35	23.85±2.24	1.100	0.272
血压	有 81(52.60) 无 73(47.40)	29(55.77) 23(44.23)	0.157	0.692
糖尿病	有 48(31.17) 无 106(68.83)	15(28.85) 37(71.15)	0.099	0.753
TC(mmo/L/L)	2.93±0.70	3.04±0.61	1.011	0.313
HDL-C(mmo/L/L)	1.27±0.63	1.38±0.66	1.076	0.283
LDL-C(mmo/L/L)	3.11±1.43	2.92±1.40	0.833	0.406
TG(mmo/L/L)	1.59±0.74	1.48±0.65	0.955	0.341
WBC($\times 10^9/L$)	7.86±2.45	6.09±2.36	4.546	<0.001
cTnT(ng/mL)	0.32±0.10	0.08±0.03	17.025	<0.001
CK-MB(ng/mL)	3.17±1.34	0.93±0.42	11.843	<0.001

表5 外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平与心脏储备功能指标、心室重构指标的相关性分析

项目	MYO		ALD		RBP		α -HBD	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
LVESV	0.608	<0.001	0.565	<0.001	0.426	<0.001	0.532	<0.001
SVI	-0.652	<0.001	-0.804	<0.001	-0.548	<0.001	-0.747	<0.001
LVEF	-0.798	<0.001	-0.801	<0.001	-0.602	<0.001	-0.784	<0.001
PWS	0.782	<0.001	0.778	<0.001	0.515	<0.001	0.738	<0.001
LVRI	-0.529	<0.001	-0.510	<0.001	-0.457	<0.001	-0.529	<0.001
LVM	0.743	<0.001	0.769	<0.001	0.564	<0.001	0.758	<0.001
WBC	0.257	<0.001	0.301	<0.001	0.297	<0.001	0.272	<0.001
cTnT	0.686	<0.001	0.713	<0.001	0.575	<0.001	0.723	<0.001
CK-MB	0.593	<0.001	0.600	<0.001	0.505	<0.001	0.586	<0.001

3 讨论

CHF是心血管疾病终末阶段的临床综合征,好发于老年人,具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点,严重威胁患者的身体健康,已成为全球公共卫生的重大挑战之一^[9]。流行病学调查显示,为了准确判断CHF患者的病情,以便对患者进行治疗并改善预后,寻找有效、准确的评估指标显得尤为重要。

MYO是一种常见的氧结合血红素蛋白,具有运输和储存氧气的功能,正常情况下血液中MYO含量极少^[10]。本研究结果显示,CHF组外周血MYO水平高于对照组。心肌损伤时,心肌细胞膜遭到破坏,MYO会从细胞内释放至血液,引起血中MYO水平上升,MYO水平越高表示心肌损伤越严重,心室重构越明显^[11]。ALD属于肾上腺皮质激素,其水平升高不仅会增加心室负荷,还会加重水钠潴留,促使心肌纤维化,加重心功能不全,减弱心脏收缩和舒张功能,降低血

表3 两组心脏储备功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVESV(mL)	SVI(mL/m ²)	LVEF(%)
CHF组	154	67.38±11.23	34.29±3.31	39.28±5.41
对照组	52	48.59±7.62	47.51±4.27	65.34±9.76
t值		11.216	23.061	24.018
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组心室重构指标比较

CHF组PWS、LVM高于对照组,LVRI低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组心室重构指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PWS(mm)	LVRI(g/mL)	LVM(g)
CHF组	154	13.54±1.38	0.87±0.24	248.62±27.19
对照组	52	9.35±0.91	1.23±0.26	167.33±15.47
t值		20.429	9.156	20.449
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 外周血MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平与心脏储备功能指标、心室重构指标的相关性分析

Spearman相关性分析显示,MYO、ALD、RBP、 α -HBD与LVESV、PWS、LVM、WBC、cTnT、CK-MB呈正相关,与SVI、LVEF、LVRI呈负相关($P<0.05$)。见表5。

管顺应性^[12]。本研究结果显示,CHF组外周血ALD水平高于对照组。肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活是推动心室重构的关键因素,会促进血管紧张素II大量分泌,引发血管收缩,刺激ALD大量生成,从而诱发心室重构,损伤血管,加重CHF病情。RBP是一种维生素转运蛋白,通过与转甲状腺素运载蛋白形成复合物,转运至细胞内,调节机体炎症反应,参与心血管疾病的发生和发展^[13]。本研究结果显示,CHF组外周血RBP水平高于对照组。RBP通过介导糖脂代谢,可以增加胰岛素抵抗、肥胖等心血管疾病的危险因素,导致水、电解质失衡,平滑肌增生,血管内皮细胞损伤,刺激血管慢性炎症发生,是CHF病理性改变的重要环节之一^[14]。 α -HBD是心肌代谢的关键酶,能够催化 α -羟丁酸转化为 α -酮丁酸,为心肌细胞提供能量,维持心脏的正常收缩与舒张功能^[15]。本研究结果显示,CHF组外周血 α -HBD水平高于对照组,分析原因当心肌发生缺血、缺氧及肥大等病理性变化时,心肌细胞体积增大,细胞膜通透性增加,使得存

在于心肌细胞内的 α -HBD释放进入血液,进而升高外周血 α -HBD水平,降低心脏储备功能。本研究相关性分析显示,MYO、ALD、RBP、 α -HBD与LVESV、PWS、LVM、WBC、cTnT、CK-MB呈正相关,与SVI、LVEF、LVRI呈负相关。LVESV、SVI、LVEF水平变化能够反映左心室收缩功能受损,心室内残留血液量增多,泵入全身循环的血液量减少。PWS、LVM、LVRI水平改变可以提示左心室压力负荷增加,心肌细胞肥厚,心室结构改变。WBC、cTnT、CK-MB能够反映机体炎症反应和心肌细胞损伤程度。MYO、ALD、RBP、 α -HBD水平升高能够反映左心室收缩力下降,心脏泵血功能减弱,心脏储备功能降低。因此,通过分析MYO、ALD、RBP、 α -HBD与这些指标的相关性,有利于评估CHF的病理生理过程、心脏储备功能和心室重构程度。

综上所述,MYO、ALD、RBP、 α -HBD可以作为CHF的参考指标,其水平升高能够反映心脏储备功能的下降及心室重构的严重程度,为治疗方案的调整提供依据。

参考文献

- [1] 储洁. 血清B型利钠肽、C-反应蛋白和降钙素原检测对心力衰竭患者并发肺部感染的诊断价值[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 221-224.
- [2] 曹春晖, 王蓉, 高登峰, 等. 慢性心力衰竭患者外周血miR-148a表达水平与炎症因子、心功能和心室重构的关系[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(20): 3969-3973.
- [3] Pezel T, Viallon M, Croisille P, et al. Imaging Interstitial Fibrosis, Left Ventricular Remodeling, and Function in Stage A and B Heart Failure[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(5): 1038-1052.
- [4] Sun JH, Liu XK, Xing XW, et al. Value of Cardiac Troponin, Myoglobin Combined with Heart-type Fatty Acid-binding Protein Detection in Diagnosis of Early Acute Myocardial Infarction[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(6): 1690-1694.
- [5] Otsuka H, Abe M, Kobayashi H. The Effect of Aldosterone on Cardiorenal and Metabolic Systems [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5370.
- [6] 辛国勇, 郑高梅, 唐伟. Cys-C、RBP联合UA对老年急性心肌梗死患者PCI术后心力衰竭的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(5): 73-77.
- [7] Ye J, Zheng L, Chen Z, et al. Serum α -hydroxybutyrate dehydrogenase as a biomarker for predicting survival outcomes in patients with UTUC after radical nephroureterectomy [J]. BMC Urol, 2024, 24(1): 62.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] 戎幸, 沈轶, 林欣, 等. 慢性心力衰竭住院患者康复运动知行现状调查[J]. 华南预防医学, 2023, 49(12): 1530-1533.
- [10] Mannino MH, Patel RS, Eccardt AM, et al. Reversible Oxidative Modifications in Myoglobin and Functional Implications [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(6): 549.
- [11] 何海刚, 李勇, 施盛锋, 等. 血清hs-cTn、MYO、NT-proBNP与AMI后心力衰竭患者心室重塑的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(6): 960-962.
- [12] 盛晟, 程晓昱, 程丹. 二参真武汤联合美托洛尔治疗左心室射血分数保留型心力衰竭患者的疗效及其心功能和神经内分泌因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(7): 1452-1457.
- [13] Schiborn C, Weber D, Grune T, et al. Retinol and Retinol Binding Protein 4 Levels and Cardiometabolic Disease Risk [J]. Circ Res, 2022, 131(7): 637-649.
- [14] 石桂芳, 李彦芳, 孙秀全, 等. 血清RBP4、NT-proBNP检测联合MNA评分与慢性心力衰竭患者病情严重程度及近期预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 589-593.
- [15] 朱吉燕. 心力衰竭病人外周血 α -HBD、MYO、LDH、NT-proBNP水平与心室重塑、心脏储备功能的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(21): 3997-4000.

(上接第1536页)

- [3] 顾卫红. 多系统萎缩的诊断与治疗, 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(3): 257-260.
- [4] 黄晶晶, 陈志刚, 张新宁, 等. 伴有脑白质高信号的多系统萎缩患者临床特征分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(6): 484-488.
- [5] 尚丽, 董立玲, 王添艺, 等. 载脂蛋白E4对阿尔茨海默病及相关痴呆的影响[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 649-654.
- [6] Niu RB, Dong XX, Guo LP, et al. Study on the relationship between SLCO1B1 and ApoE gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease in the Mongolian population [J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43(8): 788-92.
- [7] CAI C, WEN Z, LI L. The relationship between APOE gene polymorphism and the efficacy of statins controlling hyperlipidemia [J]. Am J Trasl Res, 2021, 13(6): 6772-6777.
- [8] Niu Z, Zhang P, Li D, et al. Association of Apolipoprotein E Polymorphisms with White Matter Lesions and Brain Atrophy [J]. Psychiatry Investig, 2020, 17(2): 96-105.
- [9] Li T, Pappas C, Le ST, et al. APOE, TOMM40, and sex interactions on neural network connectivity [J]. Neurobiol Aging, 2022, 12(109): 158-165.
- [10] 李静, 袁圆, 马丽娟, 等. SLCO1B1和APOE基因多态性对不同种类中等强度剂量他汀降脂疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2626-2630.
- [11] Semaev S, Shakhshneider E, Shcherbakova L, et al. Associations of APOE gene variants rs429358 and rs7412 with parameters of the blood lipid profile and the risk of myocardial infarction and death in a white population of Western Siberia [J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(4): 1713-1724.
- [12] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会, 浙江省免疫学会临床免疫诊断专业委员会, 浙江省药理学会治疗药物监测研究专业委员会. SLCO1B1和ApoE基因多态性检测与他汀类药物临床应用专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(7): 672-680.

卡瑞利珠单抗联合化疗对 NSCLC 的疗效及血清 KLF4、ANXA1 的影响

陈冬^{1*} 陈玮² 李清智³

[摘要] 目的 研究卡瑞利珠单抗联合化疗对非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及血清 Krüppel 样因子 4 (KLF4)、膜联蛋白 A1 (ANXA1) 的影响。方法 选择 2024 年 1 月到 2024 年 12 月期间霍邱县第一人民医院收治的 80 例 III~IV 期 NSCLC 患者,分为对照组(单纯化疗, $n=40$)和观察组(卡瑞利珠单抗联合化疗, $n=40$)。治疗 4 个周期后,比较两组实体瘤疗效、血清肿瘤标志物、外周血免疫功能指标(NK、CD3+、CD4+、CD8+)、血清 KLF4 和 ANXA1、毒副反应的差异。结果 观察组的客观缓解率为 50%,高于对照组的 27.5%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 ORR 分别为 50.0% 和 27.5%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的血清肿瘤标志物水平低于对照组,外周血 NK 细胞、CD3+ 细胞、CD4+ 细胞的百分比高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组间外周血 CD8+ 细胞百分比比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的血清 KLF4、ANXA1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 卡瑞利珠单抗联合化疗对 NSCLC 的客观缓解率及增加 KLF4、ANXA1 水平的效果均优于单纯化疗。

[关键词] 非小细胞肺癌; 程序性死亡分子-1; 卡瑞利珠单抗; Krüppel 样因子 4; 膜联蛋白 A1

Effect of Camrelizumab combined with chemotherapy on the efficacy of NSCLC and serum KLF4 and ANXA1

CHEN Dong^{1*}, CHEN Wei², LI Qingzhi³

(1. Department of Oncology, the First People's Hospital of Huoqiu County, Lu'an, Anhui, China, 237400;

2. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230601; 3. Department of Neonatal Surgery, Anhui Children's Hospital, Hefei City, Anhui, China, 230601)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of Camrelizumab combined with chemotherapy on non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on serum Krüppel-like factor 4 (KLF4) and annexin A1 (ANXA1). **Methods** 80 patients with stage III~IV NSCLC who were admitted from January 2024 to December 2024 were selected and divided into the control group (chemotherapy alone, $n=40$) and the observation group (Camrelizumab combined with chemotherapy, $n=40$). After 4 cycles of treatment, the differences in therapeutic effects on solid tumors, serum tumor markers, peripheral blood immune function indicators (NK, CD3+, CD4+, CD8+), serum levels of KLF4 and ANXA1, and toxic and side effects between the two groups were compared. **Result** The over response rate (ORR) in the observation group was 50.0%, compared to 27.5% in the control group. The ORR in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The disease control rate in the observation group was 77.5%, which did not show a statistically significant difference when compared to the control group's rate of 67.5% ($P>0.05$). Within the observation group, the levels of serum tumor markers were lower compared to the control group, while the percentages of NK cells, CD3+ cells, and CD4+ cells were higher, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the percentage of CD8+ cells between the two groups ($P>0.05$). Additionally, the observation group had higher levels of KLF4 and ANXA1 in serum compared to the control group, with this the difference being statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The objective response rate and effect of increasing the levels of KLF4 and ANXA1 with Camrelizumab combined with chemotherapy for NSCLC are superior to those of chemotherapy alone. Combining Camrelizumab

项目基金:安徽省卫生健康委科研计划项目(2024a07012)

作者单位:1. 霍邱县第一人民医院肿瘤内科,安徽,六安 237400

2. 安徽医科大学第二附属医院肿瘤科,安徽,合肥 230601

3. 安徽省儿童医院新生儿外科,安徽,合肥 230601

*通信作者:陈冬, E-mail: 18856408643@163.com

with chemotherapy can increase the objective response rate of NSCLC treatment, reduce the levels of tumor markers, improve immune function, and increase the levels of KLF4 and ANXA1.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Programmed death molecule-1; Camrelizumab; Kruppel-like factor 4; Annexin A1

非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌病理类型^[1],对于晚期NSCLC,临床上常用的治疗方式是静脉化疗,但疗效并不理想、生存预后欠佳^[2]。程序性死亡分子-1(Programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂是近些年发展起来的抗肿瘤药物,通过增强抗肿瘤免疫应答发挥抗癌的治疗作用。卡瑞利珠单抗是用于晚期NSCLC、食管癌等恶性肿瘤治疗的PD-1抑制剂,研究资料显示^[3]:卡瑞利珠单抗用于食管癌的治疗能够增加抑癌分子Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)和膜联蛋白A1(Annexin A1, ANXA1)的表达。KLF4和ANXA1均对NSCLC的增殖、迁移、侵袭具有抑制作用^[4]。因此,本研究旨在探讨卡瑞利珠单抗联合化疗对NSCLC的疗效及血清KLF4、ANXA1的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对2024年1月至2024年12月期间霍邱县第一人民医院收治的Ⅲc~Ⅳ期NSCLC患者进行研究。纳入标准:①符合Ⅲc~Ⅳ期NSCLC的诊断^[5];②卡氏评分 ≥ 60 分;③预期生存期3个月以上。排除标准:①存在化疗禁忌症;②合并其他恶性肿瘤;③合并免疫系统疾病;④合并心肝肾功能不全。共80例NSCLC患者,根据治疗方案不同将入组患者分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$)。观察组中男性和女性分别为23例和17例,平均年龄(63.15 ± 8.12)岁,Ⅲc期和Ⅳ期分别为22例和18例。对照组中男性和女性分别为25例和15例,平均年龄(62.67 ± 7.95)岁,Ⅲc期和Ⅳ期分别为24例和16例。两组一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究取得研究对象知情同意,获得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组接受吉西他滨+顺铂化疗,方法如下:化疗第1和第8天时给予盐酸吉西他滨 1250 mg/m^2 静滴,第1天时给予顺铂 80 mg/m^2 静滴,化疗期间给予护胃、止吐、水化等基础治疗。观察组接受卡瑞利珠单抗联合吉西他滨+顺铂化疗,化疗方案及化疗期间基础治疗方案同对照组,卡瑞利珠单抗 200 mg/次 ,静滴1次/日。两组均以21天为一个化疗周期。

1.3 观察指标

1.3.1 实体瘤疗效

治疗4个周期后根据病灶变化评价疗效^[6],分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。病控制率(DCR)为完全缓解率、部分缓解率、疾病稳定率之和,客观缓解率(ORR)为完全缓解率和部分缓解率之和。

1.3.2 血清指标检测

治疗前及治疗4个化疗周期后,采集空腹静脉血

3 mL,按照离心半径10 cm、转速3 000 r/min离心10 min,分离血清,采用放射免疫分析法检测癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平,采用酶联免疫吸附法检测KLF4和ANXA1的水平,人KLF4酶联免疫吸附法试剂盒和人ANXA1酶联免疫吸附法试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.3.3 外周血指标检测

治疗前及治疗4个化疗周期后,采集空腹静脉血3 mL,EDTA抗凝,通过流式细胞术检测外周血中NK、CD3+、CD4+、CD8+水平。流式细胞术试剂盒购自贝克曼库尔特有限公司。

1.3.4 毒副反应

观察化疗期间的毒副反应,包括恶心呕吐、骨髓抑制、肝肾功能损伤、肾功能损伤。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行独立 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效的比较

两组ORR分别为50.0%和27.5%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的DCR为77.5%、对照组的DCR为67.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组ORR和DCR的比较 [$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	DCR	ORR
观察组	40	0	20	11	9	31(77.5)	20(50.0)
对照组	40	0	11	16	13	27(67.5)	11(27.5)
χ^2 值						1.003	4.266
P 值						0.317	0.039

2.2 两组肿瘤标志物的比较

观察组患者治疗后的血清CEA、CYFRA21-1、NSE均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组免疫功能的比较

观察组患者治疗后的外周血NK细胞、CD3+细胞、CD4+细胞百分比均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组治疗后的CD8+细胞百分比比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组血清抑癌分子KLF4、ANXA1的比较

观察组患者治疗后的两项血清抑癌分子KLF4、ANXA1均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组血清CEA、CYFRA21-1、NSE的比较 [(x±s), ng/mL]

组别	n	CEA		CYFRA21-1		NSE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	45.48±6.58	20.58±4.03 ^a	7.44±1.10	3.01±0.52 ^a	34.51±5.12	15.69±2.21 ^a
对照组	40	44.35±5.91	26.75±4.71 ^a	7.29±1.07	3.87±0.49 ^a	33.47±5.24	18.14±2.33 ^a
t值		0.808	6.295	0.618	7.613	0.897	4.825
P值		0.422	<0.001	0.538	<0.001	0.372	<0.001

注:与治疗前比较, ^aP<0.05。

表3 两组免疫功能的比较 (x±s)

组别	n	NK(%)		CD3+(%)		CD4+(%)		CD8+(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	13.12±2.41	9.92±1.61 ^a	54.58±7.61	49.28±6.68 ^a	41.32±6.69	36.62±5.51 ^a	23.58±3.45	22.58±3.22 ^a
对照组	40	12.44±2.25	8.04±1.52 ^a	55.71±8.24	44.52±6.17 ^a	40.78±7.22	33.12±4.72 ^a	24.01±3.52	22.29±3.08 ^a
t值		1.304	5.371	0.637	3.311	0.347	3.051	0.552	0.4116
P值		0.196	<0.001	0.526	0.001	0.730	<0.001	0.583	0.682

注:与治疗前比较, ^aP<0.05。

表4 两组血清KLF4、ANXA1的比较 (x±s)

组别	n	KLF4(pg/mL)		ANXA1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	30.19±5.52	44.57±6.58 ^a	0.91±0.13	1.38±0.20 ^a
对照组	40	31.08±5.82	36.59±6.27 ^a	0.95±0.14	1.17±0.18 ^a
t值		0.712	5.553	1.324	4.936
P值		0.485	<0.001	0.189	<0.001

注:与治疗前比较, ^aP<0.05。

2.5 两组毒副反应的比较

两组四种毒副反应的发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表5 两组毒副反应的比较 [n(%)]

组别	n	恶心呕吐	骨髓抑制	肝功能损伤	肾功能损伤
观察组	40	32(80.0)	14(35.0)	17(42.5)	14(35.0)
对照组	40	30(75.0)	16(40.0)	15(37.5)	11(27.5)
χ ² 值		0.287	0.213	0.208	0.524
P值		0.592	0.644	0.648	0.469

3 讨论

Ⅲc~Ⅳ期NSCLC是肿瘤的晚期阶段,无法进行手术治疗,放化疗、靶向治疗、免疫治疗是目前治疗晚期NSCLC的主要手段^[7]。靶向治疗适用于表皮生长因子受体基因突变阳性的NSCLC患者,对于该基因突变阴性的NSCLC患者,PD-1免疫检查点抑制剂是近些年新兴的治疗选择^[8]。PD-1与其配体PD-L1结合能够诱导淋巴细胞凋亡、抑制抗肿瘤免疫应答并导致癌细胞发生免疫逃逸。PD-1抑制剂能够抑制PD-1/PD-L1途径介导的淋巴细胞凋亡、增强抗肿瘤免疫应答,进而发挥抗肿瘤治疗作用^[9]。

信迪利单抗和卡瑞利珠单抗是两种用于晚期NSCLC治疗的国产PD-1抑制剂,一项关于两种药物用于NSCLC治疗的药物经济学评价研究结果显示^[10]:卡瑞利珠单抗治疗晚期NSCLC的质量调整生命年优于信迪利单抗。另有临床研究表明^[11],信迪利单抗联合化疗能够有效治疗NSCLC。本研究以吉西他滨+顺铂化疗治疗NSCLC作为对照,卡瑞利珠单抗

联合吉西他滨+顺铂化疗在晚期NSCLC中的应用价值,结果显示:观察组的ORR高于对照组,三项肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、NSE水平低于对照组,这一结果与信迪利单抗联合化疗治疗NSCLC的相关研究结果一致^[11],表明卡瑞利珠单抗联合化疗有助于改善晚期NSCLC的疗效并降低肿瘤标志物。吉西他滨+顺铂化疗能够直接杀伤癌细胞、缩小癌灶;卡瑞利珠单抗能够阻断PD-1/PD-L1通路对免疫功能的抑制作用、改善肿瘤免疫微环境,进而通过抗肿瘤免疫应答杀伤癌细胞。因此,卡瑞利珠单抗联合化疗可通过不同机制杀伤癌细胞,进而改善临床疗效、降低肿瘤标志物。

NK细胞和T淋巴细胞是发挥抗肿瘤免疫应答的主要细胞亚群。在常规化疗过程中,化疗药物不仅杀伤癌细胞,也杀伤免疫细胞,进而导致免疫应答受到抑制^[12-13]。本研究对外周血免疫细胞检测的结果显示:对照组治疗后的NK、CD3+、CD4+水平较治疗前降低,提示吉西他滨+顺铂化疗对免疫功能具有抑制作用。卡瑞利珠单抗通过阻断PD-1/PD-L1通路促进淋巴细胞存活,本研究对外周血免疫细胞检测的结果显示:观察组治疗后的NK、CD3+、CD4+水平高于对照组,提示卡瑞利珠单抗联合化疗能够减轻化疗引起的免疫功能抑制。

KLF4和ANXA1是两种具有抑癌活性的分子,肺癌、食管癌等恶性肿瘤组织中KLF4和ANXA1表达下降与肿瘤病理进展、生存预后不良有关^[14-15]。相关的基础研究显示^[4]:过表达KLF4和ANXA1对NSCLC细胞的生长及转移具有抑制作用。本研究对晚期NSCLC治疗前后血清中上述两种抑癌分子的变化进行检测分析,结果显示:观察组治疗后的两项血清抑癌分子均高于对照组,提示卡瑞利珠单抗联合化疗能够较单纯化疗更显著地增加KLF4和ANXA1水平,推测卡瑞利珠单抗与化疗联合可能通过增强KLF4和ANXA1的抑癌活性抑制癌细胞生长和转移,进而改善NSCLC的临床疗效。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合化疗能够提高NSCLC治疗的客观缓解率,同时降低肿瘤标志物、改善免疫功能并增加KLF4、ANXA1水平。

(下转第1547页)

基于肝素结合蛋白与炎症因子检测建立血液透析合并肺部感染患者不良预后的风险预测模型

王聪 朱润章 肖磊娟 滕王成 楼季庄 高占辉*

[摘要] **目的** 基于肝素结合蛋白(HBP)与炎症因子检测建立维持性血液透析(MHD)合并肺部感染患者不良预后的风险预测模型。**方法** 选取2023年2月至2024年2月216例MHD合并肺部感染患者,记录短期病死率,比较不同预后患者血清HBP和炎症因子水平。采用Cox多因素模型分析短期不良预后的相关因素,采用R语言绘制风险预测模型。**结果** 216例患者1个月内死亡24例,死亡率11.11%。死亡组患者血清HBP、血清降钙素原(PCT)及白介素-6(IL-6)及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)水平均显著高于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$),Cox多因素模型分析显示,血清HBP、血清PCT、血清IL-6及NLR是患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。根据Cox多因素分析结果建立Nomogram列线图,ROC分析显示,Nomogram列线图判断不良预后的AUC为0.909(95%CI=0.826~0.992, $P<0.001$),敏感度为0.917,特异度为0.740。**结论** 基于血清HBP与炎症因子检测建立的风险预测模型有助于判断MHD合并肺部感染患者的不良预后,可为临床早期干预提供指导。

[关键词] 肝素结合蛋白; 炎症因子; 维持性血液透析; 肺部感染; 风险预测模型

Establishing a risk prediction model for adverse prognosis in patients with hemodialysis and pulmonary infection based on heparin binding protein and inflammatory factor detection

WANG Cong, ZHU Runzhang, XIAO Leijuan, TENG Wangcheng, LOU Jizhuang, GAO Zhanhui*

(Department of Nephrology, BenQ Medical Center, The Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210019)

[ABSTRACT] **Objective** To establish a risk prediction model for poor prognosis in patients with maintenance hemodialysis (MHD) and pulmonary infection based on heparin binding protein (HBP) and inflammatory factor detection. **Methods** 216 patients with MHD and pulmonary infections from February 2023 to February 2024 were selected, and the short-term mortality rate was recorded, the levels of serum HBP and inflammatory factors in patients with different prognoses were compared. The Cox multivariate model was used to analyze the factors related to short-term poor prognosis, and a risk prediction model was drawn by R language. **Results** Within one month, 24 out of 216 patients died, resulting in a mortality rate of 11.11%. The levels of serum HBP, serum procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in the group of patients who died were significantly higher than those in the group of patients who survived. These differences were statistically significant ($P<0.05$). Cox multivariate model analysis showed that the serum HBP, serum PCT, serum IL-6, and NLR were independent risk factors for poor prognosis in patients ($P<0.05$). A Nomogram column chart was created based on the results of the Cox multivariate analysis. ROC analysis demonstrated that the AUC of the Nomogram column chart for predicting poor prognosis was 0.909 (95%CI=0.826-0.992, $P<0.001$), with a sensitivity of 0.917 and specificity of 0.740. **Conclusion** The risk prediction model, based on serum HBP and inflammatory factor detection, is helpful in predicting the poor prognosis of patients with MHD complicated by pulmonary infection. It can provide guidance for early clinical intervention.

[KEY WORDS] Heparin binding protein; Inflammatory factors; Maintenance hemodialysis; Pulmonary infection; Risk prediction model

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK23256)

作者单位:南京医科大学附属明基医院肾脏内科,江苏,南京210019

*通信作者:高占辉, E-mail:wangbing226@163.com

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)能替代肾脏功能,维持内环境稳定,对改善患者预后具有重要作用,是各种终末期肾病患者主要治疗方案,在临床应用广泛^[1]。但随着临床应用的推广,研究发现长期血液透析可造成贫血和营养不良,还可损害机体免疫功能,进而增加肺部感染风险,使病情进一步恶化,增加病死率^[2]。因而,对MHD合并肺部感染患者的病情进行早期检测在改善患者预后中发挥关键作用。炎性因子是目前临床用于评估肺部感染的主要标记物,具有操作简便、可重复性强特点,但炎性因子对判断不良预后的特异度有限^[3]。近年来有关MHD合并肺部感染患者临床特征及不良预后相关因素的报道逐渐增多^[4],但临床对此尚未形成共识。肝素结合蛋白(heparin binding protein, HBP)是由中性粒细胞释放的颗粒蛋白,既往研究显示^[5],HBP具有炎症趋化作用,可引起血浆渗透和水肿。Aspelund等^[6]报道还发现,HBP判断感染的特异度达92%。近年来,本院亦将HBP用于维持性血液透析患者的诊疗。本研究通过回顾性分析探讨HBP与炎性因子在判断MHD合并肺部感染患者不良预后中的价值,并据此建立风险预测模型,为临床早期干预提供指导。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2023年2月至2024年2月南京明基医院收治的216例MHD合并肺部感染患者临床资料,并开展回顾性分析。纳入标准:①患者均参照中国医师协会推荐指南接受规范血液透析治疗>3个月^[7];②患者均经肺部病原菌检测为阳性^[8];③患者年龄>18岁,且临床资料完整。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并肺结核、肺心病、心脏瓣膜病、脑梗死、脑出血等严重基础疾病者;③既往有精神障碍病史或合并有抑郁症、精神分裂症者;④妊娠哺乳期患者。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 研究方法

随访记录患者1个月病死率,收集患者临床特征和实验室检测指标,临床特征指标包括患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、基础疾病、原发病、透析时间,实验室检测指标包括血清HBP、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)、血清白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白蛋白(albumin, Alb)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、白细胞计数(white blood cell, WBC)及中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)水平。

1.3 统计学方法

选用SPSS 20.0软件包对患者临床特征和实验室检测指标进行统计分析,以Kaplan meier生存曲线描述患者预后,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,两两比较行独立样本 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间行卡方或校正卡方检验,以Cox多因素风险预测模型判断不良预后因素,以R语言绘制风险预测模型,以受试者工作特征曲线(ROC)分析预测价值,结果以曲线下面积(AUC)描述, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者临床特征和实验室指标比较

216例患者随访30d,死亡24例,死亡率11.11%。见图1。死亡组患者年龄高于存活组,透析时间长于存活组,血清HBP、CRP、PCT、IL-6、WBC及NLR均高于存活组,Hb低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

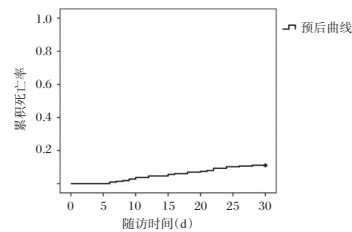


图1 MHD合并肺部感染患者短期预后生存曲线

表1 不同预后患者临床特征和实验室检测指标结果

指标	[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]		t/χ^2 值	P值
	死亡组 ($n=24$)	存活组 ($n=192$)		
性别			0.844	0.358
男	14(58.33)	130(67.71)		
女	10(41.67)	62(32.29)		
年龄(岁)	68.41±10.23	62.27±8.97	3.112	0.002
BMI(kg/m^2)	22.67±2.18	21.93±1.85	1.810	0.072
基础疾病				
高血压	10(41.67)	48(25.00)	3.017	0.082
冠心病	7(29.17)	34(17.71)	1.152 ^a	0.283
原发病			0.233	0.629
肾小球肾炎	10(41.67)	90(46.88)		
糖尿病肾病	14(58.33)	102(53.13)		
透析时间(月)	52.45±8.16	45.70±6.82	4.469	<0.001
血清HBP($\mu\text{g}/\text{L}$)	68.06±20.32	48.26±14.27	6.082	<0.001
血清CRP(mg/L)	57.31±12.27	46.48±10.19	4.794	<0.001
PCT($\mu\text{g}/\text{L}$)	15.49±5.06	10.87±4.65	4.544	<0.001
血清IL-6(pg/mL)	135.76±42.35	106.18±31.91	4.116	0.001
Alb(g/L)	32.12±5.80	34.05±7.52	1.212	0.227
Hb(g/L)	81.36±6.85	85.24±5.39	3.220	0.002
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	12.42±3.11	9.08±2.82	5.408	<0.001
NLR	6.83±1.62	4.75±1.09	8.292	<0.001

注:^a采用校正卡方检验。

2.2 MHD合并感染患者不良预后相关因素分析

将可能影响患者预后的相关因素作为自变量,以患者预后状态为因变量,进行Cox多因素回归模型分析,结果显示,血清HBP、血清PCT、血清IL-6及NLR水平升高是患者不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 实验室参数判断不良预后的价值

以血清HBP、PCT、IL-6及NLR为检验变量,以预后为状态变量,绘制ROC。见图2,结果显示,血清HBP、PCT、IL-6及NLR对判断不良预后具有一定价值($P < 0.05$)。见表3。

2.4 MHD合并肺部感染患者不良预后的预测模型

根据Cox多因素风险预测模型分析结果,将血清HBP、血清PCT、血清IL-6及NLR纳入模型,建立Nomogram列线

表2 MHD合并肺部感染患者不良预后相关因素分析结果

指标	β 值	SE值	WALD χ^2 值	HR值	95% CI	P值
年龄	1.035	0.666	2.415	2.816	0.763~10.393	0.120
透析时间	1.140	0.902	1.598	3.127	0.534~18.311	0.206
血清HBP	1.418	0.563	6.340	4.127	1.369~12.441	0.012
血清CRP	0.783	0.636	1.516	2.189	0.629~7.618	0.218
血清PCT	1.046	0.293	12.705	2.845	1.601~5.056	<0.001
血清IL-6	1.256	0.534	5.524	3.512	1.232~10.011	0.019
HB	-0.277	0.381	0.528	0.758	0.359~1.600	0.467
WBC	0.757	0.408	3.441	2.132	0.958~4.745	0.064
NLR	0.963	0.417	5.335	2.619	1.157~5.928	0.021

表3 实验室参数和预测模型判断不良预后的ROC分析结果

指标	AUC	SE值	95% CI	敏感度	特异度	截断值	P值
血清HBP	0.719	0.085	0.552~0.885	0.750	0.677	23.50	0.014
血清PCT	0.725	0.080	0.569~0.881	0.833	0.667	3.90	0.011
血清IL-6	0.738	0.085	0.571~0.906	0.833	0.646	8.28	0.007
NLR	0.684	0.094	0.499~0.870	0.667	0.635	6.36	0.038
风险预测模型	0.909	0.042	0.826~0.992	0.917	0.740		<0.001

图。见图2。采用 Bootstrap 抽样法对模型进行内部验证,结果显示预测风险与实际风险的平均绝对误差为0.024,提示预测值与实际值相近,根据列线图计算患者得分,并作为检验变量,以患者预后为状态变量,绘制 ROC。见图3。结果显示预测模型判断患者不良预后的 AUC 为0.909 (SE=0.042, 95%CI=0.826-0.992, P<0.001),敏感度和特异度分别为0.917和0.740。

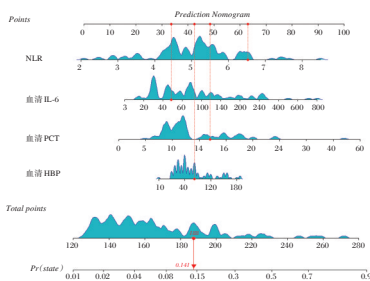


图2 MHD合并肺部感染患者不良预后的Nomogram 列线图预测模型

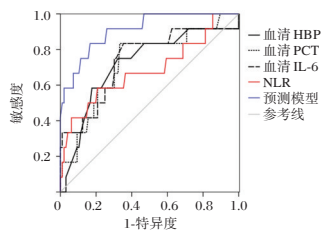


图3 ROC 曲线图

3 讨论

血液透析利用人工肾-透析机,替代肾脏功能,排出机体内代谢废物和毒素,维持水、电解质及酸碱平衡,纠正代谢紊乱,对于改善终末期肾病患者预后至关重要。但此类患者机体长期处于微炎症状态,在MHD治疗期间,患者蛋白质降

解速率增快,免疫球蛋白及其补体减少,使其抵抗力降低,更易发生肺部感染,成为预后不良的重要诱因^[9]。目前,临床多通过血清炎症因子监测判断肺部感染病情。本研究通过多因素分析也发现,血清PCT与IL-6是MHD合并肺部感染患者预后不良的独立危险因素,其中PCT是具有促炎作用的糖蛋白,对细菌性病原菌感染具有较高敏感性,且不易受患者体内激素水平影响^[10],血清PCT表达水平与炎症反应程度相关,其水平越高,病情越严重,更易发生多器官功能衰竭,增加病死率^[11]。IL-6是由单核-巨噬细胞分泌的炎症因子,其表达水平异常升高不仅可促进血液透析合并肺部感染患者的炎症进展,还可损伤血管内皮细胞,增加微血栓风险,导致不良预后的发生^[12]。

另外,本研究还发现,血清HBP水平升高也是血液透析合并肺部感染患者不良预后的高危因素。HBP属胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶家族成员,可增加血管内皮通透性,诱发和加重炎性水肿^[13]。既往研究还发现^[14],HBP可通过调节线粒体外膜上Bax、Bcl-2等通路促进炎症浸润,并激活单核巨噬细胞,并通过FAK/PI3K/AKT和p38 MAPK/NF- κ B通路诱导血管内皮细胞单核细胞趋化蛋白-1的表达,破坏血管内皮,使感染病情持续加重。殷桂春等^[15]也认为,HBP水平异常升高多提示病情恶化,炎症反应进展,与本文结果一致。MHD合并肺部感染患者肺组织发生炎症浸润,血管内皮功能被破坏,血清HBP异常升高可与 β 2单核细胞整合素结合,激活单核-巨噬细胞系统,扩大炎症反应^[16],加重血管损伤,使病情持续恶化,引起器官功能障碍,最终导致不良预后的发生。

此外,本研究通过Cox多因素分析还发现NLR也是MHD合并肺部感染患者不良预后的独立危险因素,这与李熙惠等^[17]研究结果相符。NLR异常升高不仅提示机体炎症与免疫失衡状态持续恶化,还与血管钙化和微炎症水平密切相关^[18],MHD合并肺部感染患者炎症进展,淋巴细胞凋亡,可引起NLR升高,而NLR升高可进一步诱导炎症介质分泌,加重脓毒症炎症进展,形成恶性循环,最终导致不良预后^[19]。本研究在多因素分析基础上建立列线图预测模型,结果显示其判断不良预后的AUC达0.909,预测风险与实际风险的平均绝对误差为0.024,说明该模型对不良预后具有较高准确性。临床可据此进行动态评估,并进行早期干预,以改善预后。

综上,基于血清HBP与炎症因子建立的列线图风险预测模型对判断MHD合并肺部感染患者不良预后具有较高准确性,临床可据此对病情和预后进行早期判断。

参考文献

- [1] 王国伟,刘思逸,周静,等.单中心维持性血液透析患者生存现状的横断面研究[J].上海医学,2020,43(12):740-744.
- [2] Tokuda T, Hirano K, Sakamoto Y, et al. Use of the wound, ischemia, foot infection classification system in hemodialysis patients after endovascular treatment for critical limb ischemia [J]. J Vasc Surg, 2018,67(6):1762-1768.
- [3] 宋洁妮,戚超翔,朱琳,等.慢性肾衰竭维持性血液透析患者肺部感染病原菌及其危险因素模型构建[J].中华医院感染

- 学杂志, 2024, 34(7):993-997.
- [4] 马郡, 杨旭峰. 血浆降钙素原, 肝素结合蛋白和白细胞介素-6对重症肺炎进展早期预料的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(S1):85-88.
- [5] Aspelund AS, Hammarström H, Inghammar M, et al. Heparin-binding protein, lysozyme, and inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid as diagnostic tools for pulmonary infection in lung transplanted patients [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(2):444-452.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Xiong Y, Li J, Sun S, et al. Association of mineral content outside of bone with coronary artery calcium and 1-year cardiovascular prognosis in maintenance hemodialysis patients [J]. *Artif Organs*, 2019, 43(10):988-1001.
- [9] 龙颂, 李甫良, 杨金有, 等. 血清超敏C反应蛋白、降钙素原及白细胞计数检测对维持性血液透析合并感染的诊断价值[J]. 中国血液净化, 2024, 23(8):601-604.
- [10] Kade G, Literacki S, Rzeszotarska A, et al. Removal of procalcitonin and selected cytokines during continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff hemofilters in patients with sepsis and acute kidney injury [J]. *Blood Purif*, 2018, 46(2):153-159.
- [11] 李道新, 熊飞, 李红波, 等. 维持性血液透析患者微炎症状态及外周血 Keap1-Nrf2-ARE 表达对导管相关性血流感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1):49-53.
- [12] 李建, 孙云. 新入维持性血液透析患者2年内死亡的危险因素[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(4):48-53.
- [13] 凌聪, 扈晓晴, 王军喜. 肝素结合蛋白对维持性血液透析患者导管相关感染的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(13):1776-1778.
- [14] Chang M, Guo F, Zhou Z, et al. HBP induces the expression of monocyte chemoattractant protein-1 via the FAK/PI3K/AKT and p38 MAPK/NF- κ B pathways in vascular endothelial cells [J]. *Cell Signal*, 2018, 43:85-94.
- [15] 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.
- [16] Lu Z, Li X, Yang P, et al. Heparin-binding protein enhances NF- κ B Pathway-mediated inflammatory gene transcription in M1 macrophages via lactate [J]. *Inflammation*, 2021, 44(1):48-56.
- [17] 李熙惠, 周红卫. 维持性血液透析患者外周血 NLR、PLR、LMR 不同细胞比值与超敏C反应蛋白的相关性[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(3):420-424.
- [18] Li L, Yang Y, Qiu M, et al. The clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio in patients treated with hemodialysis complicated with lung infection. [J]. *Medicine*, 2021, 100(29):e26591.
- [19] 张月, 阮一哲, 何强, 等. 维持性血透患者中性粒细胞与淋巴细胞比值的临床意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(9):659-664.

(上接第1543页)

参考文献

- [1] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10):937-970.
- [2] Mukherjee M, Gupta AN, Mukherjee S, et al. Evaluation of adverse drug reactions of chemotherapeutic agents used in advanced non-small cell lung cancer - experience from a rural tertiary care institution in North Eastern India [J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(Suppl 2):786-791.
- [3] 周莎莎, 张学强, 杨晨, 等. 食管癌患者卡瑞利珠单抗治疗前后血清 KLF4、ANXA1 水平变化及对疾病转归的交互作用分析[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(9):655-660.
- [4] Luo DD, Zhao F. KLF4 suppresses the proliferation and metastasis of NSCLC cells via inhibition of MSI2 and regulation of the JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Transl Oncol*, 2022, 22:101396.
- [5] 中国临床肿瘤学分会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12):793-824.
- [6] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11):845-847.
- [7] Shi Y, Zhang X, Wu G, et al. Treatment strategy, overall survival and associated risk factors among patients with unresectable stage III B/IV non-small cell lung cancer in China (2015-2017): A multicentre prospective study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 11(23):100452.
- [8] Gao W, Wang L, Zhao Y, et al. The role of PD-L1 in EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):307.
- [9] Zhang A, Liang J, Lao X, et al. Single-Cell Sequencing Reveals PD-L1-Mediated Immune Escape Signaling in Lung Adenocarcinoma [J]. *J Cancer*, 2025, 16(5):1438-1450.
- [10] 陈永邦, 杨晨, 谢又佳, 等. 3种国产PD-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(12):1363-1370.
- [11] 庞新亚, 曹建光, 陈磊, 等. PD-1抑制剂联合化疗治疗对非小细胞肺癌患者生存期及血清 miR-155、miR-191 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(3):561-564+572.
- [12] Mestiri S, Sami A, Sah N, et al. Cellular plasticity and non-small cell lung cancer: role of T and NK cell immune evasion and acquisition of resistance to immunotherapies [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2025, 44(1):27.
- [13] Xing S, Hu K, Wang Y. Tumor Immune Microenvironment and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Update and New Challenges [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(6):1615-1632.
- [14] Song P, Li Y, Zhang M, et al. Comprehensive Analysis of a Dendritic Cell Marker Genes Signature to Predict Prognosis and Immunotherapy Response in Lung Adenocarcinoma [J]. *J Immunother*, 2025, 48(1):6-17.
- [15] Mao S, Li Q, Yang Y, et al. Potential Crosstalk Between ANXA1+ Epithelial Cells and FABP4+ TAM Cells of Ferroptosis-Related Molecular Clusters Promotes an Immunosuppressive Microenvironment in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2025, 64(5):936-950.

心电图联合血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 检测在急性冠脉综合征预后评估中的应用

吴俊林^{1*} 何伯永² 何静¹ 方燕¹ 刘盈盈¹

[摘要] 目的 分析心电图联合血清肌酸激酶同工酶(Ckmb)、N-末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体(D-D)在急性冠脉综合征预后评估中的应用。方法 选取2021年3月至2024年3月于宜宾市第一人民医院接受治疗的100例急性冠脉综合征患者,依据其预后情况将其分为预后不良组($n=38$)、预后良好组($n=62$),比较两组一般资料、心电图结果[ST段抬高、碎裂QRS波(fQRS)]及实验室指标[肌酸激酶同工酶(Ckmb)、N-末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体(D-D)]。采用多因素Logistic回归分析急性冠脉综合征患者预后不良的影响因素。采用ROC分析心电图联合血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平预测急性冠脉综合征患者预后不良的价值。结果 预后不良组血清ST段抬高、碎裂QRS波(fQRS)发生率及血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);经多因素Logistic回归分析证实,ST段抬高、fQRS及血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平是急性冠脉综合征患者预后不良的影响因素($P<0.05$);经ROC分析证实,血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平可用于预测急性冠脉综合征患者预后不良,曲线下面积分别为0.935、0.919、0.839,心电图联合以上血清指标进行预测可获得更高曲线下面积0.952($P<0.05$)。结论 ST段抬高、fQRS发生率高及血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平升高均为急性冠脉综合征预后不良的危险因素,以上指标联合预测急性冠脉综合征预后可获得更高的敏感度及特异性。

[关键词] 心电图;肌酸激酶同工酶;N-末端B型利钠肽前体;D-二聚体;急性冠脉综合征

Electrocardiogram combined serum CK-MB, NT - proBNP, D - D levels in the application of the prognosis of acute coronary syndrome evaluation

WU Junlin^{1*}, HE Boyong², HE Jing¹, FANG Yan¹, LIU Yingying¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Electro Cardiography, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Yibin First People's Hospital, Yibin, Sichuan, China, 644000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze electrocardiogram (ecg) joint serum creatine kinase isoenzyme (CK-MB), N - terminal b-type natriuretic peptide precursor (NT - proBNP), D - dimer (D - D) levels in the application of the prognosis of acute coronary syndrome evaluation. **Methods** A total of 100 patients with acute coronary syndrome (ACS) who were treated at Yibin First People's Hospital from March 2021 to March 2024 were selected. Based on their prognosis, they were divided into a poor prognosis group ($n=38$) and a good prognosis group ($n=62$). The general clinical data, electrocardiogram (ECG) results [ST-segment elevation, fragmented QRS (fQRS)], and laboratory indicators [creatinase kinase-MB (CK-MB), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer (D-D)] were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of poor prognosis in ACS patients. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to evaluate the predictive value of ECG combined with serum CK-MB, NT-proBNP, and D-D levels for poor prognosis in ACS patients. **Results** In the poor prognosis group, serum ST-elevation, fragmented QRS wave incidence (fQRS) and serum CK-MB, NT - proBNP, D - D levels were higher compared to the benign prognosis group ($P<0.05$). Multiple logistic regression analysis confirmed that ST segment elevation, fQRS, and levels of serum CK-MB, NT-proBNP, and D-D were influential factors for the poor prognosis of patients with acute coronary syndrome, all with $P<0.05$. ROC analysis further

基金项目:四川省科技计划项目(2020YFS0374)

作者单位:1. 宜宾市第一人民医院心血管内科心电图室,四川,宜宾 644000

2. 宜宾市第一人民医院心血管内科,四川,宜宾 644000

*通信作者:吴俊林, E-mail:18783143224@163.com

confirmed that serum levels of CK-MB, NT-proBNP, and D-D could predict the poor prognosis of patients with acute coronary syndrome, with area under the curve values of 0.935, 0.919 and 0.839, respectively. Additionally, combining electrocardiogram findings with the serum indicators mentioned above resulted in a higher area under the curve of 0.952, all with $P < 0.05$. **Conclusion** ST segment elevation, high incidence of fQRS, and serum CK-MB, NT-proBNP, and D-D levels are risk factors for the prognosis of acute coronary syndrome (ACS). Combining the above indicators for prediction can result in higher sensitivity and specificity.

[KEY WORDS] Electrocardiogram; Creatine kinase isoenzyme; N-terminal B-type natriuretic peptide precursor; D-dimer; Acute coronary syndrome

急性冠脉综合征是指一系列与冠状动脉疾病相关的急性心脏事件,主要包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死和ST段抬高型心肌梗死。急性冠脉综合征的发生通常是由于冠状动脉内的斑块破裂,导致血栓形成,进而引起血管狭窄或完全闭塞,使得心肌供血不足或中断。其临床主要表现为胸痛、胸闷、呼吸困难等,严重时甚至可能导致猝死。因此,及时诊断和治疗对于改善患者预后、减少并发症、降低死亡率具有重要意义^[1]。心电图是临床诊断急性冠脉综合征的常用工具,通过记录心脏电活动的变化,辅助判断是否存在心肌缺血或心肌梗死的情况^[2]。血清中的肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, Ckmb)、N-末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)水平均为急性冠脉综合征的重要生物学指标。其中,Ckmb是心肌细胞中的一种酶,当心肌细胞受损时,Ckmb会释放到血液中,导致其水平升高;NT-proBNP是一种由心室肌细胞分泌的激素,其水平的升高通常与心室负荷增加有关;D-D是血液凝固过程中形成的纤维蛋白降解产物,其水平的升高反映了体内凝血和纤溶系统的激活,可能会引发血栓形成和继发性纤溶活动^[3]。本研究将在既往研究基础上,分析心电图联合血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平在急性冠脉综合征预后评估的价值,现做如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2024年3月于宜宾市第一人民医院接受治疗的100例急性冠脉综合征患者。研究符合赫尔辛基宣言,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 纳入标准

①急性冠脉综合征诊断标准参照《2014年美国心脏协会/美国心脏病学院关于非ST抬高急性冠脉综合征患者治疗指南》^[4];②均经冠状动脉造影确诊;③年龄 ≥ 18 岁;④临床资料完整。

1.3 排除标准

①合并严重肝、肾功能不全;②既往心肌梗死、心律失常等心血管疾病;③合并恶性肿瘤;④既往心脏手术史;⑤合并感染性、免疫性、血液系统疾病;⑥临床资料缺失。

1.4 方法

1.4.1 一般资料收集

患者入院后均收集其性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、合并症等基本资料。

1.4.2 心电图检测

患者呈仰卧位,常规消毒胸腹部皮肤,采用心电图仪(北京麦迪克斯科技有限公司,型号mecg-300)按照十二导联心电图安放电极,肢体导联、胸导联等,进行心电图监测,统计ST段抬高、fQRS发生情况。

1.4.3 实验室指标检测

患者入院后即刻采集外周静脉血3 mL,以离心半径10 cm、3 000 r/min离心15 min后取血清进行低温保存。使用电化学发光法检测Ckmb(上海西唐生物,货号:F00438)、免疫胶体金法检测NT-proBNP(伊艾博武汉科技股份有限公司,货号:R0485h)、酶联免疫吸附法检测D-D(上海科澄维生物科技有限公司,货号:KCW-1100330)。

1.4.4 预后评估

对所有患者进行6个月随访,随访方式包括复查、病例查询及电话随访等,记录不良内心血管事件(MACE)^[4]发生情况,有MACE发生判断为预后不良,无MACE事件发生为预后良好,依据MACE发生情况进行分组,预后不良组($n=38$)、预后良好组($n=62$)。

1.5 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 比较。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。采用多因素Logistic回归分析急性冠脉综合征患者预后不良的影响因素。采用ROC分析心电图联合血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平预测急性冠脉综合征患者预后不良的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性冠脉综合征患者预后不良的单因素分析

两组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、合并症比较差异无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组血清ST段抬高、fQRS发生率及血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 急性冠脉综合征患者预后不良的多因素Logistic回归分析

将单因素中有差异信息纳入多因素Logistic回归分析,以预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以aVR导联、fQRS、Ckmb、NT-proBNP、D-D为自变量。经多因素Logistic回归分析证实,ST段抬高、fQRS及血清Ckmb、NT-proBNP、D-D水平是急性冠脉综合征患者预后不良的影响因素($P > 0.05$)。见表2。

表1 急性冠脉综合征患者预后不良的单因素分析

因素	[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]		t/χ^2 值	P值
	预后不良组 (n=38)	预后良好组 (n=62)		
性别				
男	20(52.63)	36(58.06)	0.282	0.595
女	18(47.37)	26(41.94)		
年龄(岁)	59.87±10.12	58.94±10.35		
BMI(kg/m ²)	25.12±2.56	24.95±2.33		
吸烟史	12(31.58)	20(32.26)	0.005	0.944
饮酒史	19(50.00)	36(58.06)	0.619	0.431
合并症				
糖尿病	8(21.05)	16(25.81)	0.292	0.589
高血压	10(26.32)	20(32.26)	0.396	0.529
高脂血症	7(18.42)	13(20.97)	0.096	0.757
aVR导联				
ST段抬高	22(57.89)	20(32.26)	6.357	0.012
非ST段抬高	16(42.11)	42(67.74)		
fQRS	22(57.89)	18(29.03)	8.178	0.004
实验室指标				
Ckmb(U/L)	36.36±10.24	25.16±8.33	5.975	<0.001
NT-proBNP(pg/L)	354.63±100.59	220.45±80.12	7.367	<0.001
D-D(mg/L)	0.76±0.20	0.51±0.13	7.581	<0.001

表2 急性冠脉综合征患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI
ST段抬高	非ST段抬高=0, ST段抬高=1	0.672	0.279	5.793	1.959	1.133~3.387
fQRS	无=0, 有=1	0.644	0.224	8.282	1.904	1.228~2.952
Ckmb	连续变量	0.620	0.256	5.855	1.859	1.125~3.072
NT-proBNP	连续变量	0.720	0.273	6.933	2.054	1.202~3.510
D-D	连续变量	0.683	0.287	5.661	1.979	1.128~3.472

2.3 心电图联合血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平预测急性冠脉综合征患者预后不良的 ROC 分析

经 ROC 分析证实,血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平可用于预测急性冠脉综合征患者预后不良,曲线下面积分别为 0.935、0.919、0.839,心电图联合以上血清指标进行预测可获得更高曲线下面积 0.952($P>0.05$)。见表 3、图 1。

表3 心电图联合血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平预测急性冠脉综合征患者预后不良的 ROC 分析

指标	AUC	SE值	95% CI	最佳截断值	敏感度	特异性
Ckmb	0.935	0.023	0.890~0.981	30.79 U/L	0.884	0.926
NT-proBNP	0.919	0.026	0.868~0.969	286.33 pg/L	0.877	0.903
D-D	0.839	0.042	0.756~0.920	0.62 mg/L	0.842	0.899
联合	0.952	0.024	0.905~0.997		0.909	0.950

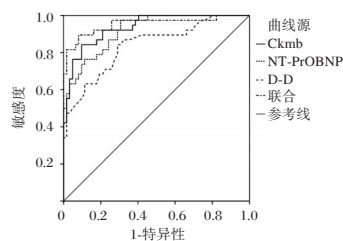


图1 ROC 曲线图

3 讨论

急性冠脉综合征主要是由冠状动脉内的斑块破裂,导致血栓形成,引起血管狭窄或完全阻塞,使得心肌细胞无法获得足够的血液和氧气供应所引发,主要包括不稳定型心绞痛和心肌梗死,临床症状包括胸痛、呼吸困难等,严重时可能导致心力衰竭或猝死。因此,尽早诊治,明确影响患者预后的危险因素十分重要^[5]。

本次研究结果显示,预后不良组血清 ST 段抬高、fQRS 发生率及血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平均高于预后良好组;多因素 Logistic 回归分析证实,ST 段抬高、fQRS 及血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平是急性冠脉综合征患者预后不良的影响因素。结果提示以上因素影响急性冠脉综合征患者预后,分析原因:①ST 段抬高的程度与心肌梗死的范围和严重程度之间存在着密切的关联,ST 段的抬高通常提示冠状动脉内存在血栓形成或斑块破裂的情况,会导致心肌供血不足,进一步引起心肌细胞损伤或坏死,影响急性冠脉综合征患者预后^[6]。②fQRS 是指心电图上 QRS 波群的不规则和破碎现象,通常表现为 QRS 波群的额外 R 波、S 波或波峰的切迹,反映心肌梗死区域内的电生理异质性和心肌纤维化^[7]。而 fQRS 的存在提示心肌梗死区域内的电生理不稳定,易增加心律失常风险;此外,fQRS 反映了心肌梗死区域内的微循环障碍和心肌缺血,进而导致患者预后不良^[8]。Ckmb 水平的升高反映了心肌损伤程度,心肌损伤越严重,预后通常越差;另,Ckmb 水平的升高可能与炎症反应的加剧有关,心肌损伤后,局部炎症反应增强,释放出大量的炎症因子,进一步加重心肌损伤和血管内皮功能障碍,从而导致预后不良^[9-10]。高水平的 NT-proBNP 反映了心脏的应激状态和心功能的受损程度,NT-proBNP 作为一种心脏应激标志物,其水平升高表明心脏负荷增加,心室壁张力升高,增加心衰风险;急性冠脉综合征患者体内的炎症反应可能通过激活心肌细胞和内皮细胞,促进 NT-proBNP 的分泌^[11-12];另,急性冠脉综合征患者的心脏应激状态会激活内分泌系统,特别是肾上腺素和去甲肾上腺素的释放,这些神经内分泌因子会进一步刺激 NT-proBNP 的分泌,从而形成恶性循环,增加不良预后的风险^[13]。D-D 水平的升高反映了体内高凝状态和继发性纤溶活性增强,高水平的 D-D 反映了严重的血管内皮损伤和炎症反应,易导致血栓形成和溶解的恶性循环,进而影响患者预后^[14-15]。进一步行 ROC 分析证实,血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平可用于预测急性冠脉综合征患者预后不良,曲线下面积分别为 0.935、0.919、0.839;心电图联合以上血清指标进行预测可获得更高曲线下面积 0.952,提示心电图联合实验室指标共同预测急性冠脉综合征患者预后的价值更高。心电图作为一种快速、简便的诊断工具,能够实时捕捉心脏电活动的变化,为急性冠脉综合征的诊断提供重要依据。但心电图可能无法准确反映早期或轻微的心肌缺血病情,联合血清中的 Ckmb、NT-proBNP 和 D-D 进行评估,可以更全面地评估急性冠脉综合征患者的病情和预后。

(下转第 1554 页)

血清 GLP-1、Alarin、SFRP-4 水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值

温雨婷 颜一丹 陈炎 蔡奚梅*

【摘要】目的 探究血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、Alarin、分泌型卷曲相关蛋白-4(SFRP-4)水平对妊娠期糖尿病(GDM)不良妊娠结局的预测价值。**方法** 选取2022年9月至2023年9月于常熟市中医院按时产检并完成分娩的100例GDM产妇作为研究对象,根据妊娠结局将其分为妊娠结局不良(不良组,34例)和妊娠结局良好(良好组,66例)。比较两组产妇一般资料以及血清GLP-1、Alarin、SFRP-4水平,多因素Logistic回归模型分析影响GDM患者妊娠结局的相关因素,ROC曲线分析血清GLP-1、Alarin、SFRP-4水平对GDM患者妊娠不良的预测价值。**结果** 妊娠结局不良组GDM产妇HbA1c、FPG、2h PG以及血清Alarin、SFRP-4水平均高于妊娠结局良好组,血清GLP-1水平则低于良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。FPG、Alarin、SFRP-4是GDM患者妊娠结局不良的独立危险因素,GLP-1则是保护性因素(均 $P<0.05$)。血清GLP-1、Alarin、SFRP-4联合预测GDM患者妊娠结局不良的曲线下面积为0.933,高于单一指标检测($P<0.05$)。**结论** GDM患者血清GLP-1水平降低、Alarin、SFRP-4水平升高是其妊娠结局不良的危险因素,三者联合检测对其妊娠结局不良具有较高的预测效能。

【关键词】 妊娠期糖尿病;妊娠结局;胰高血糖素样肽-1;Alarin;分泌型卷曲相关蛋白-4

Prognostic value of serum GLP-1, alarin and SFRP-4 levels in adverse pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus

WEN Yuting, YAN Yidan, CHEN Yan, CAI Ximei*

(Department of Obstetrics, Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changshu, Jiangsu, China, 215500)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the predictive value of serum glucagon-like peptide-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), alarin and secreted curl associated protein-4 (secreted frizzled-related protein-4, SFRP-4) levels in adverse pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus (gestational diabetes mellitus, GDM). **Methods** A total of 100 women with GDM who underwent on-time labor check-up and delivered at Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine from September 2022 to September 2023 were retrospectively selected as the study subjects. Based on pregnancy outcomes, they were divided into poor pregnancy outcomes (adverse group, 34 cases) and good pregnancy outcomes (good group, 66 cases). The general data and serum levels of GLP-1, alarin and SFRP-4 were compared between the two groups. A multivariate logistic regression model was used to analyze the related factors affecting pregnancy outcomes in GDM patients. An ROC curve was used to analyze the predictive value of serum GLP-1, Alarin and SFRP-4 levels for adverse pregnancy outcomes in GDM patients. **Results** The levels of HbA1c, FPG, 2h PG, and serum alarin and SFRP-4 in women with a poor pregnancy outcome group were higher than those in the good pregnancy outcome group, while the levels of serum GLP-1 were lower than those in the good pregnancy outcome group ($P<0.05$). FPG, alarin, and SFRP-4 were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in GDM patients, while GLP-1 was a protective factor (all $P<0.05$). The area under the curve of serum GLP-1, alarin, and SFRP-4 combined to predict adverse pregnancy outcomes in GDM patients was 0.933, which was higher than that of single indicator detection ($P<0.05$). **Conclusion** The decrease in serum GLP-1 levels and the increase in alarin and SFRP-4 levels in GDM patients are risk factors for adverse pregnancy outcomes. The combined detection of these three factors has high predictive efficacy for adverse pregnancy outcomes.

【KEY WORDS】 Gestational diabetes mellitus; Pregnancy outcome; Glucagon-like peptide-1; Alarin; Secretary curl associated protein-4

基金项目:常熟市卫生健康委员会科技计划项目(csws202104)

作者单位:常熟市中医院产科,江苏,常熟215500

*通信作者:蔡奚梅, E-mail:cscaiximei@126.com

近年来,随着我国生育政策的开放以及生活水平的提高,高龄、肥胖产妇增加,妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发病率呈现上升趋势^[1-2]。研究显示^[3], GDM患者并发其他妊娠合并症以及发生早产、胎儿宫内延迟发育、新生儿呼吸窘迫、生殖道感染等不良妊娠结局的风险较健康产妇更高。因此探寻GDM患者不良妊娠结局的早期评价指标,以指导临床及时采取有效措施干预,对减少不良妊娠结局的发生以及改善GDM患者远期预后均有重要临床意义。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由胃肠道分泌的一种细胞因子,对胰岛素、胰高血糖素的生成及分泌具有调节作用^[4]。Alarin最初作为一种血管活性肽被发现,但随研究深入发现Alarin对于胰岛素敏感性、骨骼肌葡萄糖摄取等生理过程亦具有调节作用^[5]。分泌型卷曲相关蛋白-4(secreted frizzled-related protein-4, SFRP-4)是新发现的脂肪因子,与炎症反应、胰岛素分泌等有关,研究显示其是孕妇发生GDM的危险因素^[6]。本研究旨在探讨GDM患者血清GLP-1、Alarin、SFRP-4表达水平以及对其不良妊娠结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集100例2022年9月至2023年9月于常熟市中医院定期产检并完成分娩的GDM产妇资料。纳入标准:①年龄20~40岁,单胎妊娠。②按时产检并完成分娩,临床资料完整,知悉本研究内容,自愿签署知情同意书。③GDM诊断参考《妊娠期高血糖诊治指南(2022)》^[7]中推荐标准:孕妇妊娠24~28周期间空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)阳性(口服75 g葡萄糖后1 h、2 h血糖值 ≥ 10.0 、 8.5 mmol/L),符合以上任一标准即诊断GDM。排除标准:①伴有妊娠期高血压等其他妊娠合并症,对妊娠结局有影响患者。②多胎妊娠、胎儿宫内发育受限或先天畸形。③既往有糖尿病史、伴有血液系统、免疫系统疾病者。④有甲状腺疾病、器质性疾病、多囊卵巢综合征者。⑤近期有感染或服用影响糖代谢的药物者。本研究通过医院医学伦理委员会批准后开展。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

通过医院电子病历系统、产妇产检记录等收集整理GDM产妇一般资料,包括年龄、孕周、孕次、产次、生产方式、孕前体质质量指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、糖化血红蛋白(hemoglobin a1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2h血糖(2 hours postprandial glucose, 2h PG)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment - insulin resistance, HOMA -

IR)、C肽水平等。胰岛素、C肽、生产方式是否需要纳入。

1.2.2 实验室指标检测

于产妇分娩前检查时采集其空腹外周静脉血5 mL,室温静置20 min后,进行离心处理(转速:3 000 r/min,时间:10 min,离心半径:15 cm),收集上清于 -80°C 冰箱中保存备检。GLP-1、Alarin、SFRP-4水平测定均采用酶联免疫吸附法,试剂盒分别购自上海泽叶生物科技有限公司、武汉纽斯特生物技术有限公司、Elabscience公司,严格按照试剂盒说明操作。

1.2.3 妊娠结局评价

定义出现胎儿宫内窘迫、巨大胎儿、早产、死胎、胎膜早破、生殖道感染、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿窒息、新生儿低血糖等情况为不良妊娠结局,将发生不良妊娠结局的GDM患者纳入不良组,共34例,其余生产顺利,无上述母婴不良事件发生的产妇纳入良好组,共66例。

1.3 统计学方法

数据资料分析采用统计学软件SPSS 24.0完成,计量资料经K-S检验符合正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较进行独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,比较进行 χ^2 检验;GDM患者妊娠结局的相关影响因素分析采用多因素Logistic回归模型;血清GLP-1、Alarin、SFRP-4水平对GDM患者妊娠不良结局的预测价值通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同妊娠结局GDM产妇一般资料比较

妊娠结局不良组GDM产妇HbA1c、FPG、2h PG以及血清Alarin、SFRP-4水平高于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良组GDM产妇血清GLP-1水平则低于良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组产妇年龄、分娩孕周、孕次、产次、生产方式、孕前BMI、糖尿病家族史、血压、血脂等其余资料比较,差异均不具统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 GDM患者妊娠结局的影响因素分析

多因素Logistic回归模型以GDM患者妊娠结局作为因变量,纳入表1中差异具有统计学意义的指标作为自变量,结果显示FPG、Alarin、SFRP-4是GDM患者妊娠结局不良的独立危险因素,而GLP-1则是其保护性因素(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清GLP-1、Alarin、SFRP-4与GDM患者妊娠结局不良的预测价值

将GLP-1、Alarin、SFRP-4作为检验变量绘制ROC曲线,结果显示GLP-1、Alarin、SFRP-4单独检测的曲线下面积(AUC)分别为0.811、0.829、0.859,三者联合检测的AUC为0.933(均 $P < 0.05$)。见表3、图1。

3 讨论

研究显示^[8], GDM患者出现不良妊娠结局的风险较糖耐量正常孕妇明显升高,严重威胁着母婴生命健康。随着我国“二孩”、“三胎”生育政策的开放,高龄产妇的增加,我国GDM发生率在逐年递增,带来了极大的社会经济负担和国

表1 不同妊娠结局GDM产妇一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	不良组(n=34)	良好组(n=66)	统计量	P值
年龄(岁)	28.26±3.49	27.63±3.12	0.919	0.361
分娩孕周(周)	26.42±1.87	27.09±1.95	1.650	0.102
孕次(次)	3.12±0.38	2.86±0.32	1.665	0.099
产次			0.178	0.673
初产妇	16(47.06)	34(51.52)		
经产妇	18(52.94)	32(48.48)		
生产方式			0.346	0.556
自然分娩	18(52.94)	39(59.09)		
剖宫产	16(47.06)	27(40.91)		
孕前BMI(kg/m ²)	25.15±1.32	25.03±1.13	0.475	0.636
糖尿病家族史	9(26.47)	13(19.70)	0.600	0.439
SBP(mmHg)	128.92±3.23	127.84±3.07	1.637	0.105
DBP(mmHg)	76.65±5.78	77.43±4.38	0.755	0.452
TG(mmol/L)	2.86±0.81	2.61±0.67	1.644	0.103
TC(mmol/L)	5.74±1.09	5.96±1.13	0.933	0.353
LDL-C(mmol/L)	2.57±0.84	2.53±0.61	0.272	0.786
HDL-C(mmol/L)	1.39±0.31	1.38±0.29	0.159	0.874
HbA1c(%)	6.03±1.04	5.31±0.72	4.053	<0.001
FPG(mmol/L)	6.38±0.56	5.54±0.33	9.436	<0.001
2h PG(mmol/L)	10.37±1.61	9.12±0.64	5.535	<0.001
HOMA-IR	3.67±0.75	3.42±0.58	1.844	0.068
C肽(ng/mL)	2.33±0.41	2.19±0.49	1.427	0.157
GLP-1(pmol/L)	9.24±2.42	12.89±3.25	5.771	<0.001
Alarin(mg/L)	0.54±0.17	0.35±0.11	6.754	<0.001
SFRP-4(ng/mL)	7.24±1.42	5.31±1.23	7.049	<0.001

表2 GDM患者妊娠结局不良的多因素Logistic回归分析

因素	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
HbA1c	0.834	0.448	3.466	2.303	0.957~5.540	0.063
FPG	1.439	0.437	10.843	4.216	1.790~9.930	0.001
2h PG	1.131	0.896	1.593	3.099	0.535~17.942	0.207
GLP-1	-1.219	0.343	12.630	0.269	0.151~0.579	<0.001
Alarin	1.087	0.319	11.611	2.965	1.587~5.541	0.001
SFRP-4	1.656	0.441	14.101	5.238	2.207~12.433	<0.001

表3 血清GLP-1、Alarin、SFRP-4与GDM患者妊娠结局不良的预测价值

指标	截断值	AUC	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P值
GLP-1	10.729	0.811	0.552	79.4	75.8	0.727~0.894	<0.001
Alarin	0.375	0.829	0.535	85.3	68.2	0.740~0.918	<0.001
SFRP-4	7.000	0.859	0.600	67.6	92.4	0.779~0.940	<0.001
联合检测		0.933	0.821	88.4	93.9	0.881~0.986	<0.001

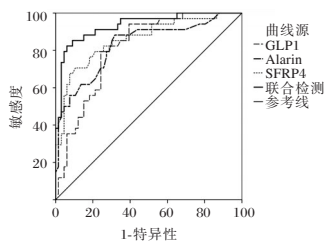


图1 ROC曲线图

民健康压力,是影响我国孕妇及围生儿健康的重要公共卫生问题^[9]。因此探索影响GDM患者妊娠结局的相关因素,寻找有效预测妊娠结局不良的可靠生物学标志物,以指导临床

早期给予科学的控糖治疗,降低GDM患者妊娠不良风险成为临床研究的重要课题。

目前有关GDM发病机制研究中,胎盘分泌大量与胰岛素具有拮抗作用的催乳素、泌乳素等激素,使得孕妇机体呈现胰岛素抵抗状态、对胰岛素敏感性下降是被普遍认可的病理因素^[10]。基础研究表明^[11],GLP-1具有促进 β 细胞增殖分化以及再生的作用,从而具有促进胰岛素合成及分泌、抑制胰高血糖素分泌的生理活性,能够起到抑制食欲、减轻体重的效果,研究证实其是糖尿病的保护性因子。Alarin可以通过刺激脂联素等相关因子的合成释放,影响机体脂肪的合成、分化和蓄积,进而对机体炎症反应、糖脂代谢、胰岛素抵抗等产生影响^[12]。SFRP-4是一种脂肪因子,可以与炎症因子相互作用参与Wnt信号通路的调节,使得胰岛 β 细胞功能紊乱,胰岛素分泌受抑制,对胰岛组织造成慢性炎症损害^[13]。本研究结果显示,GDM妊娠结局不良组血清GLP-1水平低于良好组,Alarin、SFRP-4则显著高于良好组,多因素Logistic回归分析亦显示Alarin、SFRP-4均是GDM患者妊娠结局不良的独立危险因素,而GLP-1则是保护性因素。徐妍等^[14]研究显示,在GDM妊娠结局不良患者中,其血清GLP-1水平低于妊娠结局良好的GDM患者,与患者妊娠结局具有密切关系。有研究显示^[15],Alarin水平在健康人群、2型糖尿病非肥胖患者以及2型糖尿病肥胖患者中呈现逐渐上升趋势,且其水平受HbA1c等糖代谢指标的影响。蒋晓辉等^[16]研究显示,在GDM患者中观察到异于健康孕妇的SFRP-4高表达,且与GDM患者血糖血脂代谢异常、胰岛素抵抗等的发生存在明显正相关,对于GDM的发生及病情评估具有重要意义。王琛琛等^[17]研究表明,GDM患者SFRP-4水平异常升高,且是导致巨大胎儿出现的危险因素。本研究结果与上述既往相关研究结果保持高度一致性,进一步证实GLP-1、Alarin、SFRP-4确系与GDM患者妊娠结局不良密切相关。本研究进一步绘制ROC曲线分析GLP-1、Alarin、SFRP-4对GDM患者不良妊娠结局的预测价值,结果显示GLP-1、Alarin、SFRP-4均具有一定预测效能,且三者联合检测能显著提高其诊断效能,AUC为0.933,敏感度和特异度高达88.4%和93.9%,联合检测时三个指标或存在互补性,从而提高了预测效能。

综上所述,GDM妊娠结局不良患者血清GLP-1水平下降,Alarin、SFRP-4水平上升,3个指标均与GDM妊娠结局不良的发生密切相关,是其独立影响因素,三者联合检测对GDM患者妊娠结局不良具有较高的预测效能,可为临床早期干预提供依据。

参考文献

[1] 姚瑛,金青青,陈青华. 妊娠期糖尿病相关危险因素的关联规则研究[J]. 中国卫生统计, 2023,40(4):559-562.
 [2] Zhou L, Liu J, Zhou M. A comprehensive meta-analysis on the association between vitamin C intake and gestational diabetes mellitus: Insights and novel perspectives [J]. Medicine (Baltimore), 2023,102(32):e34740.

- [3] 袁琳,朱雯雯,崔县伟,等.生物标志物在妊娠期糖尿病患者早产预测中的研究进展[J].南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(5):738-744.
- [4] Rahman A, Alqaisi S, Saith SE, et al. The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist on the Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review [J]. *Cardiol Res*, 2023, 14(4):250-260.
- [5] Gül FC, Kobat SG, Çelik F, et al. Plasma and aqueous levels of alarin and adipisin in patients with and without diabetic retinopathy[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):176.
- [6] Schuitemaker JHN, Beernink RHJ, Franx A, et al. First trimester secreted Frizzled-Related Protein 4 and other adipokine serum concentrations in women developing gestational diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2020,15(11):e0242423.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会.妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J].中华妇产科杂志,2022,57(1):3-12.
- [8] Jaworsky K, DeVillez P, Alexander JM, et al. Effects of an Eating Pattern Including Colorful Fruits and Vegetables on Management of Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial[J]. *Nutrients*, 2023,15(16):3624.
- [9] 范岩峰,钟红秀,李丽榕,等.营养干预对妊娠期糖尿病孕妇孕中期体重增长和血脂代谢水平及分娩结局的影响[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(9):929-933.
- [10] 杨雅媚,张程举,胡灏懿,等.妊娠期糖尿病患者血清 microRNA-122、血管内皮生长因子的表达及与围生儿结局的关系[J].中国现代医学杂志,2022,32(10):42-46.
- [11] Cersosimo E, Alatrach M, Solis-Herrera C, et al. Emergence of a New Glucoregulatory Mechanism for Glycemic Control With Dapagliflozin/Exenatide Therapy in Type 2 Diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023,109(1):161-170.
- [12] 毛顺峰,冯俊杰.载脂蛋白 A5 及 Alarin 在肥胖儿童中的表达水平及其与 IR 的相关性[J].重庆医学,2021,50(23):4039-4042+4047.
- [13] 金倩倩,李华君,王晓蕴,等.糖尿病肾病患者血清分泌型卷曲相关蛋白-4、脂氧素 A4、趋化素的表达及意义[J].实用临床医药杂志,2022,26(21):41-45+64.
- [14] 徐妍,李林霞.血清摄食抑制因子 1、肥胖抑制素和胰高血糖素样肽 1 水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值[J].第二军医大学学报,2021,42(12):1428-1433.
- [15] Zhou X, Luo M, Zhou S, et al. Plasma Alarin Level and Its Influencing Factors in Obese Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 27(14):379-385.
- [16] 蒋晓辉,宋欢欢,王冉.血清 SHBG、nesfatin-1 及 sFRP4 在妊娠期糖尿病早期诊断中的价值[J].热带医学杂志,2020,20(6):815-819.
- [17] 王琛琛,陈薇,丁其培,等.妊娠期糖尿病孕妇分娩巨大儿的危险因素分析[J].中国计划生育学杂志,2022,30(11):2647-2651.

(上接第 1550 页)

综上所述,ST 段抬高、fQRS 发生率高及血清 Ckmb、NT-proBNP、D-D 水平升高均为急性冠脉综合征预后不良的危险因素,以上指标联合预测可获得更高的敏感度及特异性。

参考文献

- [1] 王传池,吴珊,江丽杰,等.1990-2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1883-1893.
- [2] 孙雪,崔琛琛,刘桂付.心电图指标结合 BNP、SIRI 对 AMI 患者的预后评估价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(11):1943-1947.
- [3] 蒋鲁生,蔡卫东.心电图联合不同心肌损伤标志物在疑似急性冠脉综合征患者快速诊断中的应用[J].山东医药,2020,60(31):82-85.
- [4] 梁峰,沈珠军,方全,等.2014 年美国心脏协会/美国心脏病学院关于非 ST 抬高急性冠脉综合征患者治疗指南(一)[J].中国心血管病研究,2015,13(7):596-601.
- [5] 黄燕,赵亚子,夏泉,等.CYP2C19 基因检测指导急性冠脉综合征患者抗血小板个体化治疗的药物经济学系统评价[J].药物流行病学杂志,2019,28(1):44-50+58.
- [6] Cakir C, Yemlihan C, Akbal O, et al. Clinical characteristics and angiographic findings of non-ST-elevation acute coronary syndrome patients admitted with normal electrocardiogram.[J]. *J Electrocardiol*, 2020, 60(6):77-81.
- [7] 陈彬,张永军,马智会,等.碎裂 QRS 波群与 ACS 患者冠脉病变程度及短期预后的关系[J].心血管康复医学杂志,2020,29(4):439-442.
- [8] 李占海.碎裂 QRS 波预测 ST 段抬高型心肌梗死患者院内心律失常的价值探讨[J].山西医药杂志,2019,48(24):3087-3089.
- [9] Nuccia M, Stefano S, Luca AF, et al. Outcomes of Elderly Patients with ST-Elevation or Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention-ScienceDirect[J]. *Am J Med*, 2019, 132(2):209-216.
- [10] 马贵洲,徐荣和,周琳洁,等.急性前壁心肌梗死患者急诊经皮冠脉介入术后主动脉内球囊反搏与重组人脑利钠肽对心功能的保护作用[J].实用医学杂志,2022,38(21):2720-2726.
- [11] 周奕,薛青,李玥.HEART 评分联合 NT-proBNP 对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者心血管不良事件的预测价值[J].中华急诊医学杂志,2022,31(3):374-378.
- [12] 陈鑫森,邵萌,张天,等.血液学参数预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后发生主要不良心血管事件的价值研究[J].中国全科医学,2020,23(27):3389-3395.
- [13] Choudhary R, Goswami S. Abstract 14577: Electrocardiogram Parameters for Predicting the Severity of Coronary Artery Disease in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome[J]. *Circulation*, 2023, 148(1):14577-14577.
- [14] 饶甲环,马煜盛,龙洁旎,等.血浆 D-二聚体/纤维蛋白原比值及超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征中的临床价值[J].解放军医学杂志,2018,43(11):943-949.
- [15] 纪磊,姜琦,张欢,等.急性冠脉综合征患者红细胞分布宽度与血浆 D 二聚体水平的临床研究[J].中国实验诊断学,2019,23(9):1522-1524.

PSMA-PET/CT 联合血清 CTHRC1、PKM2 对前列腺癌诊断价值

张粤 茆飞 刘帅 傅广波*

【摘要】目的 研究前列腺特异性膜抗原正电子发射计算机断层扫描(PSMA-PET/CT)联合血清胶原三股螺旋重复蛋白1(CTHRC1)、丙酮酸激酶M2(PKM2)对前列腺癌(PCa)的诊断价值。**方法** 选取2022年1月至2024年6月于南京医科大学附属淮安第一医院泌尿外科就诊的疑似PCa患者118例,根据穿刺活检结果分为PCa组(71例)和非PCa组(47例),比较两组患者的血清指标和PSMA-PET/CT结果。**结果** 与非PCa组相比,PCa组的血清尿酸水平较低,总前列腺特异性抗原(tPSA)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、CTHRC1、PKM2及tPSA密度、前列腺/脾脏摄取比值(TSR)均高于非PCa组,差异有统计学意义($P<0.05$);tPSA、CRP、IL-6、CTHRC1、PKM2、tPSA密度、TSR均为PCa的危险因素($P<0.05$);受试者工作特征(ROC)分析显示,CTHRC1、PKM2、tPSA密度、TSR均对PCa具有诊断价值,上述指标联合诊断PCa的曲线下面积(AUC)、敏感度和特异度均最大,优于单一检测($P<0.05$);相关性分析显示,CTHRC1、PKM2、tPSA密度、TSR均与PRIMARY分级正相关($P<0.05$)。**结论** PCa患者的CTHRC1、PKM2水平及tPSA密度、TSR均高于非PCa患者,且相较于单一指标,PSMA-PET/CT联合血清CTHRC1、PKM2对PCa具有更好的诊断价值。

【关键词】 前列腺癌;胶原三股螺旋重复蛋白1;丙酮酸激酶M2;前列腺特异性膜抗原正电子发射计算机断层扫描;影像学

The diagnostic value of PSMA - PET/CT combined with serum CTHRC1 and PKM2 in prostate cancer

ZHANG Yue, MAO Fei, LIU Shuai, FU Guangbo*

(Urology, Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 223300)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the diagnostic value of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography (PSMA-PET/CT) combined with serum collagen triple helix repeat protein 1 (CTHRC1) and pyruvate kinase M2 (PKM2) in prostate cancer (PCa). **Methods** A total of 118 patients with suspected PCa admitted to the Department of Urology, at the Affiliated Huai'an No.1 Hospital of Nanjing Medical University from January, 2022 to June, 2024 were selected and divided into the PCa group (71 cases) and the non-pca group (47 cases) based on the results of puncture biopsy. The serum indexes and PSMA-PET/CT results between the two groups were compared. **Results** Compared to the non-PCa group, the PCa group had a lower serum uric acid level and higher levels of total prostate specific-antigen (tPSA), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), CTHRC1, PKM2, tPSA density, and prostate/spleen uptake ratio (TSR). These differences were statistically significant ($P<0.05$). tPSA, CRP, IL-6, CTHRC1, PKM2, tPSA density, and TSR were all identified as risk factors for PCa ($P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that CTHRC1, PKM2, tPSA density, and TSR were all valuable for diagnosing PCa ($P<0.05$). The combined detection of these indicators in diagnosing PCa had the largest area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity, outperforming single detection. Correlation analysis showed that CTHRC1, PKM2, tPSA density, and TSR were positively correlated with PRIMARY grade ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CTHRC1 and PKM2, tPSA density, and TSR in PCa patients are higher than those in non-PCa patients. PSMA-PET/CT combined with serum CTHRC1 and PKM2 has better diagnostic value for PCa than a single index.

【KEY WORDS】 Prostate cancer; CTHRC1; PKM2; PSMA-PET/CT Imaging

基金项目:淮安市科技计划项目(HAB2024013)

作者单位:南京医科大学附属淮安第一医院泌尿外科,江苏,南京223300

*通信作者:傅广波, E-mail:fgb200@vip.163.com

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是全球范围内最常见的男性恶性肿瘤之一,多发于75岁以上人群,自2012年以后其发病率呈逐年增长趋势^[1]。早期诊断PCa有助于尽早展开精准治疗,延缓癌症恶化,降低患者的死亡风险^[2]。目前,PCa的诊断金标准是组织穿刺活检,此方法难以及时监测癌症的恶化程度,且过度活检易加重疼痛及穿刺区域感染、出血的风险,影响患者治疗依从性。放射性核素标记的前列腺特异性膜抗原正电子发射计算机断层扫描(Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography, PSMA-PET/CT)是一种无创影像学诊断方法,在PCa的诊断、风险分层和监测中具有良好价值^[3]。此外,胶原三股螺旋重复蛋白1(Collagen Triple Helix Repeat Containing 1, CTHRC1)和丙酮酸激酶M2(Pyruvate Kinase M2, PKM2)与癌细胞的增殖、侵袭、黏附、转移等病理变化相关,可作为诊断和评估PCa的潜在血清生物标志物^[4-5]。本研究旨在探讨PSMA-PET/CT联合血清CTHRC1、PKM2检测的应用价值,以期优化PCa的无创诊断和病情监测、指导临床治疗、改善患者的预后等提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年6月于南京医科大学附属淮安第一医院泌尿外科就诊的疑似PCa患者118例,年龄平均(65.61±8.01)岁,根据14针MRI-TRUS认知融合经会阴前列腺穿刺活检(系统穿刺12针,兴趣点穿刺2针)结果分为PCa组(71例)和非PCa组(47例)。所有患者均已签署知情同意书。纳入标准:①参考《NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer (2021)》^[6],男性患者,年龄>18岁,病历资料完整清晰,临床表现为尿频尿急、排尿困难、血尿等,直肠指检发现结节,前列腺磁共振成像平扫检查可见前列腺信号异常,血清酸性磷酸酶明显升高;②未进行药物治疗、手术或放化疗。排除标准:①合并泌尿系统疾病、全身性感染、其他恶性肿瘤、重要器官或系统功能障碍;②合并意识丧失、精神疾病或认知障碍;③不能较长时间静息平卧;④存在CT或磁共振成像检查禁忌症。脱落标准:①PSMA-PET/CT图像模糊或缺失,影响诊断;②患者不接受活检,或活检与PSMA-PET/CT检查间隔超过1个月。本研究已获南京医科大学附属淮安第一医院医学伦理委员会批准,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

血清指标:于入院当日或次日的清晨,采集患者的空腹静脉血5 mL,低温下离心制备血清。全自动生化分析仪检测血清肌酐、尿酸、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水

平,肾小球滤过率(Estimated glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR=186 \times \text{血清肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (\text{女性} \times 0.742)$;电化学发光法检测血清总前列腺特异性抗原(Total prostate specific antigen, tPSA)水平;酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、CTHRC1、PKM2水平。

PSMA-PET/CT:于血清检查后的2周内,GE Discovery PET/CT扫描仪获取全身PET/CT图像,扫描前1 h静脉注射2.0 MBq/kg的¹⁸F-PSMA-1007。由两位经验丰富的影像学医师双盲阅片,计算前列腺体积和tPSA密度,前列腺体积(cm^3)=上下径×左右径×前后径×0.52,tPSA密度=血清tPSA水平/前列腺体积。分别划定前列腺最高放射性聚集区和脾脏中心区,由计算机自动测量前列腺最大标准摄取值(Max standard uptake value, SUVmax)和脾脏平均标准摄取值,计算前列腺/脾脏摄取比值(Tumor to spleen uptake ratio, TSR), $\text{TSR}=\text{SUVmax}/\text{脾脏平均标准摄取值}$ 。采用PRIMARY评分^[7]进行病理分级:1分,前列腺内无明显的PSMA活性或低级别活性;2分,移行区弥漫性活性或中央区对称性活性,不延伸至前列腺边缘;3分,移行区局灶性活性,视觉上比背景移行区活性高至少两倍;4分,外周区局灶性活性;5分,SUVmax>12。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,两组间行 t 检验,多组间行方差检验;采用Logistic回归进行多因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线计算曲线下面积(AUC)和截断值下的敏感度、特异度等,分析各指标对PCa的诊断价值;采用Spearman分析CTHRC1、PKM2、tPSA与PSMA-PET/CT病理分级的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和血清指标比较

两组年龄、eGFR差异无统计学意义($P > 0.05$),与非PCa组相比,PCa组的血清尿酸水平较低,tPSA、CRP、IL-6、CTHRC1、PKM2水平均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组PSMA-PET/CT结果比较

PCa组的tPSA密度和TSR均高于非PCa组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 多因素分析各指标与PCa的关系

以是否发生PCa(PCa赋值为1,非PCa赋值为0)为因变量、以上述 $P < 0.05$ 的指标为自变量作多因素Logistic回归分析,结果显示tPSA、CRP、IL-6、CTHRC1、PKM2、tPSA密度、TSR均为PCa的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组一般资料和血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	eGFR ($\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$)	尿酸 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	tPSA (ng/mL)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	CTHRC1 (ng/mL)	PKM2 (ng/mL)
非PCa组	47	65.51±7.36	90.40±18.52	358.42±50.47	14.63±4.55	0.34±0.12	24.18±5.85	32.14±5.53	11.78±2.96
PCa组	71	67.34±8.39	86.53±15.39	334.00±60.22	33.12±9.02	0.46±0.31	28.85±7.40	42.52±8.41	16.40±5.11
<i>t</i> 值		1.217	1.296	2.296	12.989	2.528	3.637	7.456	5.602
<i>P</i> 值		0.226	0.198	0.024	<0.001	0.013	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组 PSMA-PET/CT 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	tPSA 密度	TSR
非 PCa 组	47	0.38±0.21	1.19±0.35
PCa 组	71	0.77±0.29	2.02±0.44
t 值		7.939	10.853
P 值		<0.001	<0.001

表3 多因素分析各指标与 PCa 的关系

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
尿酸	-0.312	0.175	3.158	1.365	0.968~1.925	0.076
tPSA	0.407	0.081	24.993	1.502	1.281~1.762	<0.001
CRP	1.002	0.490	4.182	2.724	1.042~7.116	0.041
IL-6	0.111	0.036	9.551	1.118	1.042~1.200	0.002
CTHRC1	1.022	0.438	5.444	2.779	1.178~6.557	0.020
PKM2	0.432	0.202	4.574	1.540	1.037~2.289	0.032
tPSA 密度	0.226	0.089	6.418	1.254	1.053~1.494	0.011
TSR	2.519	0.685	13.523	12.416	3.243~47.541	<0.001

2.4 ROC 分析 CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 对 PCa 的诊断价值

ROC 分析显示,CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 均对 PCa 具有诊断价值($P < 0.05$),CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 联合诊断 PCa 的 AUC、敏感度和特异度均最大,优于单一检测。见表4、图1。

表4 CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 对 PCa 的诊断价值

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度	特异度	P 值
CTHRC1	0.848	0.778~0.919	36.841 ng/mL	78.90%	85.10%	<0.001
PKM2	0.786	0.705~0.867	15.315 ng/mL	59.20%	93.60%	<0.001
tPSA 密度	0.927	0.883~0.972	0.644	84.50%	97.90%	<0.001
TSR	0.939	0.897~0.980	1.528	88.70%	89.40%	<0.001
联合预测	0.995	0.988~1.000		94.40%	97.90%	<0.001

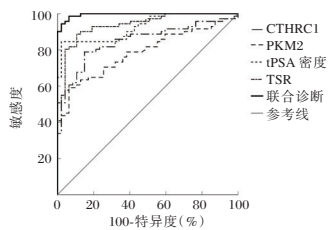


图1 ROC 曲线图

2.5 血清指标与 PSMA-PET/CT 病理分级的相关性

Spearman 相关性分析显示,CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 均与 PRIMARY 分级正相关($r=0.662、0.627、0.766、0.818, P$ 均<0.001)。

3 讨论

PCa 是世界范围内男性第二常见的癌症,全球估计有 140 万新发病例和 37.5 万人死亡,在我国 PCa 的发病率和死亡率相对较低,但仍是威胁男性健康的重要疾病之一^[8]。约 40%~70% 的患者确诊时 PCa 已发生转移,累及骨、肺、淋巴等组织,严重影响患者的生理健康和生命安全^[9]。因此,选取高敏感度、特异度的鉴别诊断方法对提高 PCa 生存率、改善患者的预后具有重要意义。

本研究结果显示,tPSA、CRP、IL-6、CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 均为 PCa 的危险因素,CTHRC1、PKM2、tPSA 密度和 TSR 对 PCa 均具有良好的诊断价值,上述指标联合诊断的 AUC、敏感度和特异度高于单一指标,且 CTHRC1、PKM2、tPSA 密度、TSR 均与 PSMA-PET/CT PRIMARY 分级呈正相关,提示 PSMA-PET/CT 联合血清 CTHRC1、PKM2 对 PCa 具有良好的诊断价值。

CTHRC1 是一种分泌性糖蛋白,可调节 I 型胶原合成、血运重建、组织纤维化等生理过程,Ma 等^[10]的研究表明,CTHRC1 受微小 RNA 的反向调节,其过度表达可抑制 E-钙黏蛋白并上调波形蛋白,以此介导上皮-间充质转化,促使癌细胞增殖、入侵、迁移并形成集落。在疑似 PCa 患者中,CTHRC1 水平的上升与前列腺增生、组织内发生胶原沉淀和纤维化相关,而 PCa 患者的 CTHRC1 水平明显高于非 PCa 患者,则提示癌细胞具有明显的增殖、分化和转移趋势,其水平与 PCa 严重程度正相关^[11]。此外,Tang 等^[12]的研究表明 CTHRC1 可激活细胞凋亡,并通过核因子-κB 相关信号通路促使炎症因子释放,以此加重炎症性疾病,与本研究中 PCa 患者 CRP、IL-6 较高的结果相近,提示 CTHRC1 可综合评估前列腺细胞炎症损伤和癌变情况,对 PCa 具有良好的诊断敏感度和特异度。

PKM2 参与有氧糖酵解,在肿瘤进展中常高度表达,可通过动态调节线粒体的形态和功能减少基因突变细胞凋亡,有助于肿瘤细胞在缺氧环境中生存和增殖,提高其侵袭能力和耐药性^[13]。然而在本研究纳入的指标中,PKM2 对 PCa 的诊断 AUC 和敏感度最低,这可能是因为 PKM2 的转录受缺氧诱导因子-1α 的激活,而 PCa 多发于 75 岁以上的老年群体,因呼吸、循环系统及线粒体功能衰退等原因,普遍存在组织器官缺血缺氧的情况,这些因素可影响 PKM2 的表达水平,干扰其对 PCa 的诊断^[14]。

PSMA-PET/CT 基于膜蛋白 PSMA 在 90% 以上的 PCa 细胞表面高度表达、且表达程度与肿瘤的侵袭性、转移倾向密切相关的检测原理,通过放射性示踪剂 ¹⁸F 等标记 PSMA,精准定位癌变病灶及其转移灶^[15]。本研究采用 TSR 作为诊断 PCa 的 PSMA-PET/CT 参数,是因为 ¹⁸F-PSMA-1007 可被肝、脾、胰脏、胆囊等生理性摄取,主要经肝胆代谢,于脾脏处可获得较为稳定的背景摄取值,有助于排除个体因素、¹⁸F-PSMA-1007 摄入量、PET/CT 操作差异等对结果的影响,提高 PCa 诊断准确性^[3]。

综上所述,PCa 患者的 CTHRC1、PKM2 水平及 tPSA 密度、TSR 均高于非 PCa 患者,且相较于单一指标,PSMA-PET/CT 联合血清 CTHRC1、PKM2 对 PCa 具有更好的诊断价值。

参考文献

- Desai MM, Cacciamani GE, Gill K, et al. Trends in Incidence of Metastatic Prostate Cancer in the US [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e222246.
- Carlsson SV, Arnsrud GR, Pihl CG, et al. Young Age on Starting Prostate-specific Antigen Testing Is Associated with a Greater Reduction in Prostate Cancer Mortality: 24-Year Fol-

探究吸入七氟醚联合罗哌卡因腹横肌平面(TAP)阻滞对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者血清CK、CK-MB、cTnI水平的影响

刘飞¹ 程志坤¹ 马启刚¹ 袁以好¹ 高贵¹ 吴艳² 杨霖^{1*}

[摘要] **目的** 探究吸入七氟醚(SEV)联合罗哌卡因腹横肌平面(TAP)阻滞对腹腔镜子宫肌瘤剔除术(LM)患者血清CK、CK-MB、cTnI的影响。**方法** 将2020年8月至2024年8月于六安市中医院治疗子宫肌瘤的136例患者纳入研究,采用随机数表法分为联合组($n=68$)和对照组($n=68$)。两组均行全身麻醉,对照组患者在麻醉诱导时采用TAP阻滞,联合组在对照组基础上复合SEV吸入麻醉。记录两组术后麻醉恢复指标,观察两组各时间点的生命体征,比较其手术前、手术24 h后应激反应指标[血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白(cTnI)]水平,记录术后患者并发症发生情况。**结果** 联合组患者麻醉、自主呼吸时间、拔管时间均少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。T1时期,两组HR、MAP、SpO₂比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);T2时期,联合组HR、MAP指标均高于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05),两组SpO₂比较差异无统计学意义($P>0.05$);T3、T4时期,联合组HR、MAP指标均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05),两组SpO₂比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。术前两组血清CK、CK-MB、cTnI水平比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);术后24 h,两组血清CK、CK-MB、cTnI水平均较术前显著升高,但联合组患者指标上升水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后并发症总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 吸入SEV联合TAP阻滞能降低LM患者术中体征波动,帮助患者术后快速恢复,减少机体应激反应损伤。

[关键词] 血清肌酸激酶;肌酸激酶同工酶;心肌肌钙蛋白;七氟醚;罗哌卡因;TAP阻滞;子宫肌瘤

Influence of inhalation of sevoflurane combined with ropivacaine transversus abdominis plane (TAP) block on serum CK, CK-MB and cTnI levels in patients with laparoscopic myomectomy

LIU Fei¹, CHENG Zhikun¹, MA Qigang¹, YUAN Yihao¹, GAO Gui¹, WU Yan², YANG Ben^{1*}

(1. Department of Anesthesiology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an, Anhui, China, 237000; 2. Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Lu'an, Anhui, China, 237000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influence of inhalation of sevoflurane (SEV) combined with ropivacaine transversus abdominis plane (TAP) block on patients undergoing laparoscopic myomectomy (LM). **Methods** 136 patients with uterine fibroids who came to Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine for treatment from August 2020 to August 2024 were included as research samples and were divided into the combined group ($n=68$) and the control group ($n=68$) by means of the random number table method. Both groups of patients received general anesthesia, and the control group was given ropivacaine TAP block during anesthesia induction, while the combined group was combined with SEV inhalation anesthesia based on the control group. The postoperative anesthesia recovery indicators in the two groups were recorded, and the vital signs were observed in the two groups at each time point. The levels of stress response indicators [serum creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin (cTnI)] were compared before surgery and after 24 hours of surgery, and the postoperative complications were recorded. **Results** The anesthesia wake-up time, recovery time of spontaneous breathing and extubation time in the combined group were shorter compared

基金项目:北京医学奖励基金会(YXJL-2023-0535-0127)

作者单位:1.六安市中医院麻醉科,安徽,六安 237000

2.安徽中医药大学附属医院麻醉科,安徽,六安 237000

*通信作者:杨霖, E-mail: yangben2009@163.com

with those in the control group ($P < 0.05$). There were no statistical differences in HR, MAP, and SpQ_2 between the groups at T1 (all $P > 0.05$). The HR and MAP at T2 in the combined group were higher compared to the control group (both $P < 0.05$), but no statistical difference was observed in SpQ_2 between the two groups ($P > 0.05$). At T3 and T4, the HR and MAP in the combined group were lower than those in the control group (both $P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in SpQ_2 between the two groups ($P > 0.05$). There were no statistical differences in serum CK, CK-MB and cTnI levels between the two groups of patients before surgery (all $P > 0.05$). At 24 hours after surgery, the levels of serum CK, CK-MB, and cTnI in the two groups were significantly higher than those before surgery, but the increases were lower in the combined group than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the total incidence rate of postoperative complications between both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Inhalation of SEV combined with a TAP block can reduce intraoperative physical signs fluctuations in patients with LM. This combination can also help patients recover quickly after surgery, and minimize the damage caused by the body's stress response.

[KEY WORDS] Serum creatine kinase; Creatine kinase isoenzyme; Cardiac troponin; Sevoflurane; Ropivacaine; TAP block; Uterine fibroids

子宫肌瘤患病群体以 30~50 岁女性为主^[1],致病机制与遗传、激素水平等多种因素相关^[2]。传统治疗采用经腹手术摘除子宫肌瘤,该方法对患者术后恢复及激素分泌影响较大。随着医疗科技发展,减少手术创伤、快速恢复成为多数患者的需求。腹腔镜手术的发展成功为患者解决这一问题,但手术不可避免产生切口,创伤刺激易导致患者机体产生应激反应,影响患者预后。罗哌卡因腹横肌平面(transversus abdominis plane, TAP)阻滞能有效缓解患者术后疼痛^[3],但由于患者个体差异可能导致阻滞达不到预期效果。研究指出,七氟醚(sevoflurane, SEV)能减少手术麻醉对患者心脑血管刺激^[4],有助于稳定患者术中血压等体征。为进一步减轻手术刺激对患者造成的创伤刺激,本研究将分析吸入 SEV 联合 TAP 阻滞对腹腔镜子宫肌瘤切除术(Laparoscopic myomectomy, LM)患者血清 CK、CK-MB、cTnI 的影响,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将 2020 年 8 月至 2024 年 8 月于六安市中医院治疗子宫肌瘤的 136 例患者纳入研究,采用随机数表法分为联合组($n=68$)和对照组($n=68$)。本研究已通过医院伦理委员会审批。两组一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

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

资料	联合组 ($n=68$)	对照组 ($n=68$)	$t/ Z \chi^2$ 值	P 值	
年龄(岁)	43.65±5.05	44.05±5.25	0.453	0.651	
ASA 麻醉分级	I	38(55.88)	41(60.29)	0.517	0.605
	II	30(44.12)	27(39.71)		
最大肌瘤直径(cm)	6.45±1.14	6.52±1.21	0.347	0.729	
术中肌瘤数目	4.12±0.85	3.96±0.79	1.137	0.258	
肌瘤位置	前壁	33(48.53)	35(51.47)	0.118	0.732
	后壁	24(35.29)	26(38.24)	0.127	0.722
	宫底	11(16.18)	7(10.29)	1.025	0.312
肌瘤类型	肌壁间	52(76.47)	49(72.06)	0.346	0.556
	浆膜下	16(23.53)	19(27.94)		

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄 18~65 岁;②经过病理检查、影像学检查,符合子宫肌瘤临床诊断标准^[5];③符合腹腔镜手术指征;④ASA 麻醉分级 I~II 级^[6];⑤患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:①对本研究药物过敏患者;②不符合手术指征或子宫肌瘤数目 ≥ 10 个多发肌瘤患者;③合并其他子宫疾病患者;④合并凝血功能障碍、免疫系统疾病患者;⑤合并心脑血管及其他重要器官严重疾病者;⑥合并恶性肿瘤患者;⑦接受过腹腔手术者;⑧服用影响神经系统药物者;⑨合并精神障碍不能配合治疗者;⑩术前半年内服用过激素类药物。

1.3 方法

对照组:对照组患者在手术中采用罗哌卡因联合腹横肌平面阻滞,具体操作如下。术前准备:术前禁食禁水,手术开始前半小时注射 0.5 mg 阿托品,并监测患者生命体征,建立体外静脉循环。麻醉:静脉注射 0.4~0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 枸橼酸舒芬太尼(国药集团工业有限公司,国药准字 H20203712,规格 1 mL:50 μg)、2.0 mg/kg 丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司,国药准字 H20030113)、0.15 mg/kg 顺苯磺酸阿曲库铵。术中以 3.0~8.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 瑞芬太尼(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20143314,规格 1 mg)、2.0~3.0 mg/($\text{kg}\cdot\text{h}$) 丙泊酚、0.1 mg/($\text{kg}\cdot\text{h}$) 顺苯磺酸阿曲库铵维持麻醉,严密监测患者情况,及时调整剂量。腹横肌平面阻滞:采集患者腹部影像,穿刺注射 0.25% 罗哌卡因(济川药业集团有限公司,国药准字 H20203095,规格 10 mL:100 mg)15 mL。

联合组:采用 SEV 吸入麻醉复合 TAP 阻滞。在对照组基础上静息吸入 1%~3% SEV,保持呼气末 SEV 浓度为 1.0 肺泡最低有效浓度,术中随时根据患者麻醉情况调整用药剂量。手术结束前停用 SEV,提升氧流量,帮助患者排出体内 SEV。

1.4 观察指标

1.4.1 麻醉恢复指标

记录两组术后麻醉唤醒时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间。

1.4.2 生命体征波动

记录患者在麻醉前(T1)、切皮前(T2)、切皮后10 min(T3)、手术结束(T4)时的心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、脉搏氧饱和度(oxygen saturation with pulse oximetry, SpO₂)。

1.4.3 应激反应指标

采集两组手术前、手术24 h后3 mL静脉空腹血,作抗凝集处理后静置0.5 h,离心处理(3 000 r/min、10 min),取上层清液采用全自动生化分析仪(美国LIFEKEY生物医学技术有限公司,型号AU-800)检测患者血清肌酸激酶(creatinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatinase MB, CK-MB)水平,用夹心酶抗体法检测心肌肌钙蛋白(cardiac troponin I, cTnI)水平,试剂盒由上海研究有限公司提供。

1.4.4 术后并发症发生情况

记录两组术后恶心呕吐、尿潴留、呼吸抑制、切口感染等并发症发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验;多组间比较行单因素方差分析,Bonferroni检验比较多组间两两差异;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析入院时CHOP、GRP78、XBP1表达与cTnI的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组麻醉恢复指标比较

联合组麻醉唤醒时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组麻醉恢复指标比较 [$(\bar{x}\pm s)$, min]

组别	n	麻醉唤醒时间	自主呼吸恢复时间	拔管时间
联合组	68	3.65±0.66	6.11±0.94	14.01±2.15
对照组	68	4.52±0.87	7.02±1.13	15.74±2.37
t 值		6.570	5.105	4.458
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组生命体征波动比较

T1时期,两组HR、MAP、SpO₂比较差异均无统计学意义(P 均>0.05);T2时期,联合组HR、MAP指标均高于对照组,差异有统计学意义(P 均<0.05),两组SpO₂比较差异无统计学意义($P>0.05$);T3、T4时期,联合组HR、MAP指标均低于对照组,差异有统计学意义(P 均<0.05),两组SpO₂比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见表3。

2.3 两组应激反应指标比较

术前,两组血清CK、CK-MB、cTnI水平比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。术后24 h,两组血清CK、CK-MB、cTnI水平均较术前显著升高,但联合组指标波动水平小于对照组,差异有统计学意义(P 均<0.05)。见表4。

2.4 两组术后并发症发生率比较

术后,两组并发症总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表3 两组围术期各时间点生命体征波动比较 ($\bar{x}\pm s$)

资料	时期	联合组($n=68$)	对照组($n=68$)	t 值	P 值
HR(次/min)	T1	74.15±6.48	72.97±7.04	1.017	0.311
	T2	68.21±6.33 ^{ad}	62.76±7.54 ^a	4.565	<0.001
	T3	72.45±6.58 ^{bd}	76.14±7.88 ^{ab}	2.964	0.004
	T4	75.39±7.01 ^{bcd}	77.94±7.31 ^{ab}	2.076	0.040
MAP(mmHg)	T1	91.24±8.17	92.06±8.73	0.566	0.573
	T2	88.32±6.89 ^a	82.59±6.49 ^a	4.992	<0.001
	T3	92.57±8.31 ^b	96.88±8.21 ^{ab}	3.043	0.003
	T4	94.17±8.91 ^{bc}	98.31±9.45 ^{ab}	2.629	0.010
SpO ₂ (cmH ₂ O)	T1	97.64±3.25	98.35±3.52	1.222	0.224
	T2	98.07±3.17	98.05±3.24	0.036	0.971
	T3	98.11±3.11	98.17±3.19	0.111	0.912
	T4	98.21±3.26	98.27±3.38	0.105	0.916

注:a表示与T1时期比较, $P<0.05$;b表示与T2时期比较, $P<0.05$;c表示与T3时期比较, $P<0.05$ 。

表4 两组应激反应指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

资料	时间	联合组($n=68$)	对照组($n=68$)	t 值	P 值
CK(U/L)	手术前	140.59±21.33	139.98±21.05	0.168	0.867
	手术后	161.28±18.97 ^a	208.39±25.43 ^a	12.245	<0.001
CK-MB(U/L)	手术前	19.87±3.85	20.03±3.71	0.247	0.806
	手术后	22.14±4.13 ^a	26.47±5.12 ^a	5.428	<0.001
cTnI(mg/L)	手术前	0.22±0.04	0.21±0.05	1.288	0.200
	手术后	0.57±0.11 ^a	0.94±0.18 ^a	14.464	0.971

注:a表示与同组术前比较, $P<0.05$ 。

表5 两组术后并发症发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	恶心呕吐	尿潴留	呼吸抑制	切口感染	总发生率
联合组	68	3(4.41)	3(4.41)	2(2.94)	3(4.41)	10(14.71)
对照组	68	2(2.94)	2(2.94)	1(1.47)	2(2.94)	6(8.82)
Fisher/ χ^2 值						1.133
P 值		0.649	0.649	0.559	0.649	0.287

3 讨论

相较于传统开腹手术,LM具有可保留子宫,维持正常性激素分泌,减少患者术后并发症,术后恢复较快,对患者日常生活影响较小的特点^[7]。因此,该术式被临床广泛应用。但手术不可避免对患者机体造成损伤,同时手术麻醉也会影响患者在围术期的机体稳态^[8],导致机体出现应激反应,释放大炎症因子,造成术后患者疼痛加剧,影响恢复^[9]。TAP阻滞是常用的镇痛方法,在超声引导下进行穿刺注射罗哌卡因,不仅能起到减轻镇痛的作用,还能减少手术中阿片类药物的用量^[10],减少对患者神经系统的影响。但TAP阻滞镇痛效果持续时间有限^[11],因此需要联合其他麻醉药物提升镇痛效果。SEV对患者气道刺激小,能通过呼吸道快速进入患者体内起效,且代谢较快,是临床常用的麻醉药物^[12]。因此,本研究观察吸入SEV联合TAP阻滞对LM患者围术期指标的影响,以期临床相关手术麻醉镇痛方案提供参考。

SEV在患者血液中溶解度较低,能平衡手术时患者体内血气分配^[13]。有研究指出^[14],SEV联合静脉全身麻醉可以减少其他麻醉药物的消耗量,缩短患者术后唤醒时间。本研究结果显示,联合组麻醉唤醒时间、自主呼吸恢复时间、拔管

时间均短于对照组,且围术期各时间点联合组HR、MAP指标与对照组比较均有显著差异。分析原因,SEV可以抑制细胞钙离子内流,降低细胞能量代谢,减少细胞异常兴奋,并且该药物还能通过减少血小板聚集,起到解除局部高凝状态,保证血液正常循环,保护心肌功能。CK、CK-MB、cTnI均可以反映患者术中缺氧和心肌损伤情况^[15]。本研究结果显示,两组术后CK、CK-MB、cTnI水平均上升,但联合组水平低于对照组,表明该方案可减少术中患者机体应激损伤。除此之外,SEV的使用并未明显增加术后并发症的发生率,与SEV代谢快、产生刺激小的特点相关。

综上所述,吸入SEV联合TAP阻滞能减轻LM患者术中生命体征波动,缩短术后麻醉恢复时间并减轻患者术后疼痛,减轻机体应激损伤。

参考文献

- [1] 胡微澜,李明勇,韩威利,等.不同剂量右美托咪定对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者疼痛因子、炎性反应因子和认知功能的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):122-126.
 - [2] 吴方,段丽君,夏良斌,等.经脐单孔腹腔镜子宫肌瘤剔除术的临床分析[J].中国现代手术学杂志,2024,28(2):134-139.
 - [3] 叶映芬,陈伟元,邓富强,等.腹横肌平面阻滞联合静吸复合全身麻醉对腹腔镜疝气患儿血流动力学及安全性的影响[J].转化医学杂志,2024,13(6):945-948.
 - [4] 徐进辉,袁买龙,周涛,等.七氟醚与丙泊酚用于麻醉维持对肝移植术患者肾功能及术后认知影响的比较[J].实用医学杂志,2024,40(24):3509-3514.
 - [5] Saridogan E, Antoun L, Bouwsma EVA, et al. European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) Good Practice Recommendations on surgical techniques for removal of fibroids: part 1 abdominal (laparoscopic and open) myomectomy[J]. Facts Views Vis Obgyn, 2024,16(3):263-280.
 - [6] 李波,岳维,田彦东,等.环泊酚用于老年患者椎管内麻醉辅助镇静的药效学[J].中华麻醉学杂志,2024,44(7):839-842.
 - [7] 冯雪,曹婧,赵恬舒,等.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术与开腹子宫肌瘤切除术治疗效果及术后生育情况对比[J].中国计划生育学杂志,2024,32(8):1787-1790.
 - [8] 林丽,玛荷芭·玉素甫江,郭娟,等.氢吗啡酮超前镇痛联合腹横肌平面阻滞用于腹腔镜下子宫肌瘤剔除术效果分析[J].中国药业,2024,33(24):103-106.
 - [9] 汪伟,程勤耘,杜伏杨,等.剖宫产术后地塞米松、右美托咪定复合罗哌卡因行腹横肌平面阻滞镇痛效果[J].中国计划生育学杂志,2024,32(7):1513-1518.
 - [10] 邓凤玲,姚洪林,何常佑.罗哌卡因复合右美托咪啶用于超声引导下腹横肌平面阻滞对腹腔镜减重术后疼痛及不良反应的影响[J].中国医师杂志,2024,26(2):285-288.
 - [11] 孙亚玲,严金燕,邱海燕.七氟醚联合瑞芬太尼维持麻醉对颅内动脉瘤介入栓塞术患者苏醒质量认知和神经损伤的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2025,28(1):68-72.
 - [12] 徐进辉,袁买龙,周涛,等.七氟醚与丙泊酚用于麻醉维持对肝移植术患者肾功能及术后认知影响的比较[J].实用医学杂志,2024,40(24):3509-3514.
 - [13] 李文俊,陈祥剑,王利.罗哌卡因联合七氟醚吸入麻醉效果及对患者LM术中预后影响[J].中国计划生育学杂志,2024,32(8):1828-1833.
 - [14] 何慧鑫,廖小棋,刘丹,等.七氟醚联合丙帕他莫对老年腹腔镜手术患者mTOR/Grb信号通路及认知功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2024,23(19):2119-2123.
 - [15] 曾海华,陈丽冰.腹横肌平面阻滞联合七氟醚在冠心病患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用价值[J].中国医师杂志,2023,25(2):247-251.
- (上接第1557页)
- [1] low-up of the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial[J]. Eur Urol, 2023, 83(2): 103-109.
 - [2] 薄云峰,田蓉蓉,保兰兰,等.18F-PSMA-1007 PET/CT联合血清前列腺总特异性抗原预测前列腺癌国际泌尿病理协会病理分级的临床价值[J].中华肿瘤杂志,2025,47(2):175-182.
 - [3] 白培德,张文昭,谢顺强,等.二甲双胍通过调节PKM2调控肿瘤细胞增殖与凋亡影响前列腺癌浸润和转移的机制研究[J].临床泌尿外科杂志,2022,37(11):846-852.
 - [4] 叶永生,徐燕,孙君华,等.高危型HPV分型联合宫颈分泌物PKM2、Stat3在宫颈癌筛查中的意义[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):98-101.
 - [5] Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(2): 134-143.
 - [6] Guo S, Kang F, Ma S, et al. The PRIMARY Score: Diagnostic Performance and Added Value Compared With MRI in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer [J]. Clin Nucl Med, 2024, 49(1): 37-44.
 - [7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
 - [8] 潘剑,朱耀,戴波,等.2022年度前列腺癌基础研究及临床诊疗新进展[J].中国癌症杂志,2023,33(3):210-217.
 - [9] Ma Z, Chao F, Wang S, et al. CTHRC1 affects malignant tumor cell behavior and is regulated by miR-30e-5p in human prostate cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 525(2): 418-424.
 - [10] 薛颖,李雄,陈芬荣,等.茶叶提取物表没食子儿茶素没食子酸酯的抗纤维化研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2024,33(12):1716-1722.
 - [11] Tang H, Gao X, Wu Z, et al. Expression and role of CTHRC1 in inflammatory bowel disease in children [J]. Cyto-technology, 2025, 77(2): 44.
 - [12] Gao J, Zhao Y, Li T, et al. The Role of PKM2 in the Regulation of Mitochondrial Function: Focus on Mitochondrial Metabolism, Oxidative Stress, Dynamic, and Apoptosis. PKM2 in Mitochondrial Function [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(2022): 7702681.
 - [13] Wang D, Liu X, Li M, et al. HIF-1 α regulates the cell viability in radioiodine-resistant papillary thyroid carcinoma cells induced by hypoxia through PKM2/NF- κ B signaling pathway [J]. Mol Carcinog, 2024, 63(2): 238-252.
 - [14] Rasul S, Haug A R. Clinical Applications of PSMA PET Examination in Patients with Prostate Cancer [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(15): 3768.

儿童肺炎病原体类型、病情严重程度与ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3水平的关系

马克玲¹ 厉玉鹏¹ 王彬² 纪婷婷² 孙明明² 孙伟杰^{3*} 王依彩³ 张爱美²

[摘要] **目的** 探讨儿童肺炎病原体类型、病情严重程度与红细胞沉降率(ESR)、维生素A(VA)、淀粉样蛋白A(SAA)、腺嘌呤核苷酸离子通道型7(P2X7)、25-羟基维生素D3[25(OH)D3]水平的关系。**方法** 选取2022年1月至2023年12月在青岛市城阳区人民医院接受治疗的503例肺炎患儿作为A组,另取510名同期体检正常儿童为B组。比较两组两组ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3水平;根据病原体类型将A组患儿分为支原体组(187例)、病毒组(175例)、细菌组(141例),比较不同病原体类型ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3;根据病情严重程度将肺炎患儿分为重症组(140例)、轻症组(363例),比较不同病情严重程度ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3,并采用采用受试者工作特征(ROC)曲线分析ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3对重症肺炎的诊断价值。**结果** A组血清ESR、SAA、P2X7水平均高于B组,血清VA、25(OH)D3水平低于B组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。细菌组血清ESR水平高于病毒组、支原体组,病毒组高于支原体组;支原体组血清VA、25(OH)D3水平低于细菌组、病毒组,细菌组低于病毒组;细菌组血清SAA、P2X7水平高于支原体组、病毒组,支原体组高于病毒组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。重症组血清ESR、SAA、P2X7水平均高于轻症组,血清VA、25(OH)D3水平低于轻症组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3联合检测诊断重症肺炎的曲线下面积(AUC)均高于ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3单一检测($P<0.05$)。**结论** ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3与小儿肺炎的发生及病情严重程度具有一定联系,且可用于患儿病原体类型的判断,其中联合检测对重症肺炎的诊断价值最高。

[关键词] 肺炎;红细胞沉降率;维生素A;淀粉样蛋白A;腺嘌呤核苷酸离子通道型7;25-羟基维生素D3

Relationship between pathogen types, severity of pneumonia and levels of ESR, VA, SAA, P2X7, 25(OH) D3 in children

MA KeLing¹, LI Yupeng¹, WANG Bin², JI Tingting², SUN Mingming², SUN Weijie^{3*}, WANG Yicai³, ZHANG aimei²

(1. Pediatric Department, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800; 2. Pediatric Department, Qingdao Chengyang District People's Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266109; 3. Blood Transfusion Department, 971st PLA Hospital in Qingdao, Shandong Province, Qingdao, Shandong, China, 266000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the types of pathogens and severity of pneumonia in children and the levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), vitamin A (VA), amyloid A (SAA), adenine nucleotide ion channel type 7 (P2X7), and 25 hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3]. **Methods** 503 children with pneumonia who received treatment at Qingdao Chengyang District People's Hospital from January 2022 to December 2023 were selected as the group A, and 510 children who underwent physical examinations during the same period were selected as the group B. The levels of ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 between two groups were compared. Based on the type of pathogen, children in the group A were divided into the mycoplasma group (187 cases), the virus group (175 cases), and the bacterial group (141

作者单位:1.日照市人民医院儿科,山东,日照276800

2.青岛市城阳区人民医院儿科,山东,青岛266109

3.山东省青岛市解放军第971医院输血科,山东,青岛266000

*通信作者:孙伟杰, E-mail: 747903270@qq.com

cases), and the levels of ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 among different pathogen types were compared. According to the severity of the disease, children with pneumonia were divided into the severe group (140 cases) and the mild group (363 cases). The levels of ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 for different severity levels of the disease were compared, and the diagnostic value of ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 for severe pneumonia was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum ESR, SAA, and P2X7 in group A were higher than those in group B, while the levels of serum VA and 25(OH)D3 were lower than those in group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The level of serum ESR in the bacterial group was higher than that in the viral group and the mycoplasma group, and the viral group was higher than the mycoplasma group. The levels of serum VA and 25(OH)D3 in the mycoplasma group were lower than those in the bacterial and viral groups, and the bacterial group was lower than the viral group. The levels of serum SAA and P2X7 in the bacterial group were higher than those in the mycoplasma group and the virus group, and the mycoplasma group was higher than the virus group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). The levels of serum ESR, SAA, and P2X7 in the severe group were higher than those in the mild group, while the levels of serum VA and 25(OH)D3 were lower than those in the mild group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 combined detection for diagnosing severe pneumonia was higher than that of ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 single detection, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** ESR, VA, SAA, P2X7, and 25(OH)D3 were found to be associated with the occurrence and severity of pediatric pneumonia and can be used to determine the type of pathogen in children. Among these, combined testing showed the highest diagnostic value for severe pneumonia.

[KEY WORDS] Pneumonia; Red blood cell sedimentation rate; Vitamin A; Amyloid protein A; Adenine nucleotide ion channel type 7; 25 hydroxyvitamin D3

由于儿童处于生长发育阶段,免疫系统功能尚未完善,容易发生肺炎,早期无明显特异性表现,容易错失最佳治疗时机^[1]。研究指出^[2],若肺炎患儿病情严重程度及病原体感染类型不同,机体会表现为不同程度的炎症反应。而红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation Rate, ESR)及淀粉样蛋白A(Serum amyloid A, SAA)是临床常用炎症疾病标志物。若肺炎患儿缺乏维生素A(Vitamin A, VA),患儿机体黏膜的屏障能力会逐渐下降^[3]。腺嘌呤核苷酸离子通道型7(Adenine nucleotide ion channel type 7, P2X7)过量表达会将炎症通路激活^[4]。25-羟基维生素D3[25-Hydroxyvitamin D3, 25(OH)D3]是维生素D的1种代谢形式,具有免疫调节的作用,而免疫力下降是肺炎发病的重要因素之一^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取于2022年1月至2023年12月在青岛市城阳区人民医院接受治疗的503例肺炎患儿作为A组,另取510名同期体检正常儿童为B组。两组性别、年龄、体质量指数(Body Mass Index, BMI)等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。纳入标准:小儿肺炎的诊断符合《诸福棠实用儿科学》^[6]中的相关内容;近1个月内未使用免疫调节剂及免疫抑制剂进行治疗;家属对本研究知情同意等。排除标准:合并其他呼吸系统疾病;合并营养不良或自身免疫系统疾病;合并精神疾病;伴有先天性遗传代谢病等。本研究经院医学研究伦理委员会审核。

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

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
		男	女		
A组	503	287(57.06)	216(42.94)	4.67±0.98	21.98±1.98
B组	510	319(62.55)	191(37.45)	4.71±0.99	22.07±2.03
t/χ^2 值			3.177	0.646	0.714
P值			0.075	0.518	0.475

1.2 研究方法及观察指标

1.2.1 A组和B组ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较

入组后抽取空腹静脉血3 mL,在3 500 r/min转速下离心10 min,离心半径为10 cm,于2 h内取部分血清放置在ESR管中,静置1 h后室温下读取ESR的结果;采用山东英盛生物技术有限公司生产的YS EXACT 9050MD型高效液相色谱串联质谱检测系统检测VA水平;采用酶联免疫吸附试验(日本富士公司)检测血清SAA、P2X7、25(OH)D3水平。

1.2.2 不同病原体类型肺炎患儿ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较

根据病原体类型将A组患儿分为支原体组(187例)、病毒组(175例)、细菌组(141例),其中血清支原体抗体呈阳性为支原体肺炎,血清病毒抗体呈阳性为病毒性肺炎,经痰培养检测出致病菌为细菌性肺炎,根据1.3.2中的结果统计三组血清ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3水平。

1.2.3 不同病情严重程度肺炎患儿ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较

根据病情严重程度^[7]将肺炎患儿分为重症组(140例)、轻症组(363例),根据1.3.2中的结果统计两组ESR、VA、

SAA、P2X7、25(OH)D3水平。

1.2.4 ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3对重症肺炎的诊断价值

将重症肺炎纳入阳性,轻症肺炎纳入阴性,采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)曲线分析诊断价值。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较予以独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用ROC曲线分析诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A组和B组ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较

A组血清ESR、SAA、P2X7水平均高于B组,血清VA、

25(OH)D3水平低于B组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表2。

2.2 不同病原体类型肺炎患儿ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较

细菌组血清ESR水平高于病毒组、支原体组,病毒组高于支原体组;支原体组血清VA、25(OH)D3水平低于细菌组、病毒组,细菌组低于病毒组;细菌组血清SAA、P2X7水平高于支原体组、病毒组,支原体组高于病毒组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表3。

2.3 不同病情严重程度肺炎患儿ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较

重症组血清ESR、SAA、P2X7水平均高于轻症组,血清VA、25(OH)D3水平低于轻症组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表4。

2.4 ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3对重症肺炎的诊断价值

将重症肺炎纳入阳性,轻症肺炎纳入阴性,ESR、VA、

表2 A组和B组ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	VA($\mu\text{mol/L}$)	SAA(mg/L)	P2X7(ng/mL)	25(OH)D3($\mu\text{g/L}$)
A组	503	27.54 \pm 3.54	0.65 \pm 0.09	65.65 \pm 12.65	145.65 \pm 24.54	24.76 \pm 8.54
B组	510	5.65 \pm 1.98	2.01 \pm 0.34	9.87 \pm 1.76	62.65 \pm 10.76	30.87 \pm 9.76
t 值		121.676	86.762	98.618	69.875	10.598
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表3 不同病原体类型肺炎患儿ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	VA($\mu\text{mol/L}$)	SAA(mg/L)	P2X7(ng/mL)	25(OH)D3($\mu\text{g/L}$)
支原体组	187	15.54 \pm 2.65	0.56 \pm 0.11	68.76 \pm 12.98	143.65 \pm 23.98	19.65 \pm 6.43
病毒组	175	30.65 \pm 6.43 ^a	1.32 \pm 0.17 ^a	62.65 \pm 11.54 ^a	135.54 \pm 22.54 ^a	25.76 \pm 8.98 ^a
细菌组	141	38.54 \pm 7.54 ^{ab}	0.79 \pm 0.13 ^{ab}	74.63 \pm 13.54 ^{ab}	151.65 \pm 25.87 ^{ab}	21.87 \pm 8.54 ^{ab}
F 值		693.184	1403.060	35.159	17.614	26.850
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与支原体组比较,^a $P < 0.05$;与病毒组比较,^b $P < 0.05$ 。

表4 不同病情严重程度肺炎患儿ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	VA($\mu\text{mol/L}$)	SAA(mg/L)	P2X7(ng/mL)	25(OH)D3($\mu\text{g/L}$)
重症组	140	36.65 \pm 7.87	0.47 \pm 0.12	107.76 \pm 62.43	189.65 \pm 27.65	22.44 \pm 6.65
轻症组	363	22.65 \pm 3.76	1.42 \pm 0.37	32.76 \pm 9.87	126.98 \pm 19.65	29.76 \pm 8.07
t 值		26.884	29.766	22.214	28.425	9.553
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表5 ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3对重症肺炎的诊断价值

指标	截断值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P 值
ESR(mm/h)	30.45	0.753	67.86	71.35	0.713-0.790	< 0.001
VA($\mu\text{mol/L}$)	0.96	0.707	65.00	70.52	0.665-0.746	< 0.001
SAA(mg/L)	79.07	0.683	62.14	69.70	0.640-0.724	< 0.001
P2X7(ng/mL)	159.25	0.731	62.14	72.73	0.690-0.769	< 0.001
25(OH)D3($\mu\text{g/L}$)	23.09	0.702	65.71	70.80	0.660-0.741	< 0.001
联合检测		0.965 ^{abcde}	88.57	92.84	0.945-0.979	< 0.001

注:与ESR比较,^a $P < 0.05$;与VA比较,^b $P < 0.05$;与SAA比较,^c $P < 0.05$;与P2X7比较,^d $P < 0.05$;与25(OH)D3比较,^e $P < 0.05$ 。

SAA、P2X7、25(OH)D3联合检测诊断重症肺炎的AUC均高于ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3单一检测($P < 0.05$)。见表5、图1。

3 讨论

肺炎患儿常常由于早期肺炎无典型的临床症状表现而

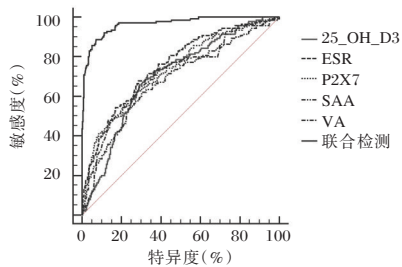


图1 ROC曲线图

难以及时被确诊,极易进一步发展为重症肺炎,进而导致菌血症、呼吸衰竭等,甚至会对患儿生命安全造成严重威胁^[8]。因此,对肺炎患儿病情进展进行有效评估及病原体类型的区分具有重要意义。

本研究结果显示,A组血清ESR、SAA、P2X7水平高于B组,血清VA、25(OH)D3水平低于B组;重症组血清ESR、SAA、P2X7水平平均高于轻症组,血清VA、25(OH)D3水平低于轻症组,提示了ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3与小儿肺炎的发生及病情发展具有一定联系。其中,ESR在正常人体内数值处于狭窄范围,细胞因子含量会在机体出现炎症时升高,红细胞的稳定性受到影响,导致红细胞的ESR发生变化^[9]。SAA是一种由肝脏分泌的急性反应蛋白,在感染性炎症疾病的诊治中具有较高应用价值^[10]。P2X7是导致炎症反应的重要受体,与呼吸系统感染有关,其在多种组织中均有表达,在过氧化物的生成、炎症细胞产生炎症因子、免疫及细胞生长发育中均有参与^[11]。VA是三大微量营养元素之一,肺炎患儿上皮组织会在VA缺乏时出现病理变化,导致患儿呼吸道清除或捕获空气中病原体的能力受到影响,肺炎感染发生风险升高。维生素D缺乏是导致免疫力降低和肺炎的重要原因,而25(OH)D3为维生素D的代谢形式,故25(OH)D3水平降低,肺炎发生风险更高^[12]。且本研究结果显示,ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3及联合检测诊断重症肺炎的AUC、敏感度、特异度均较高,其中联合检测诊断价值最高。

本研究发现,ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3可用于区分肺炎患儿病原体类型。支原体裂解后不产生新的毒素,细菌感染后,革兰阳性菌及革兰阴性菌裂解后会产生毒素,而病毒感染一方面可引发炎症反应,另一方面会释放出干扰素 γ ,使机体炎症反应得到抑制,故病毒组患儿受到的炎症刺激最小,SAA、P2X7水平最低^[13]。VA及25(OH)D3参与免疫系统的改善及肺组织的修复,支原体感染时会破坏肺炎患儿机体免疫系统,导致VA、25(OH)D3降低,而病毒及细菌对免疫系统的影响相对较小^[14]。而ESR表达变化会受到多种因素的影响,包括红细胞数量、年龄、性别等,故临床上采用ESR对病原体类型进行区分时,应结合其他指标共同进行分析^[15]。

综上,ESR、VA、SAA、P2X7、25(OH)D3与小儿肺炎的发生及病情严重程度具有一定联系,且可用于患儿病原体类型的判断,其中联合检测对重症肺炎的诊断价值最高。

参考文献

- [1] 王淑玉,付德龙,李存宇.长链非编码RNA NNT-AS1在肺炎患儿血清中的表达及其对脂多糖诱导的肺上皮细胞损伤的影响[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(2):143-148.
- [2] 张若男,关薇,刘连凤,等.不同病原体类型重症肺炎患儿血清IL-6、PCT、CRP、ESR水平变化及检测价值[J].临床误诊误治,2023,36(3):83-89.
- [3] 谢曼芬,高燕,蔡晨露,等.社区获得性肺炎患儿血清基质金属蛋白酶-9、维生素A表达及与病情程度的相关性[J].临床与病理杂志,2022,42(3):583-589.
- [4] Yin Y, Wei L, Caseley EA, et al. Leveraging the atp-p2x7 receptor signalling axis to alleviate traumatic CNS damage and related complications[J]. Med Res Rev, 2023, 43(5): 1346-1373.
- [5] 樊省廉,周莉,何勤.血清1,25-二羟维生素D3联合超敏C反应蛋白水平对支气管肺炎患儿合并脓毒症的诊断效能[J].广西医学,2022,44(16):1827-1830+1854.
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:1190-1200.
- [7] 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.
- [8] Chen YC, Hsu WY, Chang TH. Macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae infections in pediatric community-acquired pneumonia[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7): 1382-1391.
- [9] 韩聪莉.不同剂量甲泼尼龙辅助治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床效果观察[J].中国妇幼保健,2019,34(10):2303-2305.
- [10] 黄超,方识进,华山.纤支镜治疗时机对支原体肺炎患儿的疗效及对SAA、CRP等炎症指标的影响研究[J].标记免疫分析与临床,2019,26(2):189-191+195.
- [11] 张楠,莫小兰,魏雪芹,等.原发性肾病综合征患儿合并肺炎的病原学特点及抗感染药物分析[J].河北医科大学学报,2023,44(6):729-732.
- [12] 许宏苑,赵迎春,车媛媛,等.获得性肺炎患儿血清25-(OH)D3、PCT、CRP及免疫功能状况分析[J].中国妇幼保健,2020,35(14):2647-2650.
- [13] 任艳玲,刘芳,王静.肺炎患者血清LTB4、ADA、内毒素水平变化及其病原体鉴别诊断价值分析[J].山东医药,2020,60(17):49-51.
- [14] Ernst CM, Braxton JR, Rodriguez-Osorio CA, et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae[J]. Nat Med, 2020, 26(5): 705-711.
- [15] 陈大雷,姜葵,陈岩,等.幽门螺杆菌合并下呼吸道感染患者sTREM-1、ESR、TGF- β 1变化及对治疗结局的影响[J].中华医院感染学杂志,2021,31(9):1324-1328.

一款便携式血红蛋白仪的准确性和易用性评价

周倩^{1*} 谭轶湘² 胡文心³ 汪子力⁴ 向维¹

[摘要] 目的 以 HemoCue Hb 201+ 为参考,评估三诺 H102 Air 血红蛋白分析仪的检测准确性及易用性。方法 该试验是一项多中心对照试验,于 2023 年 2 至 6 月在长沙两家医院开展(长沙市第三医院、湖南旺旺医院),通过将三诺 H102 Air 与知名的参考设备,HemoCue Hb 201+测试结果进行比较,分析两者在检测指尖血和静脉血样本的准确性。准确性分析包括线性回归、医学决定水平偏倚及一致性分析。并通过问卷调查评估易用性。结果 该试验纳入 210 例受试者,受试者均检测静脉血和指尖血,三诺 H102 Air 与 HemoCue Hb 201+ 检测结果呈强线性相关($r^2 \geq 0.95$),回归方程斜率与截距 $P < 0.05$,110/100/80 g/L 医学水平偏倚均 $< \pm 6\%$,检测值偏差符合率为 99.5% (209/210)。56 例受试者自测偏差符合率为 100% (56/56),易用性问卷评分 ≥ 4 分比例为 100% (5 分占 92.9%),平均分为 4.988 ± 0.109 。结论 三诺 H102 Air 与 HemoCue Hb 201+ 检测准确性一致,且产品易用,满足临床及自测需求。

[关键词] 血红蛋白仪;即时检测;准确性;易用性评价

Evaluation of the accuracy and usability of a Portable Hemoglobin Analyzer

ZHOU Qian^{1*}, TAN Yixiang², HU Wenxin³, WANG Zili⁴, XIANG Wei¹

(1. Sinocare Inc, Changsha, Hunan, China, 410215; 2. Department of Nephrology, the Third Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, China, 410015; 3. Department of Gastroenterology, Hunan Want Want Hospital, Changsha, Hunan, China, 410016; 4. Hunan Provincial Center for Drug Evaluation and Adverse Reaction Monitoring, Changsha, Hunan, China, 410013)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the analytical accuracy and usability of the Sinocare H102 Air hemoglobin analyzer using the HemoCue Hb 201+ as a reference. **Methods** This trial is a multicenter comparative trial, which was conducted across two sites in Changsha (Third Hospital of Changsha City and Hunan Want Want Hospital) from February to June 2023. This study compared the test results obtained by using Sinocare H102 Air and a well known reference device, the HemoCue Hb 201+ in testing capillary and venous blood samples. The accuracy analysis includes linear regression, bias at medical decision levels and consistency analysis. The usability was assessed via questionnaires. **Result** This trial enrolled 210 subjects, all subjects had their venous and capillary blood tested. A strong linear correlation was found between the detection results of the Sinocare H102 Air and HemoCue Hb 201+ ($r^2 \geq 0.95$). For the slope and intercept of the regression equation, $P < 0.05$. The biases at the medical levels of 110/100/80 g/L were all $< \pm 6\%$. The deviation conformity rate of the detected values was 99.5% (209 / 210). The self-testing deviation conformity rate of 56 subjects was 100% (56/56), with usability scores of 4 or above is 100% (92.9% have a score of 5). The average score was 4.988 ± 0.109 . **Conclusion** The Sinocare H102 Air detection accuracy equivalent to the HemoCue Hb 201+ and excellent usability, meeting clinical and self-testing requirements.

[KEY WORDS] Hemoglobin Analyzer; Point-of-care testing; Accuracy; Usability Evaluation

贫血指红细胞数量或血红蛋白浓度低于正常水平。据 WHO 数据,2019 年全球 30% (5.71 亿)育龄妇女、37% (3 200 万)孕妇及 40% (2.69 亿)幼儿罹患贫血^[1],铁缺乏为

主要诱因(2016 年全球 Iron Deficiency Anemia, IDA 患者超 1.2 亿)^[2],其次为营养缺乏或遗传性疾病。血红蛋白浓度测定是评估贫血程度的关键指标,成年男性参考区间为 130~

基金项目:湖南省自然科学基金企业联合基金(2023JJ70058)

作者单位:1. 三诺生物传感股份有限公司,湖南,长沙 410205

2. 长沙市第三医院,肾内科,湖南,长沙 410015

3. 湖南旺旺医院,消化内科,湖南,长沙 410016

4. 湖南省药品审评与不良反应监测中心,湖南,长沙 410013

*通信作者:周倩, E-mail: Candy.zhou@sinocare.com

175 g/L, 女性为 115~150 g/L。基层医疗和现场流行病学调查中,快速、准确的血红蛋白检测对贫血筛查至关重要。由于传统实验室检测(如静脉血分析)受限于设备、场地和专业技术人员,便携式即时检测(POCT)设备成为资源有限环境的理想解决方案。氰化高铁血红蛋白法(HiCN)作为国际标准组织(WHO/ICSH/CLSI)确立的血红蛋白检测金标准,为 POCT 设备提供了校准溯源的基准^[3-5]。本研究选择可溯源至 HiCN 法金标准的 HemoCue Hb 201+Analyzer 血红蛋白分析仪(简称 HemoCue Hb 201+)作为参比设备:该设备由瑞典 HemoCue AB 公司生产,其检测原理为叠氮高铁血红蛋白(HiN3)法,通过 HiCN 法实现量值溯源,具备优异的准确度^[6]。研究证实^[7],HemoCue Hb 201+ 在现场环境中保持稳定,是世界卫生组织(WHO)推荐用于野外贫血监测的工具。随着国产 POCT 设备的推广,亟需验证其性能可靠性。因此,本研究以 HemoCue Hb 201+系统为参考,评估 H102 Air 血红蛋白分析仪(简称三诺 H102 Air)对指尖血与静脉血的检测准确性及易用性,旨在为国产设备临床应用提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究选取 2023 年 2 至 6 月在长沙市第三医院、湖南旺旺医院,招募常规需检测血红蛋白的成人(年龄 ≥ 18 岁)受试者进行准确性评价。其中部分无医学或实验室检验相关专业背景、未经过相关操作培训、能够阅读产品说明书和知情同意书的成人受试者同时还进行易用性评价。纳入标准:①受试者有医院常规血红蛋白及甘油三酯检测结果;②年龄 ≥ 18 周岁;③自愿签署知情同意书。排除标准:①甘油三酯超过 600 mg/dL(6.78 mmol/L)的患者;②患者处于特殊情况时(如严重呕吐、多次腹泻、大面积烧伤、急性失血等);③研究者认为不适合纳入者。本研究是一项多中心、对照设计试验,符合赫尔辛基宣言,本研究在开始前获得了所有中心伦理委员会/机构审查委员会的批准,伦理批件号:CS3-(备)快-2023-EC-003/伦审[GCP快]第(20230301)。

1.2 研究使用设备

三诺 H102 Air 血红蛋白分析系统采用电化学检测原理,通过交流阻抗法建立血红蛋白浓度检测模型。经实验室验证,该系统在正常人新鲜血液样本中额外添加 20 多种物质不受干扰,其中内源性和外源性代表性干扰物质有:对乙酰氨基酚(20 mg/dL)、左旋多巴(0.5 mg/dL)、谷胱甘肽(92 mg/dL)、人血清蛋白((100 mg/dL)、尿酸(23.5 mg/dL)、氯化钠(15 mg/dL)。例如:对于人体正常血钠浓度(血清钠:60~64 mg/dL)^[8]的全血样本,额外添加 15 mg/dL 氯化钠仍可确保其检测系统的准确性。

1.3 研究方法

1.3.1 准确性评价

本试验由医护人员同步采集受试者指尖血及静脉血,医护人员分别采用三诺生物传感股份有限公司 H102 Air 血红蛋白分析仪及配套血红蛋白试条(电化学法)与合美康股份有

限公司 HemoCue Hb 201+Analyzer 血红蛋白分析仪及配套 HemoCue Hb 201 Microcuvettes 血红蛋白检测试剂片(干化学法)进行血红蛋白检测,对测试结果进行统计学分析,通过评价两种方法检测结果的一致性,验证试验产品的准确性。

1.3.2 易用性评价

非专业人员独立阅读说明书,根据说明书自测指尖血并通过问卷反馈产品易用性,通过问卷反馈,问卷内容包含说明书文字大小、内容易读性、仪器界面设计、字体显示、产品操作和结果解读等维度相关问题,并对问题进行等级评分,以此评估设备对非专业用户的适用性。

1.4 评价指标

参考美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)指南 EP09c^[9]—使用患者样本进行测量程序比较和偏倚估计,通过线性回归、医学决定水平处的偏倚、一致性分析三诺 H102 Air 和 HemoCue Hb 201+测试指尖血、静脉血结果的一致性来评价三诺 H102 Air 的准确性。通过每项问题的平均分 \pm 标准差分析产品的易用性调查问卷结果,评价三诺 H102 Air 血红蛋白分析仪易用性。

1.5 统计学方法

采用 Pearson 相关性分析,通过 SPSS(26.0)软件,以三诺 H102 Air 测试值为因变量(Y轴),HemoCue Hb 201+测试值为自变量(X轴),分别对静脉血、指尖血的检测结果进行线性相关性分析。

参考 EP09c(《Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples》)^[9],根据数据呈现的分布情况选择不同的回归模型拟合回归方程。试验产品和对照产品的绝对差值不随浓度变化而改变,呈恒定标准差(SD)分布,采用普通线性回归(Ordinary Linear Regression, OLR,即最小二乘法),通过 MedCalc(15.2.2)软件,设定对照产品的测试值为自变量(X轴),试验产品的测试值为因变量(Y轴),分别对静脉血和指尖血检测结果建立回归方程。

参考世界卫生组织(WHO)《血红蛋白浓度用于诊断贫血和评估其严重程度》^[3],选取 110 g/L、100 g/L 和 80 g/L 作为关键的血红蛋白医学决定水平(Xc),通过上述建立的回归方程计算各 Xc 对应的三诺 H102 Air 估计值(Yc),并评估 Yc 相对于 Xc 的偏差((Yc-Xc)/Xc * 100%)是否处于血红蛋白测定的可接受靶值偏倚 $\pm 6%$ ^[10]的可接受范围内。

此外,考虑到本产品可供非专业人员进行血红蛋白的自测,本研究的一致性统计分析方法参考《自测用血糖监测系统注册审查指导原则》(2023年修订版)^[11]的一致性统计分析要求。一致性分析具体评价标准设定为:要求至少 95% 受试者的检测结果满足以下条件:当血红蛋白浓度 < 100 g/L 时,结果在对比方法检测值 ± 15 g/L 范围内;当血红蛋白浓度 ≥ 100 g/L 时,结果在对比方法检测值 $\pm 15%$ 范围内。

2 结果

2.1 入组人群

本研究于 2023 年 2~6 月在长沙市第三医院(肾内科)及

湖南旺旺医院(消化内科)开展,共纳入 210 例 19~77 岁受试者(平均年龄 44±16 岁),其中男性 94 例(44.8%)、女性 116 例(55.2%)。所有受试者均完成血红蛋白检测准确性评估,其中有 56 例(26.7%)同步完成易用性评价。

2.2 浓度分布

本次试验入组样本血红蛋白浓度为:<80 g/L 的静脉血样本 36 例、指尖血样本 38 例;80 g/L~110 g/L 的静脉血样本 24 例、指尖血样本 26 例;111 g/L~180 g/L 的静脉血样本 130 例、指尖血样本 126 例;181 g/L~250 g/L 的静脉血样本 20 例、指尖血样本 20 例。

2.3 静脉血和指尖血的准确性分析结果

2.3.1 线性分析

三诺 H102 Air 与 HemoCue Hb 201+ 的线性相关分析结果显示:静脉血测试值的 Pearson 相关系数(r)为 0.995,决定系数(r^2)为 0.990,指尖血测试值的 Pearson 相关系数(r)为 0.992,决定系数(r^2)为 0.984。见图 1~2。

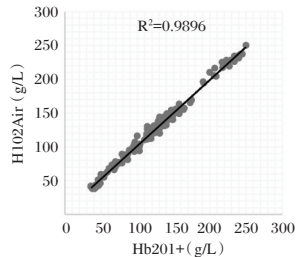


图 1 静脉血线性分析

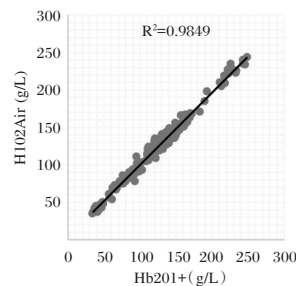


图 2 指尖血线性分析

2.3.2 回归分析

三诺 H102 Air(Y) 与 HemoCue Hb 201+(X) 回归分析结果显示,静脉血测试值回归方程 $Y=4.060+0.974X$,指尖血测试值回归方程 $Y=3.942+0.963X$ 。见表 1。

表 1 回归分析

样本类型	n	斜率 b			截距 a		
		系数	(95% CI)	P 值	系数	(95% CI)	P 值
静脉血	210	0.974	0.961~0.988	<0.0001	4.060	2.233~5.886	<0.0001
指尖血	210	0.963	0.947~0.980	<0.0001	3.942	1.769~6.116	0.0004

2.3.3 医学决定水平处的偏倚分析

三诺 H102 Air 与 HemoCue Hb 201+ 的医学决定水平处的偏倚分析结果见表 2。静脉血测试值在医学决定水平处的偏倚 95% CI: 110 g/L (0.51%~1.72%)、100 g/L (0.77%~

2.21%)、80 g/L (1.40%~3.61%);指尖血测试值在医学决定水平处的偏倚偏倚 95% CI: 110 g/L (-0.83%~0.64%)、100 g/L (-0.61%~1.13%)、80 g/L (-0.08%~2.57%)。

表 2 医学决定水平偏倚范围

样本类型	医学决定水平(g/L)	估计值(g/L)	预期偏倚	预期偏倚 95% CI	可接受偏差范围
静脉全血	110	111.200	1.12%	0.51%~1.72%	±6%
	100	101.460	1.49%	0.77%~2.21%	±6%
	80	81.980	2.50%	1.40%~3.61%	±6%
指尖全血	110	109.872	-0.10%	-0.83%~0.64%	±6%
	100	100.242	0.26%	-0.61%~1.13%	±6%
	80	80.982	1.25%	-0.08%~2.57%	±6%

2.3.4 一致性分析

三诺 H102 Air 和 HemoCue Hb 201+ 的一致性分析结果见表 3、图 3~4。测试指尖血、静脉血结果的一致率均为 99.5%。

表 3 一致性分析结果

分析集	血红蛋白浓度	可接受偏差	偏差符合要求数量	偏差符合率
静脉血	测试值<100 g/L	不超过±15 g/L	209 例	99.5% (209/210)
	测试值≥100 g/L	不超过±15%		
指尖血	测试值<100 g/L	不超过±15 g/L	209 例	99.5% (209/210)
	测试值≥100 g/L	不超过±15%		

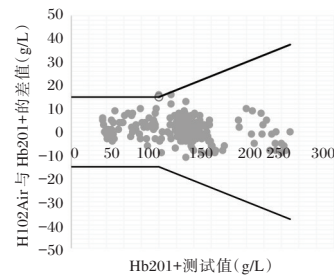


图 3 静脉血一致性分析

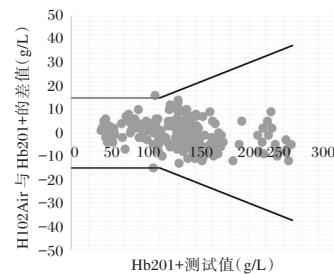


图 4 指尖血一致性分析

2.4 易用性评价分析

56 例受试者参加易用性评价试验,使用试验产品自测指尖血并填写产品易用性调查问卷。基本信息为:男性 28 人(占比 50%),女性 28 人(占比 50%);年龄范围:21~73 岁(18~35 岁 17 人占比 30.3%,36~65 岁 36 人占比 64.3%,66 岁以上 3 人占比 5.4%);教育水平:初中及以下 15 人(占比 26.8%),高中 13 人(占比 23.2%),中专/大专 13 人(占比 23.2%),大学及以上 15 人(占比 26.8%)。根据可接受偏差

标准,56例受试者的测试结果的偏差符合率为100%(56/56)。56例受试者调查问卷各项问题评分 ≥ 4 分的受试者比例为100%, ≥ 5 分的受试者比例为92.9%,平均分 \pm 标准差(各项问题)为 4.988 ± 0.109 。见图5。

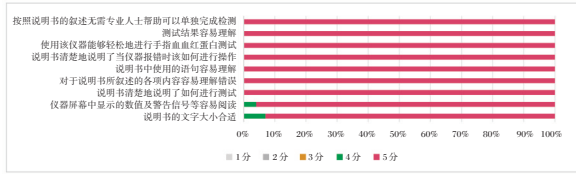


图5 用户易用性评价结果

注:1分完全不同意;2分不同意;3分中立;4分同意;5分完全同意。

3 讨论

线性分析显示,静脉血决定系数(r^2)为0.990,指尖血 r^2 为0.984,两种样本类型测试值的 r^2 均满足 ≥ 0.95 的标准,表明试验产品和对照产品具有良好的线性相关性。两种样本类型的回归方程其斜率和截距的 P 值均 < 0.0001 ,满足 $P < 0.05$,表明该回归方程具有统计学显著性,有统计学意义。两种样本类型在关键的医学决定水平(110 g/L、100 g/L和80 g/L),检测所得偏倚均控制在 $\pm 2.5\%$ 范围内,显著优于 $\pm 6\%$ 的行业可接受标准。两种样本类型的一致性偏差率均为99.5%,满足95%的受试者检测结果在对比方法检测值的 ± 15 g/L(< 100 g/L)和 $\pm 15\%$ (≥ 100 g/L)范围内,表明试验产品和对照产品具有良好的一致性。本研究通过多中心对照试验确认,三诺H102 Air便携式血红蛋白分析仪在检测指尖血与静脉血样本时,与参照设备HemoCue Hb 201+具有高度一致性。56例非专业人员自测偏差符合率达100%,满足95%的受试者检测结果在对比方法检测值的 ± 15 g/L(< 100 g/L)和 $\pm 15\%$ (≥ 100 g/L)范围内,且用户关于问卷各项问题评分 ≥ 4 分的受试者比例为100%, ≥ 5 分的受试者比例为92.9%,平均分 \pm 标准差(各项问题)为 4.988 ± 0.109 (满分5分),表明三诺H102 Air易用性评价满足用户需求。

三诺H102 Air采用生物传感电化学法(交流阻抗法)来测定血样中血红蛋白的浓度,通过血细胞与阻抗等信号的相关性来测定血样中的血红蛋白的浓度。随着科技飞速发展,电化学技术已被广泛应用于能源、环保、材料、生物医学等多个领域,如杨翠等^[12]以电化学交流阻抗方法研究了牛血红蛋白在碳纤维束电极上吸附。交流阻抗法作为一种重要的电化学测量技术,已被广泛应用于电池、腐蚀、电镀、电极材料研究等领域。交流阻抗法基本原理是通过在电化学系统上施加一个频率可变的正弦电压或电流信号,并测量相应的电压或电流响应,从而得到系统在各频率下的阻抗值。该方法的优点是能在非破坏条件下,获得电化学系统中电极与电解质之间的界面反应信息,以及电极内部的电荷传递和离子扩散过程。相比于其他测量方法,交流阻抗法具有更高的灵敏度和分辨率^[13]。三诺H102 Air采用交流阻抗法,测试用量少(仅需要2 μ L),结果获取快,30 s以内即可出检测结果,

且其抗干扰性能(耐受20余种内/外源性物质)良好,为临床结果的准确度提供了方法学保障,在临床上可用于各种贫血、失学等的辅助诊断。

本研究的局限性在于目标人群为健康成人、患有糖尿病、慢性肾病和贫血等特定疾病的成人患者,高脂血症患者中的准确性有待验证。本研究受试者均为中国人群,未涵盖欧美、非洲裔等群体,可进一步开展海外临床研究确认设备的普适性。

便携式血红蛋白分析仪应用场景广泛,适合孕妇贫血筛查、献血前血红蛋白筛查、高原工作者或者慢性病(如贫血、肾病)患者可居家定期监测^[14-15],本研究的易用性评价结果证明该设备可突破专业医疗场景限制,易用性符合用户需求,为贫血的基层筛查和居家监测提供了可靠的辅助诊断工具。设备的国产化特性将进一步降低公共卫生筛查成本,推动全球贫血防控战略的实施。

参考文献

- World Health Organization. Anaemia in women and children [R]. Geneva: WHO, 2019.
- 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防的多学科专家共识(2022年版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(41): 3246-3256.
- WHO. Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- International Council for Standardization in Haematology (ICSH). Recommendations for haemoglobinometry in human blood [J]. Br J Haematol, 1996, 33(Suppl 1): 35-40.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Validation and Verification of Blood Analyzers (H26-A2) [S]. 2nd ed. Wayne, PA: CLSI, 2020.
- Neville RG. Evaluation of portable haemoglobinometer in general practice [J]. Br J Gen Pract, 1987, 37(305): 451-454.
- Neumann CG, Larson LM, Kaur M. Field accuracy of HemoCue hemoglobin measurement in malaria - endemic rural area [J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 99(1): 163-170.
- 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 2335.
- CLSI. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples: EP09c [S]. Wayne, PA: CLSI, 2018: 51-93.
- 国家卫生健康委临床检验中心. 2025年临床检验室间质量评价计划[Z]. 北京: 国家卫生健康委临床检验中心, 2024.
- 国家药品监督管理局. 自测用血糖监测系统注册审查指导原则(2023年修订版) [Z]. 2023.
- 杨翠, 张月, 单红飞, 等. 牛血红蛋白在碳纤维束电极上吸附的研究 [J]. 沈阳师范大学学报(自然科学版), 2011, 29(4): 549-552.
- 付呈祥, 段晓鸽, 史鑫锐, 等. 基于阻抗式无标记电化学适配体传感器的氯霉素残留检测技术研究 [J]. 分析测试学报, 2025, 44(7): 1420-1425.
- 庞栋, 黄金环, 张翔, 等. 干式化学法在街头无偿献血者血红蛋白筛查的应用与评价 [J]. 中国输血杂志, 2007(3): 213-214.
- 石彩侠. 便携式血红蛋白仪在无无偿献血中的应用探讨 [J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(12): 27-28+33.

外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 对 AMI 介入术后心力衰竭的预测价值

余秉昌 赵展庆* 曾垂旭 赖震宇 蔡秋燕

[摘要] **目的** 研究外周血环状RNA微管微丝交联因子1(*circMACF1*)、微小RNA(*miR*)-16-5p对心肌梗死(AMI)介入术后心力衰竭的预测价值。**方法** 选择2022年3月至2024年3月于海南西部中心医院接受介入手术的128例AMI患者,根据术后1年是否发生心力衰竭将128例AMI患者分为心力衰竭组($n=38$)和非心力衰竭组($n=90$)。比较两组术后即刻外周血*circMACF1*、*miR-16-5p*表达水平、血清实验室指标C反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)及心超指标左心室射血分数(LVEF)以及缩短分数(FS)的差异,采用Pearson检验分析*circMACF1*、*miR-16-5p*表达水平与CRP、cTnI、NT-proBNP、LVEF、FS的相关性,采用ROC曲线分析*circMACF1*、*miR-16-5p*表达水平对术后心力衰竭的预测价值。**结果** 心力衰竭组的外周血*circMACF1*表达水平及LVEF、FS低于非心力衰竭组,外周血*miR-16-5p*表达水平及血清CRP、cTnI、NT-proBNP水平高于非心力衰竭组,差异有统计学意义($P<0.05$);外周血*circMACF1*表达水平与CRP、cTnI、NT-proBNP水平呈负相关,与LVEF、FS呈正相关;*miR-16-5p*表达水平与CRP、cTnI、NT-proBNP水平呈正相关,与LVEF、FS呈负相关($P<0.05$);*circMACF1*表达水平升高是介入术后心力衰竭的保护因素,*miR-16-5p*表达水平升高是介入术后心力衰竭的危险因素($P<0.05$);外周血*circMACF1*、*miR-16-5p*表达水平预测介入术后心力衰竭的AUC分别为0.823和0.809($P<0.05$)。**结论** *circMACF1*表达降低、*miR-16-5p*表达升高与AMI介入术后心力衰竭有关,两项指标对心力衰竭具有预测价值。

[关键词] 心肌梗死;心力衰竭;*circMACF1*、*miR-16-5p*

Predictive value of peripheral blood *circMACF1* and *miR-16-5p* for heart failure after AMI interventional surgery

YU Bingchang, ZHAO Zhanqing*, ZENG Chuixu, LAI Zhenyu, CAI Qiuyan

(Intensive Care Medicine Department of Hainan Western Central Hospital, Danzhou, Hainan, China, 571700)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of peripheral blood circular RNA microtubule actin crosslinking factor 1 (*circMACF1*) and microRNA (*miR*) -16-5p for heart failure after myocardial infarction (AMI) interventional surgery. **Methods** A total of 128 AMI patients who underwent interventional surgery at Hainan Western Central Hospital from March 2022 to March 2024 were selected for this study. These patients were then divided into two groups: the heart failure group ($n=38$) and the non-heart failure group ($n=90$) based on whether they experienced heart failure within one year after surgery. The differences in the levels of *circMACF1* and *miR-16-5p* in peripheral blood, as well as serum laboratory indicators such as C-reactive protein (CRP), cardiac troponin I (cTnI), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and echocardiogram indicators like left ventricular ejection fraction (LVEF) and shortening fraction (FS) immediately after surgery between the two groups were compared. The correlations between the expression levels of *circMACF1* and *miR-16-5p* and CRP, cTnI, NT-proBNP, LVEF, and FS were analyzed using the Pearson test, and assessed the predictive value of *circMACF1* and *miR-16-5p* for postoperative heart failure using ROC curve analysis. **Results** The expression level of *circMACF1* in peripheral blood, LVEF, and FS in the heart failure group were lower than those in the non-heart failure group. Meanwhile, the expression level of *miR-16-5p* in peripheral blood and the levels of serum CRP, cTnI, and NT-proBNP in the heart failure group were higher than those in the non-heart failure group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression level of

基金项目:海南省自然科学基金项目(820MS154)

作者单位:海南西部中心医院重症医学科,海南,儋州 571700

*通信作者:赵展庆, E-mail:1834163815@qq.com

circMACF1 in peripheral blood was negatively correlated with the levels of CRP, cTnI, and NT-proBNP, and positively correlated with LVEF and FS. Conversely, the expression level of *miR-16-5p* was positively correlated with the levels of CRP, cTnI, and NT-proBNP, and negatively correlated with LVEF and FS ($P<0.05$). The increased expression level of *circMACF1* was identified as a protective factor for heart failure after interventional surgery, while the increased expression level of *miR-16-5p* was deemed a risk factor for heart failure after interventional surgery ($P<0.05$). The AUC values of the expression levels of *circMACF1* and *miR-16-5p* in peripheral blood for predicting heart failure after interventional surgery were 0.823 and 0.809, respectively ($P<0.05$).

Conclusion The decreased expression of *circMACF1* and the increased expression of *miR-16-5p* are associated with heart failure following interventional surgery for AMI. Both markers have predictive value for heart failure.

[KEY WORDS] Myocardial infarction; Heart failure; *circMACF1*; *miR-16-5p*

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是常见的心血管疾病,介入手术是治疗 AMI 的主要手段,能够使梗死的冠状动脉获得再通,进而减轻心肌缺血损害、改善心功能。但是,AMI 发病后部分缺血心肌发生不可逆损害、介入手术后部分缺血心肌发生再灌注损害,多种因素共同作用下 AMI 患者介入手术后会发生心力衰竭,进而使再住院率和死亡率增加^[1-2]。因此,评估 AMI 患者介入术后心力衰竭的风险、发现 AMI 患者介入术后心力衰竭的预测标志物具有重要意义。心力衰竭的发生与心肌组织纤维化密切相关^[3],研究资料显示^[4]:环状 RNA 微管微丝交联因子 1 (circular RNA microtubule actin crosslinking factor 1, *circMACF1*) 通过靶向抑制微小 RNA (microRNA, *miR*)-16-5p 表达的方式改善心肌梗死后心肌纤维化及心功能。本研究将探讨外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 对 AMI 介入术后心力衰竭的预测价值,旨在发现 AMI 患者介入术后心力衰竭的预测标志物。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2022 年 3 月至 2024 年 3 月于海南西部中心医院接受介入手术的 128 例 AMI 患者。纳入标准:①明确诊断为 AMI^[5];②首次发病;③接受经皮冠状动脉介入手术;④临床资料完整。排除标准:①本次发病前有心力衰竭病史;②既往接受过心血管介入手术;③存在先天性心脏疾病、心脏瓣膜疾病、心肌疾病等;④存在肝肾功能不全;⑤合并恶性肿瘤。本研究取得入组患者或家属的知情同意,医院伦理委员会批准本研究。

参照《2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识》^[6],根据术后 1 年是否发生心力衰竭将 128 例 AMI 患者分为心力衰竭组($n=38$)和非心力衰竭组($n=90$)。心力衰竭组中男性 22 例、女性 16 例,平均年龄(62.41 ± 7.61)岁,平均体重指数(22.96 ± 3.77) kg/m^2 ,合并高血压 28 例、糖尿病 11 例;非心力衰竭组中男性 58 例、女性 32 例,平均年龄(61.55 ± 7.24)岁,平均体重指数(22.61 ± 3.52) kg/m^2 ,合并高血压 61 例、糖尿病 23 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平检测

介入术后即刻采集静脉血 3 mL,采用 Trizol 试剂提取静脉血的总 RNA,采用去除基因组逆转录试剂盒(北京百迈客

生物科技有限公司)将总 RNA 反转录为 cDNA,采用荧光定量 PCR 试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司)检测 *circMACF1*、*miR-16-5p* 的表达。*circMACF1* 引物序列:正向 5'-CTATGCAGTAGCATGCTA-3'、反向 5'-GGACTTATC-GATGCATTA-3',*miR-16-5p* 引物序列:正向 5'-CGTATC-GATGCTATAGC-3'、反向 5'-CGTATGCATTAGCTAGCT-3',内参 *U6* 引物序列:正向 5'-GCAGATCGTAGCATGCTA-3'、反向 5'-TATGCATGCGGCTAGCTA-3'。在荧光定量 PCR 仪(德国 QIAGEN 公司)进行 PCR 反应,并按照公式 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 *circMACF1*、*miR-16-5p* 的表达水平。

1.2.2 血清实验室指标检测

介入术后即刻采集静脉血 3 mL,按照转速 3 000 r/min、离心半径 10 cm 离心 10 min,分离血清并采用生化分析仪检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白蛋白、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、心肌肌钙蛋白 I(Cardiac troponin I, cTnI)、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)。

1.2.3 心功能超声检查

介入术后即刻进行床旁心脏彩色多普勒超声检查,测定左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)以及缩短分数(fraction shortening, FS)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理,计量资料经检验符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间行独立 t 检验;采用 Pearson 检验分析 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平与 CRP、cTnI、NT-proBNP、LVEF、FS 的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)描述和分析外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平对心力衰竭的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平比较

心力衰竭组的外周血 *circMACF1* 表达水平低于非心力衰竭组,*miR-16-5p* 表达水平高于非心力衰竭组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组实验室指标比较

心力衰竭组的 CRP、cTnI、NT-proBNP 水平高于非心力衰竭组,差异有统计学意义($P<0.05$),心力衰竭组与非心力

表1 两组外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>circMACF1</i>	<i>miR-16-5p</i>
心力衰竭组	38	0.64±0.09	1.48±0.22
非心力衰竭组	90	1.00±0.13	1.00±0.14
t值		15.553	14.812
P值		<0.001	<0.001

衰竭组的白蛋白、肌酐、总胆固醇、甘油三酯比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	白蛋白(mg/L)	肌酐(μ mol/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	cTnI(μ g/L)	NT-proBNP(ng/mL)
心力衰竭组	38	10.94±1.85	40.94±6.97	94.51±19.52	4.95±0.86	1.83±0.34	0.65±0.09	1.83±0.30
非心力衰竭组	90	8.25±1.77	42.06±6.64	90.88±12.36	4.73±0.75	1.77±0.25	0.46±0.06	1.01±0.17
t值		7.751	0.859	1.183	1.327	1.110	13.999	18.459
P值		<0.001	0.392	0.239	0.187	0.267	<0.001	<0.001

表3 两组心超指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)	FS(%)
心力衰竭组	38	43.11±4.61	23.41±3.42
非心力衰竭组	90	37.64±3.94	25.77±2.94
t值		6.816	3.950
P值		<0.001	<0.001

表4 外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平与实验室指标及心超指标的相关性

指标	<i>circMACF1</i>		<i>miR-16-5p</i>	
	r值	P值	r值	P值
CRP	-0.442	0.004	0.498	<0.001
cTnI	-0.391	0.012	0.374	0.014
NT-proBNP	-0.459	0.003	0.331	0.022
LVEF	0.427	0.009	-0.449	0.004
FS	0.377	0.014	-0.478	0.002

2.5 心力衰竭影响因素的 logistic 分析

circMACF1 表达水平升高是介入术后心力衰竭的保护因素,*miR-16-5p* 表达水平升高是介入术后心力衰竭的危险因素($P<0.05$)。见表5。

2.6 外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平对心力衰竭的预测价值

外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平预测介入术后心力衰竭的 AUC 分别为 0.823 和 0.809($P<0.05$)。见表6、图1。

3 讨论

虽然经皮冠状动脉介入术是治疗 AMI 的有效手段,治疗后缺血心肌获得血流再灌注、心肌缺血损伤得到一定改

2.3 两组心超指标比较

心力衰竭组的 LVEF、FS 均低于非心力衰竭组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平与实验室指标及心超指标的相关性

外周血 *circMACF1* 表达水平与 CRP、cTnI、NT-proBNP 水平呈负相关,与 LVEF、FS 呈正相关;*miR-16-5p* 表达水平与 CRP、cTnI、NT-proBNP 水平呈正相关,与 LVEF、FS 呈负相关。见表4。

表6 外周血 *circMACF1*、*miR-16-5p* 表达水平对心力衰竭的预测价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P值
<i>circMACF1</i>	0.823	0.744~0.902	73.33	73.68	<0.001
<i>miR-16-5p</i>	0.809	0.722~0.895	77.78	71.05	<0.001

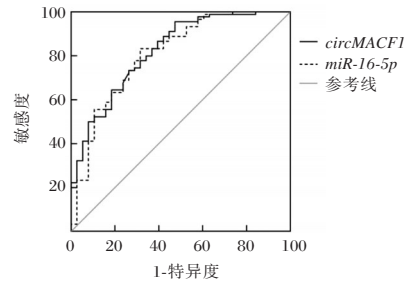


图1 ROC 曲线图

善,但在缺血缺氧、缺血再灌注等损伤因素的作用下,心肌会发生纤维化和重构,进而影响心脏舒缩、导致心力衰竭^[7-8]。心力衰竭过程涉及成纤维细胞活化、炎症细胞浸润、氧化应激反应激活等生物学因素。研究资料显示^[9-11]:血清炎症标志物 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白9、成纤维细胞活化标志物成纤维细胞生长因子21、Nod样受体蛋白3对 AMI 介入术后心力衰竭具有预测价值。本研究对 128 例接受介入手术的 AMI 患者进行分析,共 38 例患者发生心力衰竭、发生率 29.69%,与既往其他研究结果相似^[9-11]。

本研究将非编码 RNA *circMACF1*、*miR-16-5p* 作为外周血标志物,评估两者用于 AMI 介入术后心力衰竭的预测价值。*circMACF1* 是一种具有共价闭合结构的非编码 RNA,

表5 心力衰竭影响因素的 logistic 分析

自变量	赋值	β 值	S.E值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
<i>circMACF1</i>	实测值	-0.142	0.042	7.684	0.868	0.712~0.967	0.001
<i>miR-16-5p</i>	实测值	0.129	0.029	6.447	1.138	1.025~1.574	0.004

在心脑血管系统中分布广泛且具有保护作用,过表达 *circMACF1* 可减轻心肌梗死模型的心肌损伤,也可改善脑损伤疾病模型的神经功能^[12-13]。本研究结果显示:介入术后发生心力衰竭的AMI患者外周血 *circMACF1* 表达水平低于未发生心力衰竭的AMI患者,提示 *circMACF1* 可能在心力衰竭中起保护作用,其表达水平降低会导致心力衰竭的发生。Wang等^[4]的动物实验结果印证了上述推论,AMI大鼠中过表达 *circMACF1* 发挥减轻心肌纤维化、改善心功能的保护作用。本研究相关性分析显示:AMI患者的 *circMACF1* 表达水平与CRP、cTnI、NT-proBNP水平呈负相关,与LVEF、FS呈正相关,与相关的动物实验结果吻合^[12],提示 *circMACF1* 具有减轻心肌损伤、改善心功能的潜在作用。

根据Wang等^[4]的动物实验结果,AMI大鼠中 *circMACF1* 通过靶向抑制 *miR-16-5p* 的方式发挥心肌保护作用。*miR-16-5p* 在心血管系统中发挥损害心肌细胞、内皮细胞的作用,抑制 *miR-16-5p* 表达在多种模型中发挥心肌保护作用^[14]。一项临床研究结果显示:AMI患者的外周血 *miR-16-5p* 表达水平升高且与严重程度加重、预后不良相关^[15]。本研究结果显示:介入术后发生心力衰竭的AMI患者外周血 *miR-16-5p* 表达水平高于未发生心力衰竭的AMI患者,提示 *miR-16-5p* 可能在心力衰竭中起损伤作用,其表达水平升高会导致心力衰竭的发生。进一步进行相关性分析结果显示:AMI患者的 *miR-16-5p* 表达水平与CRP、cTnI、NT-proBNP水平呈正相关,与LVEF、FS呈负相关,提示 *miR-16-5p* 具有加重心肌损伤、导致心功能恶化的潜在作用。

最后,Logistic回归分析的结果显示:*circMACF1* 表达水平升高是介入术后心力衰竭的保护因素,*miR-16-5p* 表达水平升高是介入术后心力衰竭的危险因素。以上结果与动物实验中 *circMACF1* 改善心功能、*miR-16-5p* 损害心功能的结果吻合^[12, 14]。ROC曲线分析结果显示:*circMACF1* 和 *miR-16-5p* 均对AMI患者介入术后心力衰竭具有预测价值。

综上所述,*circMACF1* 表达降低、*miR-16-5p* 表达升高与AMI介入术后心力衰竭有关,两项指标对AMI患者介入术后心力衰竭具有预测价值。

参考文献

[1] Chempay, Dorjey Y, Tshering U, et al. Clinical characteristics and outcomes of acute coronary syndrome patients in a PCI-Limited setting: a prospective study from Bhutan [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1):324.
[2] Kumar M, Nso N, Khlidj Y, et al. Management and out-

comes of patients with ST-elevation myocardial infarction and liver disease-Insights from the Nationwide Readmissions Database[J]. Am Heart J Plus, 2025, 22(52): 100516.
[3] Amrute JM, Luo X, Penna V, et al. Targeting immune-fibroblast cell communication in heart failure [J]. Nature, 2024, 635(8038):423-433.
[4] Wang Y, Liu Y, Fei A, et al. CircMACF1 alleviates myocardial fibrosis after acute myocardial infarction by suppressing cardiac fibroblast activation via the miR-16-5p/SMAD7 axis [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(37):e35119.
[5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
[6] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组. 2020心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
[7] El-Saadi W, Engvall J, Karlsson JE, et al. Four- to seven-year follow-up of pharmacological postconditioning with mangafodipir as an adjunct to primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2023, 43(6):413-420.
[8] Del Buono MG, Damonte JJ, Moroni F, et al. Clinical and Pharmacological Implications of Time to Treatment with Interleukin-1 Blockade in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2023, 386(2):156-163.
[9] 郭双, 苏丽萍, 胡丽君. 血清VS-2、CTRP9水平对急性心肌梗死患者PCI术后心力衰竭的预测价值[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(6): 872-875+883.
[10] 包美珍, 韩惠. 血清成纤维细胞生长因子21和脂肪酸结合蛋白4检测对急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心力衰竭的预测价值[J]. 中国心血管病研究, 2024, 22(5): 469-474.
[11] 付振强, 安松涛, 孙国举, 等. 急性心肌梗死PCI术后HF患者外周血NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11): 2130-2134.
[12] Zhao B, Li G, Peng J, et al. CircMACF1 Attenuates Acute Myocardial Infarction Through miR-500b-5p-EMP1 Axis [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(1):161-172.
[13] Bonner K, Quick QA. Microtubule actin crosslinking factor 1, a brain tumor oncoprotein (Review) [J]. Mol Clin Oncol, 2024, 22(2):15.
[14] Toro R, Pérez-Serra A, Mangas A, et al. miR-16-5p Suppression Protects Human Cardiomyocytes against Endoplasmic Reticulum and Oxidative Stress-Induced Injury [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3):1036.
[15] 孙宾, 赵阳, 侯玉林, 等. miR-16-5p联合miR-206评估非ST段抬高型急性心肌梗死病变严重程度及预后的价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2025, 20(2): 159-163.

IgM、hs-CRP与SAA对小儿肺炎支原体的诊断价值

牛忠鹏* 许从峰 韦国栋 王振

[摘要] **目的** 探究免疫球蛋白M(IgM)、高敏感C反应蛋白(hs-CRP)与血清淀粉样蛋白A(SAA)联合检测对小儿肺炎支原体(MP)感染的诊断价值。**方法** 回顾性选取2020年6月至2024年6月安徽医科大学附属阜阳医院儿科收治的肺炎患儿200例作为观察组,根据纳排标准剔除21例,最终纳入179例,根据患儿MP-DNA检测结果的不同,将其分为MP组(MP-DNA $>1\times 10^3$ copies/mL)41例、非MP组(MP-DNA $\leq 1\times 10^3$ copies/mL)138例,并纳入同期于该院体检的健康儿童91名作为对照组。对比各组患儿IgM、hs-CRP和SAA水平,采用受试者工作特征(ROC曲线)分析血清IgM、hs-CRP和SAA对小儿肺炎支原体感染的诊断价值。**结果** 观察组的IgM、hs-CRP和SAA均较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$);MP组的IgM、hs-CRP和SAA均较非MP组高,差异有统计学意义($P<0.05$);经ROC曲线显示,IgM、hs-CRP和SAA三者联合检测小儿肺炎支原体感染发生的AUC为0.869,高于单独检测($P<0.05$)。**结论** 小儿MP感染可导致血清IgM、hs-CRP和SAA水平上升,三者联合检测对MP感染具有较高的预测价值。

[关键词] 小儿;肺炎支原体;免疫球蛋白M;高敏感C反应蛋白;血清淀粉样蛋白A

Diagnostic worth of IgM, hs-CRP and SAA in pediatric *Mycoplasma pneumoniae*

NIU Zhongpeng*, XU Congfeng, WEI Guodong, WANG Zhen

(Department of Pediatrics, Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the diagnostic value of measuring immunoglobulin M (IgM), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and serum amyloid A (SAA) together in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection. **Methods** A total of 200 individuals with pneumonia were retrospectively identified for enrollment in the observation group at the Department of Pediatrics at Fuyang Hospital associated with Anhui Medical University between June 2020 and June 2024. After applying the nadir criteria, 21 cases were eliminated, resulting in a final sample of 179 cases. The children were divided into two groups based on the results of the MP-DNA test: the MP group ($n=41$, MP-DNA $>1\times 10^3$ copies/mL) and the non-MP group ($n=138$, MP-DNA $\leq 1\times 10^3$ copies/mL). Additionally, 91 healthy individuals who had undergone medical check-ups at the hospital during the same period were recruited as the control group. The concentrations of IgM, hs-CRP, and SAA were evaluated in relation to the children in each group. The diagnostic value of serum IgM, hs-CRP, and SAA for pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection was examined and analyzed using the receiver operating characteristic curve, which allows for the assessment of the diagnostic accuracy of a given test. **Results** The concentrations of IgM, hs-CRP, and SAA were found to be higher in the observation group compared to the control group, with statistically significant differences ($t=11.539, 25.237, 22.255, P<0.05$). Similarly, elevated levels of IgM, hs-CRP, and SAA were observed in the MP group compared to the non-MP group, with statistically significant differences ($t=6.584, 3.898, 6.114, P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC for predicting pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection using a combination of IgM, hs-CRP, and SAA was 0.869, which was higher than using the test alone ($P<0.05$). **Conclusion** Pediatric *Mycoplasma pneumoniae* infection can lead to increased levels of IgM, hs-CRP, and SAA. The combined detection of these three biomarkers has a strong predictive value for MP infection.

[KEY WORDS] Pediatric; *Mycoplasma pneumoniae*; Immunoglobulin M; High-sensitivity C-reactive protein; Serum amyloid A

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b041)

作者单位:安徽医科大学附属阜阳医院儿科,安徽,阜阳236000

*通信作者:牛忠鹏, E-mail: niuzhongpeng2013@163.com

由肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)引发的肺炎支原体肺炎,是一种导致呼吸道感染和肺部急性炎症的疾病,在儿童群体中MP感染引起的获得性肺炎的占比达50%^[1]。MP能够诱发宿主的毒性反应和剧烈的炎症反应,进而削弱机体的免疫防御能力。在MP感染的早期阶段,患者通常会有头痛、发热、咳嗽和全身乏力等表现。由于感染MP的儿童往往年龄较小,免疫系统尚未完全发育,若未能及时接受治疗,可能会引起器官功能障碍,对儿童的生命健康构成严重威胁。探索有效的临床筛查指标对于早期快速诊断MP感染至关重要,这不仅有助于制定有效的治疗策略,还能减少患儿的并发症风险和抗生素耐药性的产生^[2]。有报道已经证实^[3],免疫球蛋白M(IgM)、高敏感C反应蛋白(High-Sensitivity C-Reactive Protein, hs-CRP)在呼吸道感染中具有一定的应用价值。罗明鑫等^[4]研究认为,在支原体肺炎患儿中,血清中早期血清淀粉样蛋白A(Serum Amyloid A, SAA)和D-二聚体水平的早期提高可能预示着病情向难治性支原体肺炎的方向发展。本研究通过评估IgM、hs-CRP和SAA三种生物标志物对小兒MP感染性肺炎的诊断效能,旨在验证三者联合检测是否能显著提高诊断准确性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2021年6月至2024年6月安徽医科大学附属医院阜阳医院儿科收治的肺炎患儿200例作为观察组。纳入标准:①遵循《中华实用儿科临床杂志》^[5]中关于肺炎支原体肺炎的诊疗准则,并通过临床评估诊断;②患儿年龄在2~10岁;③无其他感染性疾病病史;④临床病例资料完整;⑤患儿家属已了解研究内容并签订知情同意书。排除标准:①合并严重肝肾功能障碍者;②处于呼吸窘迫、呼吸功能衰竭、心功能不全等严重病况,需给予氧疗和心电监测;③伴有免疫功能异常;④患有先天性疾病或畸形的儿童。根据纳排标准剔除21例,最终纳入179例,依据患儿的MP-DNA检测结果,将其划分为MP组(MP-DNA $>1\times 10^3$ copies/mL)41例和非MP组(MP-DNA $\leq 1\times 10^3$ copies/mL)138例^[6]。纳入同期于该院体检的健康儿童91名作为对照组。本研究已通过安徽医科大学附属医院阜阳医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 资料采集

收集观察组、对照组的临床和实验室测定资料,涵盖小儿性别、年龄、体质量指数(Body Mass Index, BMI)。

1.2.2 指标检测方法

采用无菌咽拭子采集观察组患儿的咽后壁分泌物,并通过荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术测定其MP的DNA含量,所用试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司。收集观察组与对照组儿童空腹血液样本5 mL,以3 000 r/min进行离心,离心半径设定为10 cm,持续15 min,以获取血清样本。采用散射比浊法对IgM进行测试,所用试剂盒购自西门

子医学诊断产品(上海)有限公司;通过Selectra E全自动生化分析仪(购自上海玉研科学仪器有限公司)测定hs-CRP水平;通过酶联免疫吸附法检测SAA水平,检测设备为VICTOR Nivo酶标仪[购自瑞孚迪生物医学(上海)有限公司],所用试剂盒由Sigma-Aldrich公司提供,产品型号为RAB0420。

1.3 统计学方法

选取SPSS 26.0软件进行统计。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,组间差异统计用独立样本 t 检验计算;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验比较;采取ROC曲线评估IgM、hs-CRP和SAA对小兒肺炎支原体感染的诊断效能。 $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组的性别比例、年龄、BMI差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

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

组别	n	性别(n)		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
		男	女		
对照组	91	52(57.14)	39(42.86)	6.21 \pm 0.79	16.29 \pm 1.91
观察组	179	94(52.51)	85(47.49)	6.17 \pm 0.85	16.41 \pm 1.86
t/χ^2 值			0.521	0.333	0.505
P值			0.471	0.739	0.614

2.2 两组的IgM、hs-CRP和SAA对比

观察组的IgM、hs-CRP和SAA均较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组的IgM、hs-CRP和SAA对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IgM(g/L)	hs-CRP(mg/L)	SAA(mg/L)
对照组	91	0.85 \pm 0.21	8.32 \pm 0.87	6.41 \pm 0.73
观察组	179	1.41 \pm 0.45	14.61 \pm 2.29	9.25 \pm 1.10
t 值		11.539	25.237	22.255
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 MP组和非MP组的IgM、hs-CRP和SAA对比

MP组的IgM、hs-CRP和SAA均较非MP组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 MP组和非MP组的IgM、hs-CRP和SAA对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IgM(g/L)	hs-CRP(mg/L)	SAA(mg/L)
MP组	41	1.76 \pm 0.41	15.79 \pm 2.43	10.43 \pm 1.89
非MP组	138	1.31 \pm 0.37	14.26 \pm 2.15	8.90 \pm 1.22
t 值		6.584	3.898	6.114
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 IgM、hs-CRP和SAA联合检测对小兒肺炎支原体感染的诊断价值

经ROC曲线显示,IgM、hs-CRP和SAA三者联合检测小兒肺炎支原体感染发生的AUC为0.869,高于单独检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 IgM、hs-CRP和SAA联合检测对小儿肺炎支原体感染的诊断价值

项目	截断值	AUG	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P值
IgM	1.59	0.791 ^a	0.707~0.876	0.732	0.804	0.536	<0.001
hs-CRP	15.74	0.692 ^a	0.597~0.788	0.610	0.768	0.378	<0.001
SAA	9.96	0.766 ^a	0.677~0.855	0.634	0.833	0.467	<0.001
三者联合		0.869	0.801~0.938	0.780	0.833	0.613	<0.001

注:与三者联合相比,^a $P<0.05$ 。

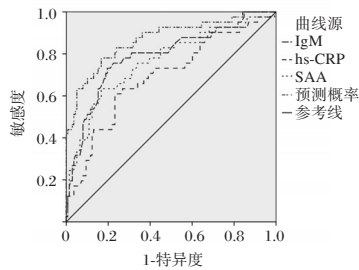


图1 ROC曲线图

3 讨论

目前儿童MP感染性肺炎的实验室诊断方法主要包括细菌分离培养、PCR技术以及血清学检测三种,但细菌分离培养和PCR技术存在检测周期长、阳性检出率低或操作技术要求高等问题,这些因素导致MP感染难以被及时识别,进而影响了治疗的及时性和预后的改善^[7]。血清学检测因其操作简便、结果可重复及精确度高而备受青睐,尤其在感染性疾病领域,其中IgM、hs-CRP、SAA等指标对不同感染类型展现出较高的特异性,其在感染性疾病早期预测中的重要性已获得临床上的广泛认同^[8]。

MP感染性肺炎患儿的肺部及肺外器官损伤主要源于过度炎症反应和氧化应激级联。在此过程中,IgM作为早期体液免疫效应分子,由免疫系统中的淋巴细胞产生,并通过抗原结合、补体激活等途径参与抗MP免疫应答。据研究报道^[9],IgM只在感染后2至3天内出现短暂高峰,由于儿童患者多以发热作为初期症状,且通常较早就医,因此IgM的检测对于发病一周内的早期MP感染儿童具有较高的诊断意义。hs-CRP是一种由肝脏合成的蛋白,正常状态下其在血清中的水平通常很低,但在炎症或感染的情况下会急剧增加,是临床上广泛使用的炎症标志物之一,有助于监测肺炎的严重程度^[10]。有研究报道^[11],在支原体肺炎的早期阶段,儿童体内发生急性反应,导致肝脏合成SAA增加,因此SAA可以作为诊断儿童MP感染性肺炎的有效生物标志物。李毅刚等^[12]研究显示,SAA与hs-CRP的比值在呼吸道感染患儿的实验室诊断中具有一定的临床意义。本研究发现,观察组的IgM、hs-CRP和SAA均较对照组高,表明血清IgM、hs-CRP和SAA异常水平与小儿感染性肺炎的发病及病程发展密切相关。分析原因为,小儿的免疫系统尚未完全发育,其身体防御机制相对较弱使之难以有效清除MP,导致MP存活于呼吸系统,病原体持续刺激淋巴细胞增殖,使IgM上升,同时促进肝细胞急性相蛋白合成,使hs-CRP/SAA水

平上升,进而形成“感染-免疫损伤-炎症放大”的恶性循环,引起肺部感染,而感染将加剧免疫功能的损害,形成“感染-免疫损伤-炎症放大”的恶性循环,导致疾病的隐匿性发展^[13]。

荣伟强等^[14]研究发现,CRP、SAA在儿童肺炎支原体肺炎的诊断中显示出较高的临床价值。杨帆等^[15]研究发现,hs-CRP在诊断儿童由MP引起的肺炎中同样具有重要的临床价值,与MP-IgM联合检测时,其准确度达到82.9%,灵敏度为91.3%。王建斌等^[16]研究还发现,联合检测肺炎支原体IgM和降钙素原对小儿肺炎的诊断精确度为76.1%(255/335),显著较单独检测肺炎支原体IgM的精确度高71.0%(238/335)。经ROC曲线显示,IgM、hs-CRP和SAA三者联合检测小儿肺炎支原体发生的AUC为0.869,灵敏度和特异度分别为0.780、0.833,这提示联合检测IgM、hs-CRP和SAA一定程度上能预测小儿MP感染性肺炎。分析原因为,当IgM \leq 1.59 g/L、hs-CRP \leq 15.74 mg/L且SAA \leq 9.96 mg/L时,预示MP感染为阳性,故IgM、hs-CRP和SAA的联合检测对于小儿MP感染性肺炎具有重要的诊断价值。栗安芳等^[17]探究小儿支原体肺炎诊断中IgM联合hs-CRP的检测效果,发现IgM与hs-CRP联合检测时,阳性预测值100.00%,较IgM(97.50%)、hs-CRP(98.82%)单一检测高,说明IgM与hs-CRP联合检测效果理想,还能预测小儿肺炎严重程度,本研究结果与之相符。

综上所述,IgM、hs-CRP和SAA水平的高低与小儿MP感染性肺炎的发病及病程进展密切相关,对疑似MP感染患儿进行三者联合检测能提升诊断的准确性,有利于早期实施针对性治疗。

参考文献

- [1] 俞春燕,许伟民,金松梅,等. 理肺化痰汤联合西药治疗小儿支原体肺炎的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2020,27(6): 936-937.
- [2] 李淑,刘洪. 2020-2022年阜南县儿童肺炎住院病例病原菌分布及耐药特征分析[J]. 华南预防医学, 2023,49(3): 358-360+364.
- [3] Pan T, Guo X, Yang D, et al. Expression and significance of procalcitonin, leukotriene B4, serum amyloid A, and C-reactive protein in children with different types of pneumonia: An observational study[J]. Medicine, 2024,103(19): e37817.
- [4] 罗明鑫,华山,魏文,等. 支原体肺炎患儿血清中早期淀粉样蛋白A和D-二聚体的水平及临床意义[J]. 中华全科医学, 2020,18(5): 790-793.
- [5] 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.
- [6] 冯健青,贾清政,许丽超,等. 咽拭子和血清核酸及抗体检测在儿童支原体肺炎早期诊断中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022,32(7): 1101-1105.
- [7] 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.

(下转第1580页)

基线 NPAR、MHR、MLR 及 TG/HDL-C 与糖尿病性周围神经病变的相关性

周善磊 邓大同* 张玉 章诗琪

[摘要] **目的** 探究基线中性粒细胞百分比-白蛋白比值(NPAR)、单核细胞-高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、单核细胞-淋巴细胞比值(MLR)、三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值(TG/HDL-C)与糖尿病性周围神经病变(DPN)的相关性。**方法** 纳入2020年1月至2023年6月安徽安医大一附院内分泌代谢科收治的189例2型糖尿病(T2DM)患者进行分析,根据是否发生DPN,分为DPN组($n=93$)和糖尿病非周围神经病变(NDPN)组($n=96$)。比较两组临床相关资料及NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C水平;采用单、多因素Logistic分析NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C水平与NDPN的关系;绘制受试者工作特性曲线(ROC)分析上述指标对NDPN的预测价值。**结果** 病程长、合并DR以及NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C增高均为DPN的独立危险因素($OR=1.493, 1.988, 1.344, 1.752, 1.402, 1.567$,均 $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C以及四者联合检测曲线下面积为0.691、0.671、0.633、0.674以及0.727(均 $P<0.05$)。**结论** 基线NPAR、MHR、MLR及TG/HDL-C均与DPN密切相关,且四者联合对DPN具有良好预测价值。

[关键词] 糖尿病性周围神经病变;中性粒细胞百分比-白蛋白比值;单核细胞-高密度脂蛋白比值;三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值;单核细胞-淋巴细胞比值

Correlation between baseline NPAR, MHR, MLR and TG/HDL-C and diabetic peripheral neuropathy

ZHOU Shanlei, DENG Datong*, ZHANG Yu, ZHANG Shiqi

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Hefei, Anhui, China, 230022)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlations between baseline neutrophil percentage-albumin ratio (NPAR), monocyte-high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) and diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** A total of 189 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were admitted to the Department of Endocrinology and Metabolism at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2020 to June 2023 and included for analysis. They were divided into the DPN group ($n=93$) and the diabetic non-peripheral neuropathy (NDPN) group ($n=96$) based on whether DPN occurred. Clinically, relevant data and the levels of NPAR, MHR, MLR, and TG/HDL-C were compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic analyses were conducted to analyze the relationship between the levels of NPAR, MHR, MLR, TG/HDL-C, and NDPN. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of the above indicators for NDPN. **Results** A long disease course, combined with DR, and increased NPAR, MHR, MLR, TG/HDL-C were all independent risk factors for DPN ($OR=1.493, 1.988, 1.344, 1.752, 1.402, 1.567$, all $P<0.05$). Analysis of the ROC curve showed that the areas under the curves of NPAR, MHR, MLR, TG/HDL-C, and the combined detection of the four were 0.691, 0.671, 0.633, 0.674 and 0.727 (all $P<0.05$). **Conclusion** Baseline NPAR, MHR, MLR, and TG/HDL-C are all closely related to DPN. The combination of these four factors has a strong predictive value for DPN.

[KEY WORDS] DPN; NPAR; MHR; TG/HDL-C; MLR

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81900746)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院内分泌代谢科,安徽,合肥230022

*通信作者:邓大同, E-mail:13855164251@163.com

糖尿病性周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)糖尿病最常见的慢性并发症之一^[1]。患者临床以远端对称性肢体麻木伴感觉丧失为主要症状表现,大约20%的患者也可能因 DPN 而遭受神经性疼痛^[2]。此外,合并 DPN 患者的高血糖及代谢紊乱的结合会损害身体的免疫系统及功能,这种无意识、隐匿的伤口最终可能引发感染,并进而导致严重的肢体损伤。因此,寻找能够预测 DPN 发生风险的有效生物标志物对于糖尿病患者的临床管理至关重要。炎症反应持续存在于 DPN 的发生、发展过程中,并与包括糖尿病在内的各种慢性病的进展及预后密切相关。中性粒细胞百分比-白蛋白比值(neutrophil percentage-albumin ratio, NPAR)、单核细胞-淋巴细胞比值(monocyte-lymphocyte ratio, MLR)、单核细胞-高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)作为新型炎症指标,不仅经济、易获取,且不易受生理、病理和物理等因素影响,较于其他独立白细胞亚型能更好地反映机体炎症状态^[3-4]。而三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值(triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, TG/HDL-C)是评估心血管疾病风险的重要指标,能有效反映机体血脂代谢状况^[5]。本研究旨在通过综合分析基线 NPAR、MHR、MLR 及 TG/HDL-C 等指标与 DPN 的相关性,以期为疾病临床防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2020 年 1 月至 2023 年 6 月安徽安医大一附院内分泌代谢科收治的 189 例 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者进行分析,根据是否发生 DPN,分为 DPN 组($n=93$)和糖尿病非周围神经病变(NDPN)组($n=96$)。纳入标准:①符合 T2DM 诊断标准^[6];②DPN 诊断参考相关指南^[7];③年龄 18 岁及以上;④临床资料无缺失,且数据详实可靠;⑤自愿参与本研究;⑥依从性良好,均完成本研究需要的相关检测。排除标准:①肝肾功能不全;②因椎体疾病、药物等其他原因引起的神经病变;③近期有糖皮质激素用药史;④合并恶性肿瘤疾病;⑤脑卒中病史者;⑥智力、意识、语言障碍者;⑦自身免疫性、血液疾病。本研究经安徽安医大一附院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集参试对象相关资料。主要包括一般临床资料[性别、年龄、病程、糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)、下肢动脉病变、脂肪肝、高血压、冠心病]以及实验室指标[空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C 水平]。

1.2.2 实验室指标检测

收集参试患者入院后 24 h 内的空腹外周静脉血 5 mL,分为两份(2.5 mL/份),并分别置入抗凝管中储存备检。

1.2.2.1 血清检测 取一份标本进行离心处理(转速 3 000 r/min,时间 10 min,半径 10 cm),分离血清。以高效液相色谱法测定血清 HbA1c 水平,检测仪器为高压液相色谱仪(法国 Sebia, HYDRA-SYS);采用全自动生化分析仪(西门子, ADVIA1800)测定血清甘油三酯(Triglyceride, TG)、TC、HDL-C、LDL-C 以及白蛋白(Albumin, ALB)。

1.2.2.2 全血检测 取另一份未离心处理标本,使用血细胞分析仪(迈瑞, BC-5390CRP)对全血进行检测,获取白细胞计数、中性粒细胞计数(Neutrophil, NEU)、单核细胞数(Monocyte, MONO)、淋巴细胞计数(Lymphocyte, LYM);以葡萄糖氧化酶法测定 FBG,试剂盒来自北京华迈科生物技术有限责任公司。

1.2.2.3 NPAR、MHR、MLR 以及 TG/HDL-C 值计算 $NEU\% = (NEU \text{ 绝对计数} / \text{总白细胞计数}) \times 100\%$; $NPAR = (NEU\% / ALB)$; $MHR = MONO / HDL-C$; $MLR = MONO / LYM$; $TG/HDL-C = TG / HDL-C$ ^[8-9]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 进行数据分析。以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述 NPAR 等符合正态分布的计量资料,行 t 检验;MHR、NPAR 等非正态分布的计量资料采用[M(P25, P75)]表示,行 Mann-Whitney 检验;下肢动脉病变、脂肪肝、高血压等计数资料均以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用单、多因素 Logistic 分析 NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C 水平与 NDPN 的关系;绘制受试者工作特性曲线(ROC)分析上述指标对 NDPN 的预测价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 并发 DPN 的单因素分析

DPN 组与 NDPN 组在 DR、下肢动脉病变、病程以及 NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C 上的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 并发 DPN 的多因素分析

以 DPN 为因变量,行多因素回归分析。结果显示,病程长、合并 DR、NPAR、MHR、MLR 以及 TG/HDL-C 增高均为 DPN 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C 对 DPN 的预测效能

ROC 曲线分析显示,NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C 以及四者联合检测曲线下面积为 0.691、0.671、0.633、0.674 以及 0.727(均 $P < 0.05$)。见表 3、图 1。

3 讨论

据统计,糖尿病患者 DPN 发病率高达 58.5%;且 DPN 是患者高死亡率及高致残率的主要原因之一^[10]。因此,进一步探索 DPN 发病机制,并寻找更为敏感和特异的生物标志物,对于高危患者筛查及疾病早期防治至关重要。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示,病程长、合并 DR、NPAR、MHR、MLR 以及 TG/HDL-C 增高均为 DPN 的独立危险因素。分析原因可能为:糖尿病病程的延长可能引起

表1 T2DM 并发 DPN 的单因素分析

		[n(%), ($\bar{x}\pm s$), M(P_{25}, P_{75})]			
因素	n	DPN 组 (n=93)	NDPN 组 (n=96)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)				2.752	0.097
>60	82	46(49.46)	36(37.50)		
≤60	107	47(50.54)	60(62.50)		
性别				1.487	0.223
男	106	48(51.61)	58(60.42)		
女	83	45(48.39)	38(39.58)		
DR				8.225	0.004
有	121	69(74.19)	52(54.17)		
无	68	24(25.81)	44(45.83)		
下肢动脉病变				12.878	0.000
有	136	78(83.87)	58(60.42)		
无	53	15(16.13)	38(39.58)		
脂肪肝				1.896	0.169
有	97	43(46.24)	54(56.25)		
无	92	50(53.76)	42(43.75)		
高血压				1.872	0.171
有	86	47(50.54)	39(40.63)		
无	103	46(49.46)	57(59.38)		
冠心病				0.532	0.466
有	25	14(15.05)	11(11.46)		
无	164	79(84.95)	85(88.54)		
病程(年)				11.676	0.003
≤10	126	51(54.84)	75(78.13)		
11~20	47	32(34.41)	15(15.63)		
≥21	16	10(10.75)	6(6.25)		
FBG(mmol/L)		10.85±4.09	11.44±4.05	0.996	0.320
HbA1c(%)		9.61±1.80	9.56±1.80	0.191	0.849
TC(mmol/L)		4.77±1.27	4.60±1.08	0.992	0.322
NPAR		1.51(1.37, 1.80)	1.29±0.21	-6.459	0.000
MHR		0.75(0.54, 0.88)	0.49(0.39, 0.60)	-5.833	0.000
MLR		0.31(0.25, 0.39)	0.22(0.18, 0.27)	-6.728	0.000
TG/HDL-C		1.89(1.40, 2.59)	1.15(0.65, 1.65)	-5.820	0.000

表3 NPAR、MHR、MLR、TG/HDL-C 对 DPN 的预测效能

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
NPAR	1.397	0.772	0.705~0.839	0.710	0.771	0.000
MHR	0.620	0.746	0.672~0.819	0.677	0.792	0.000
MLR	0.278	0.785	0.720~0.849	0.624	0.792	0.000
TG/HDL-C	1.385	0.745	0.674~0.816	0.774	0.656	0.000
联合检测		0.890	0.843~0.937	0.839	0.802	0.000

并加重神经纤维慢性损害,导致神经传导速度减慢,皮肤去神经化程度加剧,从而促进 DPN 发生。而 DR 与 DPN 在病理基础方面高度重合,合并 DR 可能提示全身微血管病变的

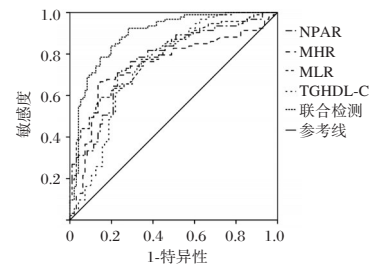


图1 ROC 曲线图

加剧,这同样影响神经系统微血管循环,并加剧神经损害^[11]。NPAR 为 NEU% 与 ALB 间的比值,其水平变化通常与机体的营养状况和炎症状态紧密相关。慢性炎症是促进 T2DM 患者 DPN 进展的关键因素之一,长期的慢性炎症导致神经组织受损,进而引发一系列神经功能障碍。在 DPN 中,慢性高血糖条件可驱动氧化应激、触发 NLRP3 炎性小体激活,并通过 NF- κ B、MAPK、PKC 等信号通路,上调 NEU 相关基因表达以及细胞间黏附因子、促炎细胞因子表达,进而加剧神经组织损伤及炎症反应^[12]。赵红艳等^[13]研究表明,血清 ALB 与 DPN 呈显著负相关。因此,NPAR 增高既反映了机体炎症状态加剧,也揭示了营养状况恶化,而这些病理、生理过程可能共同促进了 DPN 发生及进展。MHR、MLR 则分别为 MONO 与 HDL-c 及 LYM 间的比值。其中,MONO、LYM 作为免疫系统重要组分,在维持机体炎症免疫平衡中发挥至关重要作用;而 HDL-c 是机体重要脂蛋白,在脂质代谢及胆固醇逆向转运中扮演核心角色,同时还具有抗炎、抗氧化等多重保护作用^[13]。在 T2DM 患者中,MLR 增高可能提示机体炎症反应过度激活,而免疫通路处于静止状态,这导致免疫细胞无法有效应对炎症,从而加剧神经组织损伤^[14]。而 MHR 增高则表明体内脂质代谢出现紊乱,血管内皮功能运转失常,这可能导致神经元缺血、缺氧以及神经营养障碍,从而进一步破坏神经纤维结构,加速 DPN 发生和进展。且既往研究表明^[15],MHR 与 T2DM 微血管病变密切相关;而微血管障碍被认为是促使 DPN 发生及恶化的关键作用机制。TG/HDL-C 则是另一项关键血脂指标^[16]。既往研究证实^[17],TG/HDL-C 在糖尿病胰岛素抵抗、大血管与微血管并发症等方面均具备良好评估价值。当 TG 水平升高时,往往意味着机体脂质代谢出现异常,这可能加速脂质在血管壁沉积,并引发微血管病变及血管内皮损伤;而 HDL-c 水平相对降低可能影响胆固醇的逆向转运,导致脂质在神经组织中的异常积累,进一步促进了 DPN 的发展^[18]。此外,TG/HDL-C 比值

表2 T2DM 并发 DPN 的多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
DR	有=1,无=0	1.498	0.683	4.810	4.473	1.173~17.059	0.028
下肢动脉病变	有=1,无=0	1.351	0.739	3.342	3.861	0.907~16.435	0.068
病程(年)	≥21=2, 11~20=1, ≤10=0	0.709	0.330	4.616	2.032	1.064~3.880	0.032
NPAR	连续变量	1.649	0.762	4.683	5.202	1.168~23.162	0.030
MHR	连续变量	0.624	0.261	5.716	1.866	1.119~3.113	0.017
MLR	连续变量	1.093	0.452	5.847	2.983	1.230~7.235	0.016
TG/HDL-C	连续变量	0.452	0.133	11.550	1.571	1.211~2.039	0.001

的升高还可能通过影响胰岛素敏感性、加剧氧化应激反应等途径,间接诱导DPN的发生^[19]。本研究也采用ROC曲线进一步分析上述指标对DPN的预测效能,结果显示,联合检测特异性、敏感度均更优。因此,临床因密切关注上述指标异常变化的T2DM患者,以及时识别并干预DPN的高风险群体,并改善患者预后。

综上,基线NPAR、MHR、MLR及TG/HDL-C均与DPN密切相关,且四者联合对DPN具有良好预测价值。

参考文献

- [1] 吴杨玲,苏志,韦志琼,等.南宁市社区慢病管理2型糖尿病患者自我血糖监测依从性及慢性并发症发生情况调查[J]. 华南预防医学, 2023,49(4):402-406.
- [2] Zhu J, Hu Z, Luo Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 14: 1265372.
- [3] 文洁,陈俊杰,高巍. NLR、MHR和MLR对老年脑梗死患者复发性脑血管事件的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(20):4885-4889.
- [4] Liu CF, Chien LW. Predictive Role of Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio (NPAR) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis in Nondiabetic US Adults: Evidence from NHANES 2017-2018[J]. Nutrients, 2023, 15(8):1892.
- [5] 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系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10):1757-1760.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理手册(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(7):717-748.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [8] 宋洁,张小雪,常青清,等. 中性粒细胞百分比/白蛋白比值与非瓣膜性心房颤动患者缺血性脑卒中发生风险的关联[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(8):854-860.
- [9] 刘林,王玲,汤善宏. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对HBV相关慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8):1841-1847.
- [10] Su X, Chen W, Fu Y, et al. Protective Role of MerTK in Diabetic Peripheral Neuropathy via Inhibition of the NF- κ B Signaling Pathway [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2024, 132(7):396-406.
- [11] Li J, Ou F, Ma J, et al. Association of the systemic inflammation index, neutrophil - to - lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic microvascular complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15:1367376.
- [12] Eslami M, Paraandavaji E, Haraj A, et al. Cytokine Signaling in Diabetic Neuropathy: A Key Player in Peripheral Nerve Damage[J]. Biomedicines, 2025, 13(3):589.
- [13] 赵红艳,汲宝兰,王鑫,等. 尿素氮与白蛋白比值与2型糖尿病患者糖尿病周围神经病变的关联[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(10):60-66.
- [14] 冯静,滕振杰,费雯婕,等. 2型糖尿病患者中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、单核细胞与淋巴细胞比值、C反应蛋白与泌汗功能的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(8):588-592.
- [15] D Y, Sk SR, R NK, et al. Association Between Monocyte-to-High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Ratio and Proteinuria in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Observational Study [J]. Cureus, 2023, 15(9):e45783.
- [16] 杨清敏,丁红霞,叶晓晓. 维生素D、甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇交互影响住院2型糖尿病血糖达标的作用[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(21):3054-3060.
- [17] 郭玲,华飞,刘婷. 糖化血红蛋白与血脂异常对糖尿病患者周围神经病变交互作用的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2024, 32(8):595-600.
- [18] 李梅梅,巩东坤,叶山东,等. IL-6、Hcy及TG/HDL-C联合检测对糖尿病患者周围神经病变的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(4):653-656+660.
- [19] Fu Y, Liu J, Ma H, et al. Relationship Between Fasting C-Peptide to Diabetes Duration Ratio (FCP/DD) and Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17:4469-4477.

(上接第1576页)

- [8] Ding L, Jiang Y. Biomarkers associated with the diagnosis and prognosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a review [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15(1): 1552144.
- [9] Aljabr W, Al-Amari A, Abbas B, et al. Evaluation of the levels of peripheral CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells and IgG and IgM antibodies in COVID-19 patients at different stages of infection [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(1): e00845-21.
- [10] 梦蕾,宋秦伟,马丽娟. 两种IgM抗体检测方法诊断儿童肺炎支原体感染的比较研究[J]. 北京医学, 2023, 45(1):52-55.
- [11] Farooq O, Mumtaz A, Hanif MT, et al. Diagnostic role of high Sensitive-CRP and procalcitonin in hospitalized patients [J]. Prof Med J, 2024, 31(10): 1467-1472.
- [12] 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.
- [13] 李毅刚,张毕明. SAA、PCT、hs-CRP、WBC和SAA/hs-CRP比值在儿童呼吸道病毒感染性疾病中的诊断价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(2):67-70.
- [14] Long ME, Mallampalli RK, Horowitz JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. CLIN SCI, 2022, 136(10): 747-769.
- [15] 杨帆,张仁和,徐新润,等. 肺炎支原体IgM抗体、PCT、超敏C反应蛋白联合检测对儿童肺炎支原体感染的诊断价值[J]. 中国临床研究, 2023, 36(2):295-298.
- [16] 王建斌,袁慧,袁晓伟,等. 血清降钙素原联合呼吸道病原体抗体检测对小儿肺炎的诊断价值分析[J]. 中国医药, 2020, 15(7):1093-1096.
- [17] 栗安芳. 肺炎支原体抗体联合超敏C反应蛋白检测应用于小儿支原体肺炎诊断的准确性评价[J]. 中国防痨杂志, 2024, 46(S2):129-131.

病理性黄疸新生儿血清 α -GST、CYP7A1、PCT与蓝光照射治疗效果的相关性

何超* 黄昊 姚玢

[摘要] **目的** 探究病理性黄疸新生儿血清 α -谷胱甘肽-s-转移酶(α -GST)、胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)、降钙素原(PCT)与蓝光照射治疗效果的相关性。**方法** 纳入2021年3月至2023年11月期间广德市人民医院收治的80例病理性黄疸新生儿。蓝光照射治疗后根据治疗效果分为有效组($n=63$)和无效组($n=17$)。比较两组临床资料、 α -GST、CYP7A1以及PCT水平。应用logistics回归分析蓝光照射对病理性黄疸新生儿治疗效果的影响因素,并通过受试者工作特征曲线(ROC)验证 α -GST、CYP7A1以及PCT的预测效果。**结果** 有效组的血清直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)水平以及合并感染患儿比例均显著低于无效组,白蛋白(ALB)水平则显著高于无效组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。无效组的血清 α -GST和PCT均显著高于有效组,CYP7A1则低于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。logistics回归分析结果显示,高水平的DBIL、TBIL、AST、ALT、 α -GST和PCT均为蓝光照射治疗病理性黄疸新生儿无效的独立危险因素($P<0.05$);高水平的ALB和CYP7A1则为治疗有效的独立保护因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,血清 α -GST、CYP7A1以及PCT水平联合预测病理性黄疸新生儿应用蓝光照射的治疗效果的曲线下面积(AUC)为0.938(95%CI:0.868~1.000),特异性为0.937,敏感度为0.882,约登指数为0.819。**结论** 血清 α -GST、CYP7A1、PCT与蓝光照射病理性黄疸新生儿的治疗效果存在一定的相关性,三项指标的联合对蓝光照射病理性黄疸新生儿的治疗效果具有良好的预测价值。

[关键词] 病理性黄疸;新生儿;光疗; α -谷胱甘肽-s-转移酶;胆固醇7 α -羟化酶;降钙素原

Correlation between serum α -GST, CYP7A1, PCT and the therapeutic effect of blue light irradiation in neonates with pathological jaundice

HE Chao*, HUANG Hao, YAO Heng

(Department of Pediatrics, Guangde People's Hospital, Xuancheng, Anhui, China, 242200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum α -glutathione-s-transferase (α -GST), cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1), procalcitonin (PCT) and the effect of blue light irradiation treatment in neonates with pathological jaundice. **Methods** A total of 80 neonates with pathological jaundice were admitted to Guangde People's Hospital from March 2021 to November 2023. They were divided into two groups: an effective group ($n=63$) and an ineffective group ($n=17$) based on the effectiveness of blue light irradiation treatment. Clinical data, α -GST, CYP7A1, and PCT levels were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the factors influencing the treatment effect of blue light irradiation on neonates with pathological jaundice, and the predictive abilities of α -GST, CYP7A1, and PCT were confirmed through receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. **Results** Compared to the effective group, the serum levels of direct bilirubin (DBIL), total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and the proportion of patients with concurrent infections in the ineffective group were significantly higher. Additionally, the levels of albumin (ALB) were significantly lower, all showing statistically significant differences ($P<0.05$). The serum α -GST and PCT in the ineffective group were significantly higher than those in the effective group, while CYP7A1 was lower than that in the effective group, and the differences were statisti-

基金项目:安徽省儿童医院优秀科技人才培养项目(20etyy009)

作者单位:广德市人民医院儿科,安徽,宣城 242200

*通信作者:何超, E-mail: H451390078@163.com

cally significant ($P < 0.05$). The results of logistic regression analysis indicated that high levels of DBIL, TBIL, AST, ALT, α -GST, and PCT were independent risk factors for the ineffectiveness of blue light irradiation in the treatment of pathological jaundice in neonates ($P < 0.05$). Conversely, high levels of ALB and CYP7A1 were independent protective factors for treatment response ($P < 0.05$). The ROC curve demonstrated that, for predicting the therapeutic efficacy of blue light irradiation in neonates with pathologic jaundice, the combination of serum α -GST, CYP7A1, and PCT levels had an area under the curve (AUC) of 0.938 (95%CI: 0.868~1.000), a specificity of 0.937, a sensitivity of 0.882, and a Youden index of 0.819. **Conclusion** There is a correlation between serum α -GST, CYP7A1, and PCT in the treatment of neonates with pathological jaundice who are undergoing blue light therapy. The combination of these three indexes has a good predictive value for assessing the treatment effect of neonates with pathological jaundice undergoing blue light therapy.

[KEY WORDS] Pathological jaundice; Neonates; Phototherapy; α -glutathione-S-transferase; Cholesterol 7 α -hydroxylase; Procalcitonin

新生儿病理性黄疸是由胆红素代谢异常导致的高胆红素血症,表现为皮肤、巩膜等组织黄染^[1]。蓝光照射是临床首选的治疗方案之一,能够通过光异构化和光氧化作用促进胆红素转化为可排泄的水溶性产物,从而降低血清胆红素水平^[2]。然而,该疗法的效果受多重因素制约,包括光疗参数设置、黄疸病因及患儿个体差异等^[3]。若未能得到及时的治疗,则可能进展为胆红素脑病或核黄疸,引发不可逆的神经系统损伤和大脑发育障碍,严重影响患儿远期预后^[4]。因此,建立早期识别治疗无效高危患儿的预测体系具有重要临床价值。近年来,肝脏特异性生物标志物在黄疸发病机制中的作用备受关注。 α -谷胱甘肽-S-转移酶(α -glutathione-S-transferase, α -GST)作为肝细胞质关键代谢酶,其活性水平与肝细胞的损伤进展密切相关^[5]。胆固醇7 α -羟化酶(Cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)是机体合成胆汁酸的限速酶之一,而胆汁酸淤积已被证实能够引发肝功能异常而导致持续性的黄疸症状^[6]。此外,细菌感染作为病理性黄疸的重要诱因,其标志物降钙素原(Procalcitonin, PCT)在早前关于脓毒症相关性黄疸的一项研究中,已被证实与患者预后死亡显著相关^[7]。基于以上情况,本研究将探究血清 α -GST、CYP7A1、PCT与蓝光照射治疗效果的相关性并分析其预测价值,以期为临床诊疗提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2023年11月期间广德市人民医院收治的病理性黄疸新生儿80例。男44例,女36例。纳入标准:①参照《儿科学》^[8]中病理性黄疸的相关诊断标准;②符合《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[9]中光疗的相关指征;③首次接受黄疸的相关治疗;④监护人已签署知情同意书。排除标准:①诊断为急性胆红素脑病或核黄疸;②合并先天性代谢性疾病;③合并先天性免疫缺陷;④新生儿窒息。脱落标准:治疗过程中出现严重不良反应。研究已通过广德市人民医院医学伦理委员会的审批。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

选择波长介于425~475 nm之间的蓝光作为照射光源。清洁新生儿的皮肤后将其置于型号为YP-90AC的双面蓝光箱(宁波戴维医疗器械股份有限公司)。根据新生儿的个体情况计算辐照度,并将光照强度设定为8~10 $\mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$ 。光疗进行期间,应用尿布遮盖男婴的会阴部,并采用遮光眼罩覆盖新生儿的双眼,以避免对新生儿的视网膜和生殖器造成伤害。其他部位的皮肤应尽量暴露以保证充足的光照面积。光疗过程中每1~2 h变换1次新生儿的体位,每6~12 h监测1次胆红素的水平。每天至少照射8 h,连续光疗3 d。

1.2.2 疗效标准和分组

参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[10]、《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[9],将疗效标准分为痊愈、有效和无效。痊愈:皮肤、黏膜等组织的黄染症状消退,血清总胆红素 $< 50 \mu\text{mol/L}$;有效:黄染症状有所缓解,血清总胆红素水平明显下降但未达到痊愈标准;无效:未达到以上标准。根据治疗效果将80例新生儿分为有效组和无效组。其中有效组包含痊愈和有效的所有病例,共63例,无效组包含治疗无效的病例,共17例。

1.2.3 观察指标

①入组时通过医院电子病历系统收集新生儿的性别、胎龄、出生体重、出生后1 min的Apgar评分^[11]以及合并感染情况。②血清指标:治疗前采集患儿的静脉血3.0 mL,以3 500 r/min转速和9.5 cm离心半径离心10 min后分离得上层血清。采用经ZY-1200M全自动生化分析仪(上海科华生物工程股份有限公司)检测血清 α -GST、谷草转氨酶(Aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(Albumin, ALB)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)以及总胆红素(Total bilirubin, TBIL)。另以酶联免疫吸附法和JC-1200MB酶标仪(青岛精诚仪器仪表有限公司)检测患儿治疗前的PCT、CYP7A1水平,试剂盒来源:武汉华美生物工程有限公司。

1.3 统计学方法

使用SPSS 26.0软件统计分析收集的数据。计数资料以

$n(\%)$ 表示,组间对比应用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,组间对比应用 t 检验。采用二元logistics回归分析蓝光照射对病理性黄疸新生儿治疗效果的影响因素,并以受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 α -GST、CYP7A1以及PCT水平对蓝光照射病理性黄疸新生儿的治疗效果的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料对比

治疗前,两组病理性黄疸新生儿的性别、胎龄、出生体重、母亲分娩方式以及出生时Apgar评分相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无效组的合并感染比例、DBIL、TBIL、AST、ALT均显著高于有效组,ALB则低于有效组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料对比 [$n(\%),(\bar{x}\pm s)$]

项目	无效组($n=17$)	有效组($n=63$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.128	0.720
男	10(58.82)	34(53.97)		
女	7(41.18)	29(46.03)		
胎龄(周)	38.29 \pm 1.16	38.27 \pm 1.67	0.056	0.955
出生体重(kg)	3.27 \pm 0.40	3.30 \pm 0.49	0.219	0.828
分娩方式			0.352	0.553
自然分娩	12(70.59)	51(80.95)		
剖宫产	5(29.41)	12(19.05)		
合并感染	9(52.94)	11(17.46)	7.196	0.007
Apgar评分(分)	9.88 \pm 0.49	9.83 \pm 0.55	0.385	0.701
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	176.29 \pm 12.85	164.18 \pm 15.42	2.967	0.004
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	262.29 \pm 16.07	250.16 \pm 17.82	2.539	0.013
AST(U/L)	46.11 \pm 4.62	43.58 \pm 4.29	2.113	0.038
ALT(U/L)	36.53 \pm 3.08	34.20 \pm 3.49	2.508	0.014
ALB(g/L)	47.28 \pm 3.67	50.56 \pm 3.84	3.156	0.002

2.2 两组血清 α -GST、CYP7A1、PCT水平对比

治疗前,无效组病理性黄疸新生儿的血清 α -GST和

PCT均显著高于有效组,CYP7A1则低于有效组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清 α -GST、CYP7A1、PCT水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	α -GST($\mu\text{g/L}$)	CYP7A1(U/L)	PCT(ng/mL)
无效组	17	33.19 \pm 2.96	17.59 \pm 2.91	1.38 \pm 0.25
有效组	63	28.46 \pm 3.14	19.57 \pm 3.31	0.93 \pm 0.14
t 值		5.575	2.239	10.061
P 值		<0.001	0.028	<0.001

2.3 蓝光照射对病理性黄疸新生儿治疗效果的多因素分析

以表1和表2中两组间对比存在统计学差异的单因素(合并感染=1,无合并=0;其他均为连续变量)为自变量,以治疗效果(有效=0,无效=1)为因变量。经logistics回归分析,结果显示,合并感染、高DBIL、TBIL、AST、ALT、 α -GST和PCT水平均为蓝光照射治疗病理性黄疸新生儿无效的独立危险因素($P<0.05$);高ALB和CYP7A1水平则为蓝光照射治疗病理性黄疸新生儿有效的独立保护因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 血清 α -GST、CYP7A1以及PCT水平对蓝光照射治疗效果的预测价值

ROC曲线显示,血清 α -GST、CYP7A1以及PCT水平联合对蓝光照射病理性黄疸新生儿的治疗效果进行预测的曲线下面积(Area under the curve, AUC)为0.938(95%CI: 0.868~1.000),特异性为0.937,敏感度为0.882,约登指数为0.819,均优于各指标单独的预测效果。见表4、图1。

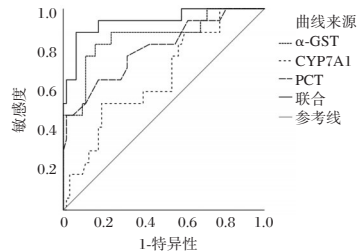


图1 ROC曲线图

表3 蓝光照射对病理性黄疸新生儿治疗效果的多因素分析

参数	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P 值
常量	3.234	0.945	11.712		
合并感染	0.829	0.341	5.910	2.291(1.174~4.470)	0.015
DBIL	0.659	0.291	5.128	0.517(0.292~0.915)	0.024
TBIL	1.054	0.469	5.051	0.349(0.139~0.874)	0.025
AST	0.371	0.162	5.245	0.690(0.502~0.948)	0.022
ALT	0.614	0.276	4.949	0.541(0.315~0.930)	0.026
ALB	-0.913	0.457	3.991	2.492(1.017~6.103)	0.046
α -GST	1.239	0.468	7.009	0.290(0.116~0.725)	0.008
CYP7A1	-1.502	0.512	8.606	4.491(1.646~12.250)	0.003
PCT	0.723	0.285	6.436	0.485(0.278~0.848)	0.011

表4 血清 α -GST、CYP7A1以及PCT水平对蓝光照射治疗效果的预测价值

参数	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P 值
α -GST($\mu\text{g/L}$)	31.605	0.665	0.863	0.753~0.973	0.841	0.824	<0.001
CYP7A1(U/L)	16.260	0.339	0.660	0.518~0.802	0.810	0.529	0.044
PCT	1.425	0.472	0.802	0.676~0.928	0.825	0.647	<0.001
联合预测		0.819	0.938	0.868~1.000	0.937	0.882	<0.001

3 讨论

α -GST 是主要存在于肝脏中的解毒酶,当肝组织受损时, α -GST 会被迅速释放至血液中,因此,血清 α -GST 水平可作为反映肝脏受损的敏感指标^[12]。本研究显示,无效组的 α -GST 水平高于有效组,且血清 α -GST 水平与蓝光照射病理性黄疸新生儿无效的风险呈正相关,提示治疗无效的病理性黄疸新生儿可能存在严重的肝损伤。新生儿肝脏 UGT 表达水平较低,加之红细胞更新速率较快,易导致非结合胆红素快速产生并蓄积,从而导致黄疸发生^[13]。高水平的 α -GST 提示存在明显的肝细胞损伤,这种损伤不仅影响 UGT 的正常功能,还可能破坏胆红素转运系统,从而降低蓝光治疗的转化效率。

作为胆汁酸合成的限速酶,CYP7A1 活性下降会导致胆汁酸代谢紊乱。本研究结果显示,无效组的 CYP7A1 水平低于有效组,且 CYP7A1 水平越低提示蓝光照射病理性黄疸新生儿无效的风险越高,说明治疗无效的病理性黄疸新生儿存在胆汁酸淤积现象。在肝损伤情况下,胆汁酸淤积可通过激活 Toll 样受体 4 等信号通路,诱发炎症反应,形成肝损伤的恶性循环,进一步促进胆红素的积累,降低蓝光治疗的效果^[14]。在这个过程中,淤积造成的高水平胆汁酸还会激活法尼酯 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR),进而抑制 CYP7A1 的表达,实现对胆汁酸的负反馈调节^[15]。因此,对于病理性黄疸新生儿,其 CYP7A1 水平与蓝光治疗效果存在的相关性可能源于肝损伤导致的胆汁酸淤积、炎症因子的释放以及 FXR 对 CYP7A1 的负反馈调节等多个方面的综合作用。

既往雷雨等^[7]的研究均证实,PCT 水平能够反映黄疸患者的感染程度,并且是影响其预后的独立危险因素。本研究中,无效组的 PCT 水平高于有效组,这提示蓝光治疗无效的病理性黄疸新生儿体内可能存在严重的感染。同时,PCT 水平与蓝光照射病理性黄疸新生儿无效的可能性呈正相关,提示 PCT 水平可作为评估蓝光照射治疗效果的潜在生物标志物。分析其原因,一方面,病原体感染产生的 β -葡萄糖醛酸苷酶能够将结合胆红素水解为未结合型并导致其蓄积^[16];另一方面,感染诱发的炎症反应可加重肝细胞的损伤和凋亡,进一步削弱胆红素的结合和排泄能力,从而加重黄疸的病情,导致蓝光治疗无效。

本研究的 ROC 曲线显示,血清 α -GST、CYP7A1 以及 PCT 水平联合预测的敏感度和特异度均显著优于各指标单独预测,这可能是由于三种指标能分别提示病理性黄疸新生儿体内的胆红素、胆汁酸水平以及感染的严重程度,能够从不同方面共同评价新生儿的病情,从而为蓝光治疗效果的预测提供更全面、准确的依据。

综上所述,蓝光照射病理性黄疸新生儿治疗无效与高水平 α -GST 和 PCT 以及低水平 CYP7A1 相关。血清 α -GST、

CYP7A1 以及 PCT 的联合可用于预测蓝光照射病理性黄疸新生儿的治疗效果。

参考文献

- [1] 吕红,袁慧,胡莹,等.宣城地区 9252 例新生儿黄疸病例特征分析[J].华南预防医学,2022,48(11):1378-1381.
- [2] Van Rostenberghe H, Ho JJ, Lim CH, et al. Use of reflective materials during phototherapy for newborn infants with unconjugated hyperbilirubinaemia [J]. Cochrane Datab Syst Rev, 2020,7(7):CD012011.
- [3] Gottimukkala SB, Lobo L, Gautham KS, et al. Intermittent phototherapy versus continuous phototherapy for neonatal jaundice[J]. Cochrane Datab Syst Rev, 2023,3(3):CD008168.
- [4] 王杨,吉永,匡野,等.新生儿黄疸 G6PD 基因突变及实验室相关指标分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(10):1718-1721+1726.
- [5] 李星星,张敏,何霞,等.抗结核药诱导肝损伤与谷胱甘肽 S-转移酶突变相关性的系统性评价[J].中国临床药理学杂志,2020,36(3):357-360.
- [6] 余兰辉,李旭芳,叶家卫,等.先天性胆汁酸合成障碍 2 型 8 例临床特征及基因变异分析[J].临床儿科杂志,2020,38(12):936-939.
- [7] 雷雨,黎嘉嘉,刘蓉安,等.脓毒症相关胆汁淤积性黄疸患者的临床特征及死亡危险因素分析[J].临床肝胆病杂志,2020,36(5):1065-1071.
- [8] 王卫平,孙锴,常立文.儿科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:114.
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.
- [10] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第 2 版.北京:人民军医出版社,1998:247.
- [11] Rozycki HJ, Yitayew M. The Apgar score in clinical research: for what, how and by whom it is used [J]. J Perinat Med, 2022,51(4):580-585.
- [12] Storjord E, Wahlin S, Karlsen BO, et al. Potential biomarkers for the earlier diagnosis of kidney and liver damage in acute intermittent porphyria[J]. Life (Basel), 2023,14(1):19.
- [13] Solé-Navais P, Juodakis J, Ytterberg K, et al. Genome-wide analyses of neonatal jaundice reveal a marked departure from adult bilirubin metabolism [J]. Nat Commun, 2024,15(1):7550.
- [14] 孟宪萌,许斌,陈维.经方“大柴胡汤”对梗阻性胆汁淤积性肝损伤细胞焦亡调节作用的研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(7):220-224.
- [15] Guan B, Tong J, Hao H, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. Acta Pharm Sin B, 2022,12(5):2129-2149.
- [16] 王琳琳,朱正望,赵静涵,等.基于数据挖掘的胆石症动物模型特点及应用分析[J].中药新药与临床药理,2024,35(10):1621-1627.

外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子与肺癌化疗后骨髓抑制的相关性

徐瑞娥 曹雪如* 葛付超 张冰清

[摘要] 目的 分析外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子水平与肺癌化疗后骨髓抑制的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 6 月于菏泽市立医院接受化疗的 136 例非小细胞肺癌化疗患者作为研究对象,根据是否发生骨髓抑制分为抑制组($n=64$)和非抑制组($n=72$)。比较两组一般资料、化疗前外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的差异,分析化疗前外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子水平与骨髓抑制分级的相关性,采用 logistic 回归模型分析骨髓抑制的影响因素。结果 抑制组的年龄大于非抑制组,肿瘤临床分期高于非抑制组,BMI、白细胞、血红蛋白、白蛋白水平低于非抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$);抑制组外周血 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6 水平低于非抑制组,CD8+、IL-4、IL-10 水平高于非抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗前的 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6 水平与骨髓抑制分级呈负相关($P<0.05$),CD8+、IL-4、IL-10 水平与骨髓抑制分级呈正相关($P<0.05$);不同骨髓抑制分级患者外周血 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6 水平: I 级>II 级>III 级>IV 级,CD8+、IL-4、IL-10: I 级<II 级<III 级<IV 级,差异有统计学意义($P<0.05$);年龄、肿瘤临床分期、IL-4、IL-10 升高是骨髓抑制的危险因素,白细胞、CD3+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6 升高是骨髓抑制的保护因素($P<0.05$)。结论 非小细胞肺癌患者化疗前 T 淋巴细胞亚群及细胞因子紊乱与化疗后骨髓抑制相关。

[关键词] 非小细胞肺癌;化疗;骨髓抑制;T 淋巴细胞;细胞因子

Correlation between peripheral blood T lymphocyte subsets and cytokines and myelosuppression of lung cancer after chemotherapy

XU Rui'e, CAO Xueru*, GE Fuchao, ZHANG Bingqing

(Respiratory and Critical Care Medicine Department, Heze Municipal Hospital, Heze, Shandong, China, 274006)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation between peripheral blood T lymphocyte subsets and cytokines and myelosuppression of lung cancer after chemotherapy. **Methods** 136 patients with non-small cell lung cancer who received chemotherapy at Heze Municipal Hospital from January 2022 to June 2024 were selected as the study participants. They were divided into a suppression group ($n=64$) and a non-suppression group ($n=72$) based on whether myelosuppression occurred. The differences in general data, peripheral blood T lymphocyte subsets, and cytokines before chemotherapy were compared between the two groups. The correlation between T lymphocyte subsets, cytokines, and myelosuppression grade was analyzed. Additionally, logistic regression was used to analyze the influencing factors of myelosuppression. **Results** The age of the suppression group was higher than that of the non-suppression group, and the clinical stage of the tumor was more advanced in the suppression group compared to the non-suppression group. Additionally, the levels of BMI, white blood cells, hemoglobin, and albumin were lower than in the suppression group than in the non-suppression group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, IFN- γ , and IL-6 in the peripheral blood of the suppression group were lower than those in the non-suppression group. Conversely, the levels of CD8+, IL-4, and IL-10 were higher in the suppression group compared to the non-suppression group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Before chemotherapy, CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, IFN- γ , and IL-6 showed negative correlations with myelosuppression grade ($P<0.05$),

基金项目:菏泽市立医院科技发展计划项目(2022YN40)

作者单位:菏泽市立医院呼吸与危重症医学科,山东,菏泽 274006

*通信作者:曹雪如, E-mail:cxrcaoxueru@163.com

while CD8+, IL-4, and IL-10 showed positive correlations with myelosuppression grade ($P<0.05$). When comparing patients with different BMD grades, the levels of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, IFN- γ , and IL-6 in peripheral blood followed the pattern Grade I >Grade II >grade III >grade IV, while the levels of CD8+, IL-4, and IL-10 followed the pattern Grade I <grade II <grade III <grade IV, with statistically significant differences ($P<0.05$). Increased age, tumor stage, IL-4, and IL-10 were identified as risk factors for myelosuppression, while increased leukocyte count, CD3+, CD4+/CD8+, IFN- γ , and IL-6 were considered protective factors ($P<0.05$). **Conclusion** Disorders of T lymphocyte subsets and cytokines in patients with non-small cell lung cancer before chemotherapy are associated with bone marrow suppression after chemotherapy.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Myelosuppression; T lymphocytes; Cytokine

非小细胞肺癌是肺癌最常见的组织类型,化疗是临床常用的非小细胞肺癌治疗方案之一。对于首诊时已发生远处转移的患者,化疗能够改善生活质量、延长生存时间,但化疗会造成较多不良反应,其中骨髓抑制是化疗最常见的不良反应,部分患者因为严重的骨髓抑制不得不中断化疗,严重者甚至发生重症感染及死亡^[1-2]。因此,研究肺癌化疗后骨髓抑制的影响因素具有重要意义,不仅有助于早期识别骨髓抑制的高危患者,还有助于发现防治骨髓抑制的治疗靶点。T淋巴细胞是发挥细胞免疫应答作用的重要细胞亚群,能够合成和分泌白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin, IL-10)等细胞因子并发挥免疫调控作用。研究显示^[3-4],肺癌患者化疗过程中改善T淋巴细胞亚群及细胞因子水平,有利于减轻化疗所致骨髓抑制。本研究对外周血T淋巴细胞亚群及细胞因子水平与肺癌化疗后骨髓抑制的相关性进行观察,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2022年1月至2024年6月于菏泽市立医院接受化疗的136例非小细胞肺癌患者作为研究对象。纳入标准:①经影像学检查、病理学检查诊断为非小细胞肺癌^[5];②进行化疗;③化疗2个周期后评估骨髓抑制状态;④卡氏评分>80分;排除标准:①接受促血小板生成素、促红细胞生成素等治疗;②合并心肝肾功能不全;③同期接受放疗;④合并其他恶性肿瘤。根据化疗2个周期后的骨髓抑制状态进行分组,骨髓抑制的标准如下^[5]:血红蛋白<110 g/L、白细胞<4×10⁹/L、中性粒细胞<2×10⁹/L或血小板<100×10⁹/L。64例发生骨髓抑制的患者作为抑制组,72例未发生骨髓抑制的患者作为非抑制组。研究对象知情研究并签署同意书。研究获得医院临床伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的一般临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、体重指数(body mass index, BMI)、卡氏评分、肿瘤临床分期,化疗方案(分为多西他赛联合铂类、其他药物联合铂类),化疗前白细胞、血红蛋白、白蛋白。

1.2.2 外周血T细胞亚群及细胞因子检测

化疗前,留取静脉血3 mL,EDTA抗凝后采用流式细胞

术检测CD3+、CD4+、CD8+比例,计算CD4+/CD8+比值;另外留取静脉血3 mL,静置10 min自然凝血,3 000 r/min、离心半径10 cm离心10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-6、IL-10的水平。IFN- γ 试剂盒(货号SP10256)、IL-4试剂盒(货号SP10236)、IL-6试剂盒(货号SP10234)、IL-10试剂盒(货号SP10249)试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0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;相关性分析采用Pearson检验;多因素分析采用logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

抑制组的年龄大于非抑制组,肿瘤临床分期高于非抑制组,BMI、白细胞、血红蛋白、白蛋白水平低于非抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组性别、吸烟史、卡氏评分、化疗方案比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

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

一般资料	抑制组 ($n=64$)	非抑制组 ($n=72$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	34(53.13)	42(58.33)	0.373	0.541
女	30(46.87)	30(41.67)		
年龄(岁)	65.69±7.95	62.21±8.12	2.519	0.013
吸烟史	25(39.06)	22(30.56)	1.084	0.298
BMI(kg/m ²)	21.59±3.34	22.38±3.19	1.410	0.161
卡氏评分	82.41±11.48	83.19±12.09	0.385	0.701
肿瘤临床分期				
Ⅲ期	26(40.63)	39(54.17)	2.490	0.115
Ⅳ期	38(59.37)	33(45.83)		
化疗前白细胞(×10 ⁹ /L)	3.51±0.62	3.94±0.81	3.443	0.001
化疗前血红蛋白(g/L)	121.32±19.91	130.85±18.57	2.918	0.004
化疗前白蛋白(g/L)	33.59±5.58	36.61±6.12	2.994	0.003
化疗方案				
多西他赛联合铂类	41(64.06)	50(69.44)	0.443	0.506
其他药物联合铂类	23(35.94)	22(30.56)		

2.2 两组外周血T淋巴细胞亚群及细胞因子比较

抑制组外周血CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6水平低于非抑制组,CD8+、IL-4、IL-10水平高于非抑制组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2、3。

表2 两组外周血T淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
抑制组	64	66.53 \pm 7.62	33.12 \pm 4.42	17.95 \pm 1.85	1.85 \pm 0.25
非抑制组	72	70.85 \pm 8.12	35.85 \pm 3.75	16.04 \pm 1.44	2.24 \pm 0.41
t值		3.188	3.896	6.756	4.905
P值		0.002	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组外周血细胞因子比较 [$(\bar{x}\pm s)$, pg/mL]

组别	n	IFN- γ	IL-4	IL-6	IL-10
抑制组	64	4.18 \pm 0.52	4.59 \pm 0.62	36.59 \pm 4.59	5.01 \pm 0.64
非抑制组	72	6.09 \pm 0.83	3.46 \pm 0.41	47.08 \pm 5.51	4.19 \pm 0.58
t值		15.848	12.663	11.977	7.838
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 骨髓抑制程度与外周血T淋巴细胞亚群及细胞因子的相关性

经 Pearson 检验,抑制组患者化疗前的外周血CD3+、

CD4+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6水平与骨髓抑制分级呈负相关($r=-0.398$ 、 -0.412 、 -0.377 、 -0.409 、 -0.395 , $P<0.05$), CD8+、IL-4、IL-10水平与骨髓抑制分级呈正相关($r=0.369$ 、 0.418 、 0.442 , $P<0.05$)。

抑制组中不同分级患者外周血CD3+、CD4+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6水平: I级>II级>III级>IV级,CD8+、IL-4、IL-10水平: I级<II级<III级<IV级,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4、5。

2.4 骨髓抑制的影响因素

以是否发生骨髓抑制为因变量(未发生骨髓抑制=0、发生骨髓抑制=1),以表1和表2中有统计学差异的指标作为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示:年龄、肿瘤临床分期、IL-4、IL-10升高是骨髓抑制的危险因素,白细胞、CD3+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6升高是骨髓抑制的保护因素($P<0.05$)。见表6。

3 讨论

化疗是NSCLC重要的辅助治疗手段之一,化疗药物虽然能够有效杀伤肿瘤细胞、缩小或消灭病灶、延长患者生命,

表4 抑制组中不同分级患者外周血T淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
I级	16	69.12 \pm 7.68	35.18 \pm 4.51	16.73 \pm 1.58	2.10 \pm 0.33
II级	17	67.72 \pm 7.19 ^a	33.89 \pm 3.85 ^a	17.31 \pm 1.79 ^a	1.96 \pm 0.26 ^a
III级	19	65.94 \pm 6.24 ^{ab}	32.76 \pm 3.26 ^{ab}	18.26 \pm 1.84 ^{ab}	1.79 \pm 0.24 ^{ab}
IV级	12	62.33 \pm 6.11 ^{abc}	29.83 \pm 3.19 ^{abc}	19.99 \pm 2.09 ^{abc}	1.49 \pm 0.20 ^{abc}
F值		83.581	77.571	98.171	132.582
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与骨髓抑制I级比较,^a $P<0.05$;与骨髓抑制II级比较,^b $P<0.05$;骨髓抑制III级比较,^c $P<0.05$ 。

表5 抑制组中不同分级患者外周血细胞因子比较 [$(\bar{x}\pm s)$, pg/mL]

组别	n	IFN- γ	IL-4	IL-6	IL-10
I级	16	5.68 \pm 0.74	3.91 \pm 0.54	43.94 \pm 5.32	4.28 \pm 0.60
II级	17	4.49 \pm 0.62 ^a	4.18 \pm 0.58 ^a	37.77 \pm 4.81 ^a	4.75 \pm 0.62 ^a
III级	19	3.54 \pm 0.59 ^{ab}	4.88 \pm 0.65 ^{ab}	34.51 \pm 4.08 ^{ab}	5.24 \pm 0.65 ^{ab}
IV级	12	2.75 \pm 0.41 ^{abc}	5.62 \pm 0.78 ^{abc}	28.41 \pm 3.75 ^{abc}	5.99 \pm 0.71 ^{abc}
F值		144.591	117.682	152.382	114.562
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与骨髓抑制I级比较,^a $P<0.05$;与骨髓抑制II级比较,^b $P<0.05$;骨髓抑制III级比较,^c $P<0.05$ 。

表6 骨髓抑制的影响因素

自变量	赋值	β 值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	连续变量	0.105	5.582	1.111	1.034~1.318	0.024
肿瘤临床分期	III期=0, IV期=1	0.681	5.912	1.976	1.423~5.521	0.021
白细胞	连续变量	-0.339	6.441	0.712	0.586~0.809	0.017
CD3+	连续变量	-0.129	7.797	0.879	0.774~0.981	0.010
CD4+/CD8+	连续变量	0.424	8.585	1.528	1.252~2.962	0.007
IFN- γ	连续变量	0.185	5.861	1.203	1.094~1.857	0.022
IL-4	连续变量	-0.148	6.932	0.862	0.659~0.925	0.014
IL-6	连续变量	0.204	7.223	1.226	1.094~1.657	0.012
IL-10	连续变量	-0.129	8.112	0.879	0.712~0.948	0.008

但也会损害机体正常的脏器和组织、引起毒副反应^[6-7]。骨髓抑制是非小细胞肺癌化疗过程中常见的毒副反应,与化疗过程中感染风险增加、化疗中断或失败相关^[8-9]。因此,深入认识非小细胞肺癌患者化疗过程中骨髓抑制的影响因素,有助于尽早采取针对性防治措施。

研究显示^[4,10-11],非小细胞肺癌化疗过程中,通过辅助药物改善T淋巴细胞亚群的数量及相应细胞因子的水平,能够减轻骨髓抑制程度、降低骨髓抑制发生率,提示T淋巴细胞介导的免疫应答可能参与化疗后骨髓抑制过程,改善免疫应答可能是防治骨髓抑制的潜在靶点。CD3是所有成熟T细胞表面的共同标志物,CD4和CD8是两种不同T淋巴细胞亚群的表面标志物。CD4+T细胞介导细胞免疫应答,有利于抗肿瘤、清除病原菌、保护脏器和组织功能;CD8+T细胞介导细胞毒性作用,能够破坏组织屏障、引起脏器损伤^[12-13]。本研究结果显示,发生骨髓抑制的非小细胞肺癌患者化疗前CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平降低,CD8+水平升高,提示化疗前T淋巴细胞亚群紊乱或与化疗过程中骨髓抑制有关。

T淋巴细胞通过分泌多种细胞因子发挥免疫调控作用。IFN- γ 和IL-6是由1型辅助性T细胞亚群分泌的细胞因子,其生物学功能包括介导细胞免疫、促进炎症反应等;IL-4和IL-10是由2型辅助性T细胞亚群分泌的细胞因子,其生物学功能包括介导体液免疫、抑制细胞免疫等^[14-15]。本研究结果显示,发生骨髓抑制的非小细胞肺癌患者化疗前IFN- γ 和IL-6水平降低,IL-4和IL-10水平升高,提示化疗前T淋巴细胞亚群释放的细胞因子紊乱或与化疗过程中骨髓抑制有关。为进一步了解T淋巴细胞亚群及细胞因子与骨髓抑制的关系,本研究进行相关性分析及不同骨髓抑制程度间比较,结果表明化疗前T淋巴细胞亚群及细胞因子紊乱的程度与化疗过程中骨髓抑制的程度相关。国内关于化疗后骨髓抑制的研究显示^[16-17],年龄、肿瘤分期以及化疗前白细胞水平是骨髓抑制的影响因素。本研究多因素分析结果中,年龄、肿瘤分期以及化疗前白细胞水平与骨髓抑制的关系与既往其他学者的研究结果一致^[14-15]。此外,本研究的多因素分析结果还证实,IL-4、IL-10升高是骨髓抑制的危险因素,CD3+、CD4+/CD8+、IFN- γ 、IL-6升高是骨髓抑制的保护因素,表明化疗前T淋巴细胞亚群及细胞因子的紊乱会增加骨髓抑制的风险。

综上所述,非小细胞肺癌患者化疗前T淋巴细胞亚群及细胞因子紊乱与化疗后骨髓抑制相关。

参考文献

- [1] Shi Y, Zhang X, Wu G, et al. Treatment strategy, overall survival and associated risk factors among patients with unresectable stage III B/IV non-small cell lung cancer in China (2015-2017): A multicentre prospective study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 11(23): 100452.
- [2] Mukherjee M, Gupta AN, Mukherjee S, et al. Evaluation of adverse drug reactions of chemotherapeutic agents used in advanced non-small cell lung cancer - experience from a rural tertiary care institution in North Eastern India[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(Suppl 2): 786-791.
- [3] Hong W, Zhang L, Qi Y, et al. Impact of Chemotherapy on Circulating Lymphocyte Subsets in Lung Cancer Patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2024, 10(16): 1205-1213.
- [4] 王振强, 王洪亮, 陈晶晶, 等. 益气养荣组方对脾肾两虚型小细胞肺癌患者化疗后免疫功能干预效果随机对照研究[J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 970-975.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [6] Singh-Kandah S, Wang K, Xia K, et al. Cutaneous Toxicities With Amivantamab for Non-Small Cell Lung Cancer: A Practical Guide and Best Practices[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2024, 28(5):1-8.
- [7] 阮鹏飞, 吴生保, 刁忆, 等. 信迪利单抗注射液辅助化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(3): 425-428.
- [8] Zhigulev A, Norberg Z, Cordier J, et al. Enhancer mutations modulate the severity of chemotherapy-induced myelosuppression[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(3): e202302244.
- [9] Shalata W, Abu Jama A, Dudnik Y, et al. Adverse Events in Osimertinib Treatment for EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Unveiling Rare Life-Threatening Myelosuppression[J]. *Medicina*, 2024, 60(8):1270.
- [10] 刘辉, 赵冲, 李春苗, 等. 脾多肽注射液联合TP化疗方案对老年肺癌患者血清Th1/Th2免疫平衡及功能状态的影响[J]. *广东医学*, 2020, 41(19): 1981-1984.
- [11] Shan CK, Du YB, Zhai XT, et al. Pingyangmycin enhances the antitumor efficacy of anti-PD-1 therapy associated with tumor-infiltrating CD8+T cell augmentation[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(3):425-436.
- [12] Wang Y, Zhu J, Zhou N, et al. Changes in T lymphocyte subsets predict the efficacy of atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(10):5669-5679.
- [13] Wang Y, Zhang Y, Sun H, et al. Antitumor activity of a ROR1 CD3 bispecific antibody in non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110686.
- [14] Liu C, Wang D, Huang X, et al. The expression and clinical significance of cytokines Th1, Th2, and Th17 in ovarian cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2025, 369(3):346-353.
- [15] Wang R, Yin G, Guo W, et al. Analysis of Th1/Th2 cytokine profile and clinical characteristics of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(6):1776-1784.
- [16] 常金明, 朱光. 相关炎症指标与非小细胞肺癌术后化疗出现骨髓抑制的预测价值[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(8): 130-133.
- [17] 吴晓文, 黄银梅, 邱潮锋. 基于logistic回归分析探究非小细胞肺癌骨髓抑制的危险因素及预测方法[J]. *安徽医药*, 2021, 25(5): 894-898.

山东某三甲综合医院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的耐药机制及流行病学特点研究

曹身云¹ 史家文² 朱莺莺³ 赵书平¹ 张志军^{1*}

[摘要] 目的 回顾性分析青岛大学附属泰安市中心医院2019至2020年CRKP的耐药机制及流行病学特点,为临床治疗CRKP感染提供理论依据。方法 收集青岛大学附属泰安市中心医院2019至2020年检出的CRKP 47株。采用全自动微生物质谱仪进行菌株鉴定,采用全自动微生物药敏仪进行药敏试验。多粘菌素的药敏试验采用微量肉汤稀释法。PCR法检测常见 β 内酰胺类耐药基因(*bla* CTT、*bla* CTX-M1、*bla* CTX-M3、*bla* TEM、*bla* SHV、*bla* KPC-gp、*bla* KPC-qc、*bla* NDM-1、*bla* IMP-1、*bla* IMP-2、*bla* IMP-11、*bla* IMP-12、*bla* VIM-2、*bla* OXA-48、*bla* OXA-58)和多粘菌素耐药基因(*bla* MCR-1)。利用脉冲场凝胶电泳(PFGE)和多位点序列分型(MLST)进行同源性分析。结果 头孢菌素类、碳青霉烯类和酶的抑制剂类药物的耐药率为100%,氟喹诺酮类和氨基糖苷类药物的耐药率在65.96%~82.98%,替加环素和多粘菌素的耐药率为0.0%。碳青霉烯酶基因中,*bla* KPC-2基因检出率最高,占95.74%,其中19.15%的菌株同时携带*bla* NDM-1基因。其他 β -内酰胺酶基因中*bla* SHV基因检出率最高,占91.49%,其次为*bla* TEM基因,占82.98%。70.02%的菌株同时携带四种及以上 β -内酰胺酶基因。MLST分析得到8个序列分型,以ST11型为主,占85.11%。PFGE聚类分析将实验菌株分为A~M 13个型别,以E1亚型为主,主要分布在神经外科监护室,且均为ST11型。结论 该医院CRKP菌株对碳青霉烯类药物的耐药机制主要是携带*bla* KPC-2基因,其次是*bla* NDM-1基因。同时携带多种 β -内酰胺酶基因,可能是CRKP泛耐药的原因。菌株以ST11型流行为主,并且该院神经外科监护室在一定时期内存在CRKP的暴发流行,医院应进一步加强CRKP的感染预防控制。

[关键词] 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌;耐药机制;流行病学特点

Study on the resistance mechanism and epidemiological characteristics of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Shandong Province

Cao Shenyun¹, Shi Jiawen², ZHU Yingying³, ZHAO Shuping¹, ZHANG Zhijun^{1*}

(1. Clinical Laboratory Center, Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an, Shandong, China, 271000; 2. Central Laboratory, Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an, Shandong, China, 271000; 3. Department of Critical Care Medicine, Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an, Shandong, China, 271000)

[ABSTRACT] **Objective** To retrospectively analyze the mechanism of drug resistance and epidemiological characteristics of CRKP in Taian Central Hospital Affiliated to Qingdao University during 2019-2020, and to provide theoretical basis for clinical treatment of CRKP infection. **Methods** 47 strains of CRKP detected in 2019-2020 were collected. Bacterial strains were identified by automatic microbial mass spectrometer, and drug susceptibility test was carried out by automatic microbial drug sensitivity instrument. The drug sensitivity test of polymyxin was performed by microbroth dilution method. The common β -lactam resistance genes (*bla* CTT, *bla* CTX-M1, *bla* CTX-M3, *bla* TEM, *bla* SHV, *bla* KPC-gp, *bla* KPC-qc, *bla* NDM-1, *bla* IMP-1, *bla* IMP-2, *bla* IMP-11, *bla* IMP-12, *bla* VIM-2, *bla* OXA-48, *bla* OXA-58) and polymyxin resistance genes (*bla*

基金项目:山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180033);泰安市科技创新发展项目(2023NS406);

青岛大学附属泰安市中心医院苗圃培育项目(2022MPM01)

作者单位:1. 青岛大学附属泰安市中心医院临床检验中心,山东,泰安271000

2. 青岛大学附属泰安市中心医院中心实验室,山东,泰安271000

3. 青岛大学附属泰安市中心医院重症医学科,山东,泰安271000

*通信作者:张志军, E-mail: ghwtzj@qdu.edu.cn

MCR-1) were detected by PCR. Homology analysis was performed by pulsed field gel electrophoresis (PFGE) and multi-site sequence typing (MLST). **Results** The drug resistance rate of cephalosporins, carbapenems and enzyme inhibitors was 100%, the drug resistance rate of fluoroquinolones and aminoglycosides was 65.96%~82.98%, and the drug resistance rate of tigacycline and polymyxin was 0. Among carbapenase genes, the detection rate of *bla* KPC-2 gene was the highest, accounting for 95.74%, among which 19.15% strains carried *bla* NDM-1 gene at the same time. Among the other β -lactamase genes, the detection rate of *bla* SHV gene was the highest (91.49%), followed by *bla* TEM gene (82.98%). 70.02% of the strains carried four or more β -lactamase genes simultaneously. MLST analysis obtained 8 sequence types, mainly ST11 type, accounting for 85.11%. The experimental strains were divided into 13 types from A to M by PFGE cluster analysis, mainly E1 subtype, mainly distributed in the neurosurgical ICU, and all of them are ST11 type. **Conclusion** The resistance mechanism of CRKP strain to carbapenems in this hospital was *bla* KPC-2 gene, followed by *bla* NDM-1 gene. The simultaneous carrying of multiple β -lactamase genes may be the cause of pandrug resistance of CRKP. ST11 was the predominant strain, and there was an outbreak of CRKP in the neurosurgical ICU of the hospital in a certain period of time. The hospital should further strengthen the prevention and control of CRKP infection.

[KEY WORDS] *Klebsiella pneumoniae*; Genes; Pulsed-field gel electrophoresis; Multilocus sequence typing

随着碳青霉烯类药物的广泛使用,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(*Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的检出率不断升高^[1]。中国细菌耐药监测数据显示肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从2005年的3.0%和2.9%上升至2021年的20.8%和21.9%^[2]。CRKP对碳青霉烯类药物的耐药机制有多种,其最主要的机制是产碳青霉烯酶,编码碳青霉烯酶的基因可通过质粒在细菌间水平或垂直传播,从而造成CRKP的暴发流行^[3],给临床抗感染治疗和医院感染预防控制带来巨大挑战^[4]。本研究以青岛大学附属泰安市中心医院2019至2020年CRKP为研究对象,通过聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)检测常见的 β 内酰胺类耐药基因和多粘菌素耐药基因;通过脉冲场凝胶电泳(Pulsed Field Gel Electrophoresis, PFGE)和多位点序列分型(Multilocus sequence typing, MLST)分析细菌的流行病学特征,为临床治疗CRKP感染和医院感染控制提供依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

收集青岛大学附属泰安市中心医院2019-2020年临床标本分离培养出的CRKP 47株。CRKP定义为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中任何一种药物耐药的肺炎克雷伯菌^[5]。质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC 700603。本研究已通过医学伦理委员会的审查(医院医学研究项目伦理审查证明 NO:2023-05-17)。

1.2 细菌鉴定和药敏试验

细菌鉴定采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱仪(安图 Autof ms1000),药敏试验采用全自动微生物鉴定药敏仪(西门子 Microscan WalkAway 96plus),对于仪器板条缺少的药物和浓度不符合要求的药物(左氧氟沙星、环丙沙星、头孢唑林、头孢吡肟、厄他培南、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦)利用纸片扩散法补充,购自英国 Oxoid 公司。多粘菌

素的药敏试验采用微量肉汤稀释法,为康泰 Bio-kont 公司产品。药敏试验结果参照2021年美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)^[6]推荐的标准判读。替加环素的药敏判读参照美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐的标准^[7]。

1.3 耐药基因的检测

1.3.1 细菌基因组 DNA 的提取

接种单菌落于巧克力平板,于35℃条件培养18~24小时后,刮取1~2接种环菌苔加入200 μ L 三蒸水中,研磨混匀,100℃煮沸10 min,12 000 rpm(离心半径9.5 cm)离心10 min,吸取上清备用。

1.3.2 耐药基因的扩增及分析

PCR法检测 β 内酰胺类耐药基因和多粘菌素耐药基因, β 内酰胺类耐药基因包括*bla* CTT、*bla* CTX-M1、*bla* CTX-M3、*bla* TEM、*bla* SHV、*bla* KPC-gp、*bla* KPC-qc、*bla* NDM-1、*bla* IMP-1、*bla* IMP-2、*bla* IMP-11、*bla* IMP-12、*bla* VIM-2、*bla* OXA-48、*bla* OXA-58;多粘菌素耐药基因包括*bla* MCR-1。体系构建及具体扩增条件参照文献^[8]。将阳性扩增产物送测序,测序结果提交美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)数据库,通过局部匹配查询工具(Basic Local Alignment Search Tool, BLAST)进行比对分析,确定耐药基因型别。

1.4 PFGE 和 MLST

PFGE具体操作方法参照文献^[9],通过Bionumerics软件分析条带图谱。MLST的引物序列和反应条件参照MLST网站,合成肺炎克雷伯菌7个管家基因的扩增引物:GAPA、INFB、MDH、PGI、PHOE、RPOB和TONB。测序结果与MLST数据库进行比对,得出菌株的序列分型。

1.5 统计学分析

细菌的耐药率、标本来源和科室分布应用WHONET5.6软件进行统计分析。

2 结果

2.1 标本来源和科室分布

主要分离自痰液标本(63.83%),其次为尿液标本(21.28%)。主要科室分布为重症医学科、呼吸重症监护室和神经重症监护室等监护室病房。

2.2 药敏试验结果

头孢菌素类、碳青霉烯类和酶的抑制剂类药物的耐药率均为100%;氨基糖苷类的耐药率在74.47%~82.98%;替加环素和多粘菌素的耐药率为0.00%。见表1。

表1 CRKP对抗菌药物的耐药率 [n(%)]

抗菌药物	敏感	中介	耐药
头孢唑啉	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
头孢呋辛	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
头孢噻肟	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
头孢他啶	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
头孢吡肟	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
头孢西丁	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
美罗培南	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
厄他培南	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
阿莫西林/克拉维酸	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
哌拉西林/他唑巴坦	0(0.00)	0(0.00)	47(100.00)
氨基糖苷	4(8.51)	0(0.00)	43(91.49)
左氧氟沙星	8(17.02)	4(8.51)	35(74.47)
环丙沙星	8(17.02)	0(0.00)	39(82.98)
阿米卡星	16(34.04)	0(0.00)	31(65.96)
庆大霉素	4(8.51)	8(17.02)	35(74.47)
妥布霉素	4(8.51)	8(17.02)	35(74.47)
复方新诺明	36(76.60)	0(0.00)	11(23.40)
替加环素	47(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
多粘菌素	47(100.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 耐药基因检测结果

碳青霉烯酶基因中, *bla* KPC-2 基因检出率最高,占95.74%,其中19.15%的菌株同时携带 *bla* NDM-1 基因。其他β-内酰胺酶基因中 *bla* SHV 基因检出率最高,占91.49%;其次为 *bla* TEM 基因(82.98%)。70.02%的菌株同时携带四种及以上β-内酰胺酶基因。见表2。

2.4 PFGE 结果和 MLST 结果

PFGE 聚类分析以85%为界分为A~M 13个型别,其中E型最多(14/47),以E1亚型为主(7/14)。其次为H型(12/47),以H1亚型为主(4/12)。见图1。

将 MLST 的测序结果与数据库进行比对分析,得到8个 MLST 分型,分别为 ST2 型、ST11 型、ST15 型、ST37 型、ST70 型、ST526 型和 ST668 型和 ST1306 型,其中 ST11 型 40 株,占85.11%,其余型别各1株。

3 讨论

该院 CRKP 主要来源于痰液标本,与沈翠芬等^[10]的研究

表2 CRKP携带耐药基因情况

靶基因	测序结果	阳性数量	比例(%)
<i>bla</i> CTX-M1	<i>bla</i> CTX-M-14	37	78.72
<i>bla</i> CTX-M3	<i>bla</i> CTX-M-15	7	14.89
<i>bla</i> TEM	<i>bla</i> TEM-1	39	82.98
<i>bla</i> SHV	<i>bla</i> SHV-12	24	51.06
	<i>bla</i> SHV-11	19	40.43
<i>bla</i> CTT		0	0.00
<i>bla</i> IMP-1		0	0.00
<i>bla</i> IMP-2		0	0.00
<i>bla</i> IMP-11		0	0.00
<i>bla</i> IMP-12		0	0.00
<i>bla</i> VIM-2		0	0.00
<i>bla</i> KPC-gp	<i>bla</i> KPC-2	45	95.74
<i>bla</i> KPC-qc	<i>bla</i> KPC-2	25	53.19
<i>bla</i> NDM-1	<i>bla</i> NDM-1	9	19.15
<i>bla</i> VIM-2		0	0.00%
<i>bla</i> OXA-48		0	0.00%
<i>bla</i> OXA-58		0	0.00%
<i>bla</i> MCR-1		0	0.00%

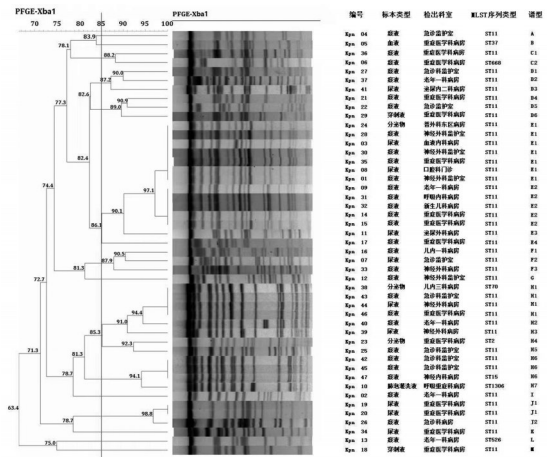


图1 47株CRKP的PFGE分型结果和MLST型别

结果一致。主要分布科室是监护室病房,监护室的患者病情危重,住院时间长,抗菌药物使用较多以及接受气管插管等有创性操作,均使CRKP感染风险增高^[11]。

CRKP对抗菌药物耐药率高,表现为泛耐药甚至全耐药。当细菌产A类、C类和D类碳青霉烯酶时,可以使用新型β-内酰胺合剂头孢他啶/阿维巴坦进行治疗。研究表明头孢他啶/阿维巴坦是治疗产KPC酶和OXA-48酶的碳青霉烯耐药肠杆菌的最佳选择^[12]。当单一药物不敏感时,可以考虑使用两种药物进行联合用药,有报道以粘菌素、替加环素和头孢他啶/阿维巴坦为基础,联合氨基糖苷类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、磷霉素和氨基糖苷类等可能产生两种药物的协同作用^[13]。

CRKP对碳青霉烯类药物的耐药机制有多种,包括产碳青霉烯酶、孔蛋白缺失或突变、主动外排活跃等。其中最主要的机制是产碳青霉烯酶,CRKP中常见的碳青霉烯酶编码基因包括 *bla* KPC、*bla* NDM、*bla* IMP、*bla* VIM、*bla* OXA 等。本研究中 *bla* KPC-2 基因检出率最高,表明该院 CRKP

对碳青霉烯类药物的耐药机制主要是产KPC-2型碳青霉烯酶,与国内相关研究结果一致^[14]。两株细菌未检出碳青霉烯酶基因,可能存在产酶机制以外的耐药机制。70.02%的菌株同时携带四种及以上 β -内酰胺酶基因,多种耐药基因同时存在可能是CRKP泛耐药的原因。本研究中19.15%的菌株携带 bla NDM-1基因,高于毛璞等^[15]报道的广东地区 bla NDM-1基因的检出率。说明 bla NDM-1基因在该院存在一定的流行,同时也说明耐药基因的流行存在一定的地域性。

PFGE和MLST是细菌分子流行病学常用的两种方法,PFGE主要通过细菌基因组差异追踪其来源,可以准确分析菌株间的相关性及暴发流行的原因;MLST通过分析管家基因的核酸序列,对细菌进行分型,可用于不同实验室间的比较。本研究中,PFGE分析发现,实验菌株以E1亚型为主,其中3株来源于神经外科监护室,其余4株分别来源于四个不同的科室,说明神经外科监护室一定时期内存在CKKP的暴发流行,其他四个科室可能是由于患者在不同科室间的周转或医护人员的流动导致。对CKKP的患者应采取有效的消毒隔离措施,医护人员应注意手卫生,同时医院应加强科室的环境监测和感染预防控制。实验菌株以ST11型为主,与相关研究结果一致^[16]。

综上所述,该院CRKP菌株对碳青霉烯类药物的耐药机制主要是携带 bla KPC-2基因,其次是 bla NDM-1基因。同时携带多种 β -内酰胺酶基因,可能是CRKP泛耐药的原因。菌株以ST11型流行为主,医院应进一步加强CKKP患者的消毒隔离和感染预防控制,防止CRKP的暴发流行。

参考文献

- [1] Liao W, Liu Y, Zhang W. Virulence evolution, molecular mechanisms of resistance and prevalence of ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: A review over the last 10 years [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 23: 174-180.
- [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022,22(5):521-530.
- [3] Huang W, Zhang J, Zeng L, et al. Carbapenemase Production and Epidemiological Characteristics of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Western Chongqing, China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 775740.
- [4] Wang M, Earley M, Chen L, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE - 2): a prospective, multicentre, cohort study [J]. *The Lancet Infectious diseases*, 2022, 22(3): 401-412.
- [5] CDC. FAQs about choosing and implementing a CRE definition [EB/OL]. [2018-04-01]. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html>.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: CLSI supplement M100[S]. 31th ed. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [7] U. S. Food and Drug Administration. FDA-identified interpretive criteria [EB/OL]. [2019-04-05]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [8] 陈祖阳,徐令清,何倩君. 临床分离CRKP耐药和毒力基因检测及分子进化分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2022,21(11): 1060-1067.
- [9] 陈东科,周海健. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌种群结构和耐药机制研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2018,43(5):507-512.
- [10] 沈翠芬,张晓祥,鲍超驰. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药特征[J]. *中华预防医学杂志*, 2023,57(3):416-421.
- [11] Qin X, Wu S, Hao M, et al. The Colonization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Resistance Mechanisms, and Risk Factors in Patients Admitted to Intensive Care Units in China [J]. *The Journal of infectious diseases*, 2020, 221(Suppl 2): S206-S214.
- [12] Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram - Negative Bacterial Infections [J]. *Drugs*, 2018, 78(6): 675-692.
- [13] Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control [J]. *Expert review of anti - infective therapy*, 2018, 16(10): 749-761.
- [14] 李玉雪,郭玉梅. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药表型及同源性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018,28(17):2572-2575.
- [15] 毛璞,颜乐平,单靖岚等. 某院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌耐药机制及医院传播[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021,31(20): 3110-3114.
- [16] Hu Y, Liu C, Shen Z, et al. Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008 - 2018 [J]. *Emerging microbes & infections*, 2020, 9(1): 1771-1779.

脑卒中患者血清 *miR-3174*、NLRP3 与颈动脉狭窄的关系

陈辉 郑国将 潘旖旎 赵丽 徐建华*

[摘要] **目的** 研究脑卒中患者血清微小RNA(miR)-3174、Nod样受体蛋白3(NLRP3)与颈动脉狭窄的关系。**方法** 选择2022年1月至2024年12月上海健康医学院附属嘉定区中心医院收治的缺血性脑卒中患者作为脑卒中组($n=120$),选择同期体检的健康志愿者作为对照组($n=130$),评估脑卒中组的颈动脉狭窄情况并分为狭窄亚组($n=91$)和无狭窄亚组($n=29$),根据狭窄程度将狭窄亚组分为轻度狭窄、中度狭窄、重度狭窄,比较脑卒中组与对照组、狭窄亚组与无狭窄亚组、不同狭窄程度患者血清 *miR-3174*、NLRP3、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的差异。采用Pearson检验进行血清 *miR-3174*、NLRP3与Hcy、hs-CRP、狭窄率的相关性分析,采用受试者工作特征曲线分析血清 *miR-3174*、NLRP3对颈动脉狭窄及狭窄程度的诊断价值。**结果** 脑卒中组的血清 *miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);脑卒中中狭窄亚组的血清 *miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP水平均高于无狭窄亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);狭窄亚组中不同狭窄程度患者的血清 *miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP水平比较:轻度狭窄患者<中度狭窄患者<重度狭窄患者,差异有统计学意义($P<0.05$);狭窄亚组中血清 *miR-3174*、NLRP3水平与Hcy、hs-CRP、狭窄百分比呈正相关($P<0.05$);血清 *miR-3174*、NLRP3诊断脑卒中患者颈动脉狭窄的曲线下面积分别为0.795和0.816。($P<0.05$),诊断脑卒中合并颈动脉狭窄患者重度狭窄的曲线下面积分别为0.841和0.810($P<0.05$)。**结论** 脑卒中患者血清 *miR-3174*、NLRP3水平升高与颈动脉狭窄相关,两指标可作为诊断颈动脉狭窄及评估狭窄严重程度的标志物。

[关键词] 缺血性脑卒中;颈动脉狭窄; *miR-3174*; Nod样受体蛋白3

The relationship between serum *miR-3174*, NLRP3 and carotid artery stenosis in stroke patients

CHEN Hui, ZHENG Guojiang, PAN Yili, ZHAO Li, XU Jianhua*

(Department of Neurology, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai Health Medical College, Shanghai, China, 201800)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum *miR-3174*, NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and carotid artery stenosis in stroke patients. **Method:** Patients with ischemic stroke admitted in Shanghai Health Medical College Affiliated Jiading District Central Hospital from January 2022 to December 2024 were selected as the stroke group ($n=120$), and healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group ($n=130$). The levels of serum *miR-3174*, NLRP3, homocysteine (Hcy) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were detected. The carotid artery stenosis in the stroke group was evaluated and divided into the stenosis subgroup ($n=91$) and the non-stenosis subgroup ($n=29$). The stenosis subgroups were classified into mild stenosis, moderate stenosis and severe stenosis based on the degree of stenosis. The differences in serum indicators between the stroke group and the control group, the stenosis subgroup and the non-stenosis subgroup, and patients with different degrees of stenosis were compared. Pearson test was used to analyze the correlations between serum *miR-3174*, NLRP3 and Hcy, hs-CRP, stenosis rate. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of serum *miR-3174* and NLRP3 for carotid artery stenosis and stenosis degree. **Result** The levels of serum *miR-3174*, NLRP3, Hcy and hs-CRP in the stroke group were all higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum *miR-3174*, NLRP3, Hcy and hs-CRP in the stroke stenosis subgroup were all higher than those in the non-stenosis subgroup, and the difference

项目基金:上海市嘉定区自然科学研究课题(JDKW-2022-0044)

作者单位:上海健康医学院附属嘉定区中心医院神经内科,上海201800

*通信作者:徐建华, E-mail:xjh2611@163.com

was statistically significant ($P<0.05$). Comparison of serum *miR-3174*, NLRP3, Hcy and hs-CRP levels in patients with different degrees of stenosis in the stenosis subgroup: patients with mild stenosis < patients with moderate stenosis < patients with severe stenosis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); In the stenosis subgroup, the levels of serum *miR-3174* and NLRP3 were positively correlated with Hcy, hs-CRP and stenosis rate ($P<0.05$). The areas under the curve of serum *miR-3174* and NLRP3 for diagnosing carotid artery stenosis in stroke patients were 0.795 and 0.816 respectively ($P<0.05$), and the areas under the curve for diagnosing severe stenosis in stroke patients combined with carotid artery stenosis were 0.841 and 0.810 respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The elevated levels of serum *miR-3174* and NLRP3 in stroke patients are associated with carotid artery stenosis and two indexes can be used as markers for diagnosing carotid artery stenosis and evaluating the severity of stenosis.

[KEY WORDS] Ischemic stroke; Carotid artery stenosis; *miR-3174*; Nod-like receptor protein 3

脑卒中是常见的脑血管疾病,以缺血性脑卒中最为常见,表现为脑组织缺血缺氧引起的神经功能障碍。缺血性脑卒中具有较高的致残率和致死率,不仅影响患者的生活质量和生命安全,也增加家庭和社会的负担。颈动脉狭窄是已知的缺血性脑卒中致病因素,颈动脉粥样斑块破裂和脱落会引起脑部血管栓塞、组织缺血缺氧,进而导致缺血性脑卒中的发生^[1-2]。因此,对缺血性脑卒中患者的颈动脉狭窄进行评估具有重要的临床意义。微小RNA(microRNA)-3174是一种表达受组织缺血缺氧调控的小分子RNA,缺血缺氧诱导 *miR-3174* 表达并引起组织损伤^[3]。Nod样受体蛋白3(Nod like receptor protein 3, NLRP3)是调控炎症反应和细胞焦亡的关键蛋白,可促进粥样斑块形成和破裂,与脑卒中及动脉粥样硬化均密切相关^[4-5]。本研究将探讨缺血性脑卒中患者血清 *miR-3174*、NLRP3与颈动脉狭窄的关系,旨在探索缺血性脑卒中患者颈动脉狭窄的诊断及病情评估标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年1月至2024年12月期间上海健康医学院附属嘉定区中心医院收治的120例脑卒中患者作为脑卒中组。纳入标准:①符合脑卒中的诊断^[6];②均接受数字减影血管造影评估颈动脉狭窄;③发病至入院时间<7d;④首次发生脑卒中;⑤接受保守治疗。排除标准:①既往有脑卒中、脑外伤病史;②心肝肾功能不全;③心源性脑卒中;④近1月内发生过感染;⑤合并恶性肿瘤、免疫功能异常。选择同期体检的130名健康志愿者作为对照组。脑卒中组中男性68例、女性52例,年龄(61.95±8.12)岁,体质指数(23.41±4.41)kg/m²;对照组中男性70例、女性60例,年龄(60.51±7.76)岁,体质指数(23.09±4.22)kg/m²。两组受试者一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,并取得研究受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清 *miR-3174* 水平检测

脑卒中患者在入院时采集静脉血3mL,对照组受试者在体检时采集静脉血3mL,按照离心半径10min、转速3000r/min离心10min分离血清并采用Trizol试剂提取RNA,采用BIOG miRNA一步法qPCR试剂盒(常州百代生

物科技股份有限公司)进行荧光定量PCR实验,引物序列:U6上游引物:5'-ATGCGATTTACGTAGCGTA-3'、U6下游引物:5'-ATGGCGATGCATCGATGC-3',*miR-3174*上游引物:5'-TACTATCGTAGGCTATGCA-3'、*miR-3174*下游引物:5'-CTTGCGATAGATGCATCTC'3'。以U6为内参,检测*miR-3174*的水平。

1.2.2 血清 NLRP3、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)检测

脑卒中患者在入院时采集静脉血3mL,对照组受试者在体检时采集静脉血3mL,按照离心半径10min、转速3000r/min离心10min分离血清并采用酶联免疫吸附法试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司)检测NLRP3、Hcy、hs-CRP的水平。

1.2.3 颈动脉狭窄检查和评估

根据颈动脉数字减影血管造影结果判断脑卒中患者是否存在颈动脉狭窄,分为狭窄亚组(存在颈动脉狭窄)、无狭窄亚组(不存在颈动脉狭窄);对于存在颈动脉狭窄的脑卒中患者,按照下列标准判断狭窄程度:狭窄率<50%为轻度狭窄、50%~69%为中度狭窄、70%~99%为重度狭窄^[7]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,计量资料经检验符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间行独立 t 检验,多组间行方差分析、组内两两比较采用LSD- t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用Pearson分析检验血清*miR-3174*、NLRP3与Hcy、hs-CRP及狭窄百分比的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)进行描述和分析血清*miR-3174*、NLRP3对颈动脉狭窄的诊断价值和评估价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑卒中组与对照组血清 *miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP比较

脑卒中组的血清*miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 脑卒中组中无狭窄亚组与狭窄亚组的血清 *miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP比较

脑卒中狭窄亚组的血清*miR-3174*、NLRP3、Hcy、hs-CRP水平均高于无狭窄亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 脑卒中组与对照组血清 miR-3174、NLRP3、Hcy、hs-CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-3174	NLRP3 (ng/mL)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP (mg/L)
脑卒中组	120	1.78±0.19	35.58±5.52	18.96±2.86	13.12±1.68
对照组	130	1.00±0.15	14.71±2.27	8.49±1.21	2.41±0.46
t值		36.166	39.635	38.205	69.913
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 无狭窄亚组与狭窄亚组的血清 miR-3174、NLRP3、Hcy、hs-CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-3174	NLRP3 (ng/mL)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP (mg/L)
无狭窄亚组	29	1.39±0.25	29.11±6.52	15.04±3.25	11.02±1.98
狭窄亚组	91	1.90±0.23	37.64±6.91	20.21±3.19	13.79±2.02
t值		10.182	5.866	7.566	6.461
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 狭窄亚组血清 miR-3174、NLRP3、Hcy、hs-CRP 水平与狭窄程度的关系

不同狭窄程度患者的血清 miR-3174、NLRP3、Hcy、hs-CRP 水平比较:轻度狭窄患者<中度狭窄患者<重度狭窄患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 狭窄亚组血清 miR-3174、NLRP3、Hcy、hs-CRP 水平与狭窄程度的关系

狭窄程度	n	miR-3174	NLRP3 (ng/mL)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP (mg/L)
轻度狭窄	29	1.59±0.23	33.42±6.25	16.74±3.11	12.09±1.86
中度狭窄	35	1.91±0.25	37.97±6.85	20.62±3.35	13.91±2.14
重度狭窄	27	2.22±0.29	41.74±7.12	23.41±3.29	15.46±2.26
F值		35.943	29.585	31.382	37.058
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 狭窄亚组血清 miR-3174、NLRP3 与 Hcy、hs-CRP 及狭窄百分比的相关性

狭窄亚组中血清 miR-3174、NLRP3 水平与 Hcy、hs-CRP、狭窄百分比呈正相关($P<0.05$)。见表4。

表4 狭窄亚组血清 miR-3174、NLRP3 与 Hcy、hs-CRP 及狭窄百分比的相关性

指标	miR-3174		NLRP3	
	r值	P值	r值	P值
Hcy	0.385	0.006	0.451	<0.001
hs-CRP	0.441	<0.001	0.316	0.019
狭窄百分比	0.364	0.008	0.342	0.011

2.5 血清 miR-3174、NLRP3 对脑卒中患者颈动脉狭窄的诊断价值

血清 miR-3174、NLRP3 对脑卒中患者颈动脉狭窄具有诊断价值,AUC 分别为 0.795 和 0.816。见表5、图1。

表5 血清 miR-3174、NLRP3 对脑卒中患者颈动脉狭窄的诊断价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
miR-3174	0.795	0.702-0.883	80.22	62.07	<0.001
NLRP3	0.816	0.728-0.904	83.93	70.00	<0.001

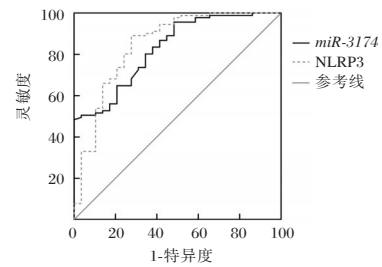


图1 血清 miR-3174、NLRP3 诊断脑卒中患者颈动脉狭窄的 ROC 曲线

2.6 血清 miR-3174、NLRP3 对脑卒中合并颈动脉狭窄患者狭窄程度的评估价值

血清 miR-3174、NLRP3 对脑卒中合并颈动脉狭窄患者的重度狭窄具有诊断价值,AUC 分别为 0.841 和 0.810。见表6、图2。

表6 血清 miR-3174、NLRP3 对脑卒中合并颈动脉狭窄患者狭窄程度的评估价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
miR-3174	0.841	0.753-0.928	75.00	85.19	<0.001
NLRP3	0.810	0.704-0.916	84.38	74.07	<0.001

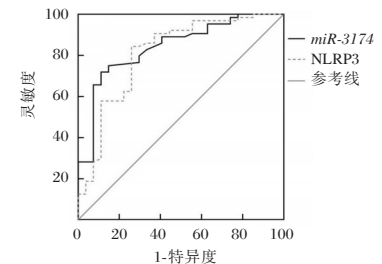


图2 血清 miR-3174、NLRP3 诊断脑卒中合并颈动脉狭窄患者狭窄程度的 ROC 曲线

3 讨论

颈动脉狭窄是导致缺血性脑卒中发生风险增加、发病率上升的重要原因。颈动脉粥样斑块增大会引起动脉管腔狭窄,随着狭窄程度加重,脑内血流动力学会发生以下改变^[8-9]:①颈动脉为颅内动脉供血,颈动脉狭窄会影响远端血管的血流灌注,进而一方面引起颅内缺血,另一方面增加颅内血栓形成风险;②颈动脉狭窄部位的血流速度增加、斑块表面的切应力增大,进而容易导致斑块破裂、血栓形成并脱落成为栓子;③颈动脉斑块本身可能发生脱落并成为堵塞颅内血管的栓子。基于以上认识,对缺血性脑卒中患者的颈动脉狭窄进行准确评估有助于为疾病的个体化防治提供参考。miRNA 是一类不具备编码氨基酸功能的小分子 RNA,在体内多个脏器和组织均有分布。相关的基础研究显示^[10-11]:脑缺血再灌注损伤模型中存在多种 miRNAs 的异常表达,纠正 miRNAs 的表达对脑损伤具有保护作用。相关的临床研究显示^[12-14]:多种 miRNAs 能够作为缺血性脑卒中以及颈动脉粥样硬化的血清标志物,用于疾病的诊断和预后的评估。本研究的结果显示:缺血性脑卒中患者的血清 miR-3174 水平高于健

康者,且颈动脉狭窄的脑卒中患者血清 *miR-3174* 水平高于无颈动脉狭窄的患者。这一结果提示 *miR-3174* 水平增加与脑卒中患者颈动脉狭窄相关,分析可能原因是:*miR-3174* 的表达受到缺血缺氧调控,颈动脉狭窄导致组织缺血缺氧会刺激 *miR-3174* 表达,进而影响内皮功能、加重粥样硬化。

炎症反应激活是缺血性脑卒中以及颈动脉粥样硬化的共同病理生理机制之一^[15]。NLRP3 是调控炎症反应的关键蛋白之一,不仅可促进多种促炎细胞因子释放、激活炎症反应并参与粥样硬化的发生发展,还可引起细胞焦亡、加重血管内皮细胞损伤,进而加速粥样斑块形成、导致动脉管腔狭窄。研究资料显示^[16-17]:脑缺血再灌注损伤模型以及颈动脉粥样斑块模型中 NLRP3 的表达均增加,抑制 NLRP3 表达不仅可减轻脑损伤、也可改善颈动脉粥样硬化。本研究的结果显示:缺血性脑卒中患者的血清 NLRP3 水平高于健康者,且颈动脉狭窄的脑卒中患者血清 NLRP3 水平高于无颈动脉狭窄的患者。这一结果提示,NLRP3 水平增加与脑卒中患者颈动脉狭窄相关,分析可能原因是,NLRP3 表达增加激活炎症反应和细胞焦亡,进而导致粥样硬化加重并引起颈动脉狭窄。

hs-CRP 和 Hcy 是反映炎症水平以及氧化应激水平的生化标志物,多项研究均证实^[14, 18],hs-CRP 和 Hcy 水平增高与缺血性脑卒中患者颈动脉狭窄的发生和加重相关。本研究中,存在颈动脉狭窄的脑卒中患者血清 hs-CRP 和 Hcy 水平高于无颈动脉狭窄的患者,且颈动脉狭窄越严重血清 hs-CRP 和 Hcy 水平越高。进一步分析血清 *miR-3174* 和 NLRP3 水平与颈动脉狭窄程度的关系可知:脑卒中患者的颈动脉狭窄越重,血清 *miR-3174* 和 NLRP3 水平越高,两项血清指标均与 hs-CRP、Hcy 和狭窄百分比呈正相关。以上结果不仅提示 *miR-3174* 和 NLRP3 水平增加与脑卒中患者颈动脉狭窄加重相关,还提示两项指标可能通过影响炎症反应参与颈动脉狭窄的加重。最后,ROC 曲线分析结果显示,血清 *miR-3174* 和 NLRP3 水平对脑卒中患者的颈动脉狭窄具有诊断价值,对颈动脉狭窄患者的重度狭窄也具有诊断价值。

综上所述,脑卒中患者血清 *miR-3174*、NLRP3 水平升高与颈动脉狭窄相关,两指标可作为诊断颈动脉狭窄及评估狭窄严重程度的标志物。

参考文献

- [1] Pakizer D, Kozel J, Elmers J, et al. Carotid plaque characteristics by computed Tomography: A diagnostic accuracy systematic review [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2025, 21(58): 101656.
- [2] Chang RW, Tucker LY, Rothenberg KA, et al. Incidence of Ischemic Stroke in Patients With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Intervention [J]. *JAMA*, 2022, 327(20): 1974-1982.
- [3] Xie W, Shi X, Lee H, et al. The Correlation between Increased Expressions of NLRP3 Inflammasome Components in Peripheral Blood Mono-Nuclear Cells and Plaque Vulnerability in Human Carotid Atherosclerosis [J]. *Iran J Public Health*, 2023, 52(1): 147-158.
- [4] Han PP, Han Y, Shen XY, et al. NLRP3 inflammasome activation after ischemic stroke [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 24(452): 114578.
- [5] Li Y, Li J, Yu Q, et al. METTL14 regulates microglia/macrophage polarization and NLRP3 inflammasome activation after ischemic stroke by the KAT3B-STING axis [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185:106253.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南 [J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(3): 169-175.
- [8] Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management [J]. *Aust J Gen Pract*, 2021, 50(11): 821-825.
- [9] Liu S, Wang S, Tian H, et al. Comparison of blood viscosity models in different degrees of carotid artery stenosis [J]. *PeerJ*, 2025, 28(13): e19336.
- [10] Hou D, Pei C, Yu D, et al. miR-188-5p silencing improves cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting Lin28a [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(7): 2327-2338.
- [11] Sabet Sarvestani F, Azarpira N. microRNAs Alterations of Myocardium and Brain Ischemia-Reperfusion Injury: Insight to Improve Infarction [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(1): 51-72.
- [12] Vibo R, Jögi K, Remm A, et al. Different expression patterns of inflammation-related genes and serum microRNAs in young-onset ischemic stroke. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 23845.
- [13] Kabiak-Ziembicka A, Badacz R, Przewlocki T. Clinical Application of Serum microRNAs in Atherosclerotic Coronary Artery Disease [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6849.
- [14] 曹秋菊, 张利娟, 李圆圆, 等. 非心源性脑梗死患者 miR-124、miR-210 表达与颈动脉狭窄的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(2): 225-228, 233.
- [15] Zhang B, Tian M, Zhu J, et al. Global research trends in atherosclerosis-related NF-kappaB: a bibliometric analysis from 2000 to 2021 and suggestions for future research [J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(2): 57.
- [16] Wang L, Ren W, Wu Q, et al. NLRP3 Inflammasome Activation: A Therapeutic Target for Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 6(15): 847440.
- [17] Shi M, Chen J, Liu T, et al. Protective Effects of Remimazolam on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats by Inhibiting of NLRP3 Inflammasome-Dependent Pyroptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 18(16): 413-423.
- [18] Xiaoni Z, Yunyun X, Rongrong M. Analyzing the serum biochemical factors that influence early neurological deterioration in ischemic Stroke patients and developing a nomogram prediction model [J]. *J Med Biochem*, 2025, 44(1): 119-128.

长期抗反转录病毒治疗中CD8细胞计数与HIV-1 DNA相关性

刘燕芬* 欧汝志 吴念宁 黄金萍

[摘要] **目的** 分析长期接受抗逆转录病毒治疗(ART)病毒抑制的慢性艾滋病病毒(HIV)感染者的CD8⁺T淋巴细胞(简称CD8细胞)计数与HIV-1DNA水平的相关性。**方法** 以2020年9月至2021年9月就诊于广西南宁市第四人民医院接受ART治疗7年且HIV-1 RNA低于50拷贝/mL的60例18~65岁HIV-1感染者为研究对象,根据研究对象检查的HIV DNA定量结果进行分组,HIV-1DNA ≥ 100 copies/ 10^6 外周血单个核细胞(PBMCs)的高HIV-1DNA水平组38例;HIV-1DNA < 100 copies/ 10^6 PBMCs的低HIV-1 DNA水平组22例。比较两组一般资料及ART的基线信息;比较两组7年内各个随访点CD8细胞计数及CD4/CD8比值的差异性;采用单因素logistic回归分析各随访点CD8细胞计数、CD4/CD8比值与ART7年后HIV-1DNA水平是否大于100 copies/ 10^6 PBMCs的相关性;并利用广义估计方程(GEE)对各随访点的CD8细胞计数、CD4/CD8比值与7年后HIV-1DNA水平进行多元回归分析。**结果** 两组基线CD4/CD8比值、基线HIV-1RNA水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。低HIV-1DNA水平组表现出较低的CD8细胞计数和较高的CD4/CD8比值。两组CD8细胞计数在第4、12、24、48、144、192、240、288、336周差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组CD4/CD8水平在第0、4、12、24、48、72、96、192、240周差异有统计学意义($P < 0.05$)。第4、12、24、48、96、144、192、240、288、336周的CD8水平与ART7年后HIV-1DNA水平是否大于100 copies/ 10^6 PBMCs相关;第0、4、12、24、48、96、192与240周的CD4/CD8水平与ART7年后HIV-1DNA水平是否大于100 copies/ 10^6 PBMCs相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经GEE分析只有CD8细胞计数与HIV-1 DNA定量值是否 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs差异有统计学意义($P = 0.042, OR = 1.002$),CD8细胞计数越高,发生HIV-1 DNA定量值 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs的概率越大。**结论** 在接受ART治疗7年且长期病毒学抑制HIV-1感染者中CD8细胞水平越高,发生HIV-1DNA定量值 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs的概率越大。

[关键词] HIV-1DNA; CD8⁺T淋巴细胞; CD4/CD8比值; 抗逆转录病毒治疗

The correlation between CD8 cell count and HIV - 1 DNA in long - term antiretroviral therapy

LIU Yanfen*, OU Ruzhi, WU Nianning, HUANG Jinping

(Department of Infectious Diseases, HIV/AIDS Clinical Treatment Center of Guangxi (Nanning) and The Fourth People's Hospital of Nanning, Nanning, Guangxi, China, 530023)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between the number of CD8⁺T lymphocytes (CD8 cells) and the level of HIV-1DNA in patients with chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection suppressed by antiretroviral therapy (ART) for a long time. **Methods** A total of 60 HIV-1 infected patients aged 18~65 who received ART therapy for 7 years and had HIV-1 RNA below 50 copies/mL at the Fourth People's Hospital of Nanning, Guangxi from September 2020 to September 2021 were selected as the study subjects. The subjects were grouped according to the quantitative results of HIV DNA. 38 cases were divided into a high HIV-1DNA level group with HIV-1DNA ≥ 100 copies/ 10^6 peripheral blood mononuclear cells (PBMCs); 22 cases in the low HIV-1DNA level group with HIV-1DNA < 100 copies/ 10^6 PBMCs. The general data and baseline information on ART were compared between the two groups. The difference in CD8 cell count and CD4/CD8 ratio between the two groups at each follow-up point over 7 years was compared. Univariate logistic regression was used to analyze the correlation between CD8 cell count, CD4/CD8 ratio and HIV-1DNA level above 100 copies/ 10^6 PBMCs at each follow-up point 7 years after ART. Generalized estimation equation (GEE) was used for multiple regression analysis of CD8 cell count, CD4/CD8 ratio and HIV-1DNA level at

基金项目:国家科技重大专项(2017ZX10202101-001-007);南宁市科学研究与技术开发计划重大科技专项(20203052)

作者单位:南宁市第四人民医院广西艾滋病临床治疗中心感染科,广西,南宁 530023

*通信作者:刘燕芬, E-mail:liuyanfenwang@126.com

each follow-up point 7 years after ART. **Results** There was a statistically significant difference ($P<0.05$) in the baseline CD4/CD8 ratio and baseline HIV-1 RNA levels between the two groups. The group with low HIV-1 DNA levels showed lower CD8 cell counts and higher CD4/CD8 ratios. A statistically significant difference in CD8 cell counts between the two groups was observed at weeks 4, 12, 24, 48, 144, 192, 240, 288, and 336 ($P<0.05$). Similarly, a statistically significant difference in CD4/CD8 levels between the two groups was found at weeks 0, 4, 12, 24, 48, 72, 96, 192, and 240 ($P<0.05$). CD8 levels at weeks 4, 12, 24, 48, 96, 144, 192, 240, 288, and 336 were correlated with HIV-1DNA levels exceeding 100 copies/ 10^6 PBMCs 7 years after ART. The CD4/CD8 levels at weeks 0, 4, 12, 24, 48, 96, 192, and 240 were also correlated with HIV-1DNA levels exceeding 100 copies/ 10^6 PBMCs 7 years after ART. And the difference was statistically significant ($P<0.05$). According to GEE analysis, only CD8 cell count and HIV-1DNA >100 copies/ 10^6 PBMCs showed statistical significance ($P=0.042$, $OR=1.002$). The higher the CD8 cell count, the higher the probability of HIV-1 DNA >100 copies/ 10^6 PBMCs. **Conclusion** Individuals infected with HIV-1 who have received ART treatment for 7 years and have long-term virological suppression, are more likely to develop HIV-1 DNA ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs if they have higher levels of CD8 cells.

[KEY WORDS] Hiv-1 Dna; Cd8+T Lymphocytes; Cd4/Cd8 Ratio; Antiretroviral Therapy

抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)能有效抑制艾滋病病毒(human immunodeficiency virus HIV)的复制,但HIV-1储存库仍以反转录脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)的形式整合到受感染的记忆性CD4⁺T淋巴细胞(简称CD4细胞)的基因组中^[1]。ART后,在HIV-1核糖核酸(RNA)低于检测下限时,HIV-1DNA定量可作为疗效和判断是否功能性治愈的必要指标,甚至可作为免疫功能重建的考评指标^[2]。因此需要更好地了解ART后慢性HIV-1感染患者中HIV-1DNA水平的相关因素。既往研究表明^[3],在ART治疗两年内,CD4/CD8比值与超低HIV-1 DNA水平结果相关。急性HIV-1感染者的CD8细胞计数与HIV-1DNA呈正相关^[4]。研究显示^[5],在ART开始后的前7年,个体之间的HIV-1DNA下降率存在很大的差异,但7年后下降变慢。本研究探讨长期接受ART且病毒抑制的慢性HIV-1感染者的CD8细胞计数与ART7年后的HIV-1DNA水平的相关性。为确定在治疗性干预研究中,CD8细胞计数作为临床中预测HIV-1 DNA结局的标志物提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年9月至2021年9月在南宁市第四人民医院接受ART治疗的60例HIV-1感染者纳入本研究。患者基线CD4细胞计数 <500 个/ μL ,所有患者均接受替诺福韦+拉米夫定+依法韦仑(TDF+3TC+EFV)的ART方案。患者入选标准:①年龄18~65岁;②符合2021年版《中国艾滋病诊疗指南》的诊断标准^[6];③接受ART大于84个月;④HIV-1核糖核酸(Ribonucleic Acid, RNA)抑制成功。HIV-1血浆RNA抑制成功的标准^[6]为:HIV-1血浆RNA在ART开始后48周内被抑制到 <50 拷贝/mL,在ART期间不超过一个时间点允许出现HIV-RNA <200 拷贝/mL的短暂病毒血症。⑤签署知情同意书。排除标准:①妊娠期妇女;②有HIV-1相关机会性感染。纳入研究对象男性39名(65%),女性21名(35%),平均年龄为(46.6 \pm 8.54)岁,平均ART疗程为95.00

(89.00,96.00)个月。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

从门诊系统收集研究对象一般资料及抗病毒治疗信息。收集基线以及ART后第4、12、24、48、72、96、144、192、240、288、336周的CD4细胞计数、CD8细胞计数、CD4/CD8比值,收集系统中入组时患者HIV-1 RNA数值,3名患者在入组时的HIV-1RNA检测值介于20~50拷贝/mL之间,其余57名患者入组时的HIV-1RNA低于20拷贝/mL(检测下限为20拷贝/mL)。采集2020年9月至2021年9月随访期间研究对象5 mL静脉血,EDTA抗凝,取200~500 μL 全血样本,委托广州海力特生物有限公司分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)检测HIV-1 DNA载量。HIV-1DNA载量检测参照广州海力特生物有限公司HIV-1DNA定量检测试剂盒说明书,通过荧光定量PCR法对每百万细胞中DNA的拷贝数进行测定,其单位为copies/ 10^6 PBMCs。定量范围是20~ 1×10^6 拷贝/ 10^6 PBMCs。同时采集患者外周静脉血送至南宁市第四人民医院检测T淋巴细胞亚群,采用BD公司生产的FACSCalibur流式细胞仪检测T淋巴细胞计数。根据患者入组期间检查的HIV-1 DNA定量结果分组。

1.3 观察指标

参考文献^[2,3]根据患者HIV-1 DNA定量结果进行分组。HIV-1DNA定量结果 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs定义为高HIV-1 DNA水平组,HIV-1DNA定量结果 <100 copies/ 10^6 PBMCs定义为低HIV-1DNA水平组。

1.4 统计学方法

所有数据采用SPSS 22.0进行统计学分析。符合正态分布的数据以($\bar{x}\pm s$)描述,比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 描述。利用 U 检验进行组间差异分析;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验进行组间差异分析。相关性分析采用单因素logistic回归分析;利用广义估计方程(Generalized Estimating Equations GEE)进行多元回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 HIV-1DNA 水平的 HIV-1 感染者一般资料比较

高 HIV-1DNA 水平组 38 例;低 HIV-1DNA 水平组 22

例,低 HIV-1DNA 水平组中有 8 名患者 HIV-1DNA<20 copies/10⁶ PBMCs。两组 HIV-1DNA 水平比较($P=0.000$), 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组基线 CD4/CD8 比值、基线 HIV-1RNA 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 入组患者基本情况 [$M(Q_1, Q_3), n(\%)$]

指标	n	高 HIV-1DNA 水平组(n=38)	低 HIV-1DNA 水平组(n=22)	χ^2/z 值	P 值
性别	男	28	11	3.436	0.064
	女	10	11		
年龄	60	45.00(37.75, 55.25)	46.00(42.50, 50.25)	-0.369	0.712
传播途径	同性	10	2(9.1)	2.138	0.342
	异性	49	20(90.9)		
	双性	1	0(0.0)		
合并感染	乙肝感染	7	4(18.2)	1.937	0.380
	丙肝感染	1	0(0.0)		
	无其他感染	52	18(81.8)		
病毒载量抑制率 (20 拷贝/mL)	HIV-1RNA 低于检测下限	57	36(94.7)	0.000	1.000
	检出	3	1(4.5)		
基线 HIV-1RNA 中位数(copies/mL)	60	66534.50(32981.00, 241675.00)	22775.00(11663.25, 68732.00)	-3.007	0.003
基线 CD4 中位数(个/ μ L)	60	305.50(158.25, 371.25)	363.00(258.00, 416.25)	-1.741	0.082
基线 CD8 中位数(个/ μ L)	60	930.50(675.50, 1540.50)	541.00(633.75, 1054.00)	-1.197	0.231
基线 CD4/CD8 中位数	60	0.29(0.17, 0.40)	0.45(0.31, 0.51)	-2.648	0.008
ART 时间中位数(月)	60	95.0(89.0, 96.0)	95.0(89.0, 96.5)	-1.039	0.299
CD4 中位数(个/ μ L)	60	506.50(493.25, 821.50)	522.00(383.70, 609.50)	-0.322	0.747
CD8 中位数(个/ μ L)	60	626.50(493.25, 521.50)	550.50(402.7, 677.25)	-1.450	0.714
CD4/CD8 中位数	60	0.81(0.55, 1.12)	0.96(0.80, 1.14)	-1.197	0.231
HIV-1DNA 中位数(copies/10 ⁶ PBMCs)	60	287.17(149.20, 401.91)	39.68(0.00, 65.11)	-6.420	0.000

2.2 各个随访点两组 CD8 细胞计数及 CD4/CD8 比值比较

两组患者在第 4、12、24、48、144、192、240、288、336 周的 CD8 细胞计数差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1。两组患者在第 0、4、12、24、48、72、96、192、240 周的 CD4/CD8 比值差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。低 HIV-1DNA 水平组表现出较低的 CD8 细胞计数和较高的 CD4/CD8 比值。

2.3 各随访点 CD8 细胞计数、CD4/CD8 比值与 ART7 年后 HIV-1DNA 水平是否大于 100 copies/10⁶ PBMCs 的单因素 logistic 回归分析

第 4、12、24、48、96、144、192、240、288 与 336 周的 CD8

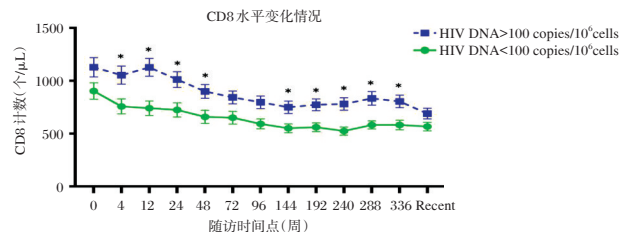


图 1 各个随访点两组 CD8 细胞计数变化情况

细胞计数及第 0、4、12、24、48、96、192 与 240 周的 CD4/CD8 比值与 HIV-1DNA 是否大于 100 copies/10⁶ PBMCs 相关。差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 各个随访时间点高 HIV-1DNA 水平组与低 HIV-1DNA 水平组 CD8 细胞计数、CD4/CD8 比值的比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

时间点 (周)	CD8 细胞计数中位值		Z 值	P 值	CD4/CD8 比值中位值		Z 值	P 值
	高 HIV-1 DNA 水平组(n=38)	低 HIV-1 DNA 水平组(n=22)			高 HIV-1 DNA 水平组(n=38)	低 HIV-1 DNA 水平组(n=22)		
0	930.50(675.50, 1540.50)	841.00(633.75, 1054.00)	-1.197	0.213	0.30(0.17, 0.40)	0.45(0.31, 0.51)	-2.648	0.008
4	898.50(699.75, 1305.50)	705.50(484.75, 894.75)	-2.378	0.017	0.41(0.20, 0.51)	0.59(0.38, 0.76)	-2.516	0.012
12	1035.00(746.50, 1486.50)	622.50(477.50, 947.00)	-3.060	0.002	0.43(0.24, 0.57)	0.65(0.44, 0.75)	-2.439	0.015
24	1053.50(632.00, 1303.50)	664.50(536.25, 960.25)	-2.424	0.015	0.53(0.28, 0.65)	0.69(0.49, 0.83)	-2.255	0.024
48	792.00(607.76, 1129.81)	621.50(437.00, 813.25)	-2.485	0.013	0.55(0.28, 0.75)	0.81(0.59, 0.98)	-2.746	0.006
72	794.50(514.25, 1092.50)	579.82(447.00, 753.00)	-1.802	0.071	0.66(0.38, 0.84)	0.86(0.58, 0.98)	-2.132	0.033
96	669.50(502.69, 1129.95)	569.49(414.50, 725.24)	-1.825	0.068	0.72(0.42, 0.90)	0.89(0.67, 1.05)	-2.516	0.012
144	691.00(499.00, 921.50)	538.00(370.25, 690.25)	-2.140	0.032	0.78(0.45, 0.98)	0.96(0.69, 1.04)	-1.611	0.107
192	682.50(501.00, 938.50)	565.00(415.25, 674.50)	-2.393	0.017	0.79(0.47, 1.07)	1.05(0.78, 1.24)	-2.117	0.034
240	680.00(524.50, 1016.25)	512.50(354.00, 662.00)	-2.792	0.005	0.83(0.52, 1.05)	1.01(0.76, 1.18)	-2.657	0.040
288	744.50(526.75, 1063.00)	585.00(544.50, 633.00)	-2.370	0.018	0.80(0.51, 1.07)	0.91(0.71, 1.11)	-1.534	0.125
336	771.50(551.75, 1053.75)	539.00(418.50, 779.25)	-2.293	0.022	0.84(0.53, 1.03)	0.93(0.73, 1.25)	-1.473	0.141

2.4 CD8 细胞计数、CD4/CD8 比值对 ART7 年后长期病毒抑制的 HIV-1 感染者 HIV-1DNA 水平是否 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs 的预测价值比较

将各个随访点的 CD8 细胞计数和 CD4/CD8 比值数据利用广义估计方程(GEE)进行分析。CD8 细胞计数与 HIV-1

DNA 定量值是否 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 CD8 细胞计数越高, 发生 HIV-1DNA 定量值 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs 的概率越大; 而 CD4/CD8 比值与 HIV-1DNA 定量值是否 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 各随访点 CD8 细胞计数、CD4/CD8 比值与 ART7 年后 HIV DNA 是否大于 100 copies/ 10^6 PBMCs 的单因素分析

变量	OR(95% CI)	P 值	变量	OR(95% CI)	P 值
0 周 CD8	1.001(1.000, 1.002)	0.106	0 周 CD4/CD8	0.027(0.001, 0.645)	0.026
4 周 CD8	1.002(1.000, 1.003)	0.030	4 周 CD4/CD8	0.063(0.006, 0.672)	0.022
12 周 CD8	1.002(1.001, 1.004)	0.007	12 周 CD4/CD8	0.080(0.009, 0.694)	0.022
24 周 CD8	1.002(1.000, 1.004)	0.016	24 周 CD4/CD8	0.141(0.020, 0.992)	0.049
48 周 CD8	1.002(1.000, 1.004)	0.024	48 周 CD4/CD8	0.034(0.003, 0.365)	0.005
72 周 CD8	1.002(1.000, 1.004)	0.050	72 周 CD4/CD8	0.223(0.039, 1.267)	0.090
96 周 CD8	1.002(1.000, 1.004)	0.030	96 周 CD4/CD8	0.112(0.017, 0.713)	0.020
144 周 CD8	1.003(1.000, 1.005)	0.026	144 周 CD4/CD8	0.233(0.042, 1.288)	0.095
192 周 CD8	1.003(1.001, 1.005)	0.017	192 周 CD4/CD8	0.120(0.020, 0.717)	0.020
240 周 CD8	1.004(1.001, 1.007)	0.008	240 周 CD4/CD8	0.143(0.021, 0.957)	0.045
288 周 CD8	1.003(1.001, 1.005)	0.014	288 周 CD4/CD8	0.272(0.050, 1.480)	0.132
336 周 CD8	1.003(1.000, 1.005)	0.017	336 周 CD4/CD8	0.315(0.064, 1.557)	0.157
入组时 CD8	1.002(1.000, 1.004)	0.105	入组时 CD4/CD8	0.569(0.121, 2.687)	0.477

表 4 CD8 细胞计数、CD4/CD8 比值与长期 ART 治疗抑制病毒的 HIV 感染者 HIV-1 DNA 水平的广义估计方程分析

因素	β 值	标准误	95% CI		假设检验		OR 值	OR(95%CI) 值	
			下限	上限	瓦尔德卡方	P 值		下限	上限
CD8	0.002	0.0010	8.019×10^{-5}	0.004	4.154	0.042	1.002	1.000	1.004
CD4/CD8	0.097	1.1312	-2.120	2.314	0.007	0.932	1.102	0.120	10.117

3 讨论

研究显示^[7], 低水平的 HIV-1DNA 可以预示 HIV-1 感染个体的临床结果更好。而患者的 HIV-1DNA 总水平中位数接近 100 拷贝/ 10^6 PBMCs, 作为 HIV-1 库控制相对成功的里程碑^[8]。因此将长期 ART 后 HIV-1DNA 是否小于 100 拷贝/ 10^6 PBMCs 的检测结果转化为 ART 的预后良好的预测指标是很有意义, 特别是当长期 ART 后 HIV-1RNA 无法检测到时。但是目前 HIV-1DNA 仍难于在临床作为常规监测指标。而 T 淋巴细胞亚群是临床常规监测且容易获得的生物标志物。由于 CD8 细胞计数与长期 ART 后 HIV-1DNA 水平的关系仍不是很清楚, 因此了解慢性 HIV-1 感染患者 CD8 细胞计数与长期 ART 后 HIV-1DNA 水平的相关性具有重要的临床意义。

既往研究表明^[9], HIV-1DNA 水平与基线 HIV RNA 有关。已有研究表明^[2], 接受 ART 的 HIV-1 感染者中 CD4/CD8 比率与 HIV-1DNA 的负相关性。本研究显示, HIV-1 DNA 低水平组基线 HIV RNA 低于高 HIV-1DNA 水平组, 而基线 CD4/CD8 比值则恰好相反; 成功 ART 的期间低 HIV-1 DNA 水平组表现出较低的 CD8 细胞计数和较高的 CD4/CD8 比值。与上述研究结果符合。

研究提示^[10], 在 ART96 周 CD4/CD8 比值是唯一与超低 HIV-1DNA 水平结果相关的因素。本研究提示 CD8 细胞水平越高, 发生 HIV-1DNA 定量值 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs 的概

率越大。上述研究结果不一致可能由于随访观察的时间差异引起。此外, 研究显示^[11], 在以男男性行为为主要传播途径的男性 HIV-1 感染者中高 CD8 计数有利于 5 年 ART 后免疫恢复患者的持续病毒衰减。而本研究对象主要以异性传播为主, 包含 35% 的女性感染者。上述相反的结果可能归因于研究对象的差异。

尽管长期 ART 后大多数慢性 HIV-1 感染者中实现了 CD4 细胞的渐进性恢复, 但 CD8 细胞的数量和功能缺陷仍继续存在。低 CD4/CD8 比值相关的损害是由 CD8 细胞计数驱动的^[12]。CD8 细胞持续升高存在的潜在机制可能与残留病毒复制引起的免疫激活有关^[13]。Singh 等^[13]研究证实, 即使在接受 ART 的患者中, 高 HIV-1 储存库以转录活性的“缺陷的”前病毒库状态存在, 病毒库持续抗原刺激可能会驱动持续的免疫激活, 并伴随着 CD8 细胞的扩增。Ruggiero 等^[14]观察到 HIV-1 DNA 载量与 CD8 细胞上表达的 CD8+DR/DP/DQ+ 频率呈正相关。以上研究揭示了 HIV-1DNA 库与免疫激活水平之间关系可能的机制, 显示 HIV-1DNA 水平和 CD8 细胞的相关性。本研究的结果证实了之前的研究结论。

综上所述, CD8 细胞计数可用于监测和预测患者体内 HIV-1DNA 结局, 且在接受 ART 治疗 7 年且长期病毒学抑制 HIV-1 感染者中 CD8 细胞水平越高, 发生 HIV-1DNA 定量值 ≥ 100 copies/ 10^6 PBMCs 的概率越大。

(下转第 1604 页)

靶向 *HER2* 在治疗非小细胞肺癌中的研究进展

李晓彤¹ 魏凤香² 罗琪¹ 谷昱莹¹ 刘君星^{1*}

[摘要] 肺癌是我国最常见的癌症,也是癌症死亡的主要原因,严重威胁人类的生命健康,*HER2*在NSCLC中发挥着重要作用,当发生突变、扩增、过表达时,会导致其功能失调进一步激活下游信号通路,从而影响肿瘤细胞生长。近年来,虽然在NSCLC的靶向治疗中取得了一定进展,但还未有药物批准用于临床治疗,因此,*HER2*在NSCLC中的研究还需要进一步探索,本文将靶向*HER2*在治疗非小细胞肺癌中的研究进展进行简要阐述,为后续研究提供参考。

[关键词] 非小细胞肺癌;人表皮生长因子受体2

New progress in targeting *HER2* in the treatment of non-small cell lung cancer

LI Xiaotong¹, WEI Fengxiang², LUO Qi¹, GU Yuying¹, LIU Junxing^{1*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154007; 2. The Genetics Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong, China, 518172)

[ABSTRACT] Lung cancer is the most common cancer in China and the leading cause of cancer deaths, posing a serious threat to human life and health. *HER2* plays an important role in NSCLC, and when mutated, amplified, or overexpressed, it can cause dysfunction that activates the downstream signaling pathways, ultimately affecting tumor cell growth. Despite some progress in targeted therapy for NSCLC in recent years, no drugs have been approved for clinical treatment. Therefore, further exploration of *HER2* in NSCLC research is necessary. This article briefly describes the research progress on targeting *HER2* in the treatment of NSCLC for reference in future research.

[KEY WORDS] NSCLC; *HER2*

人表皮生长因子受体2 (Human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*) 基因是一种原癌基因,位于染色体17q21区,具有蛋白酪氨酸酶活性,期编码产物为185 kD跨膜酪氨酸激酶受体蛋白,参与细胞生长和分化,属于表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, *EGFR*)家族,其家族成员还包括人表皮生长因子受体1 (Human epidermal growth factor receptor 1, *HER1*),人表皮生长因子受体3 (Human epidermal growth factor receptor 3, *HER3*),人表皮生长因子受体4 (Human epidermal growth factor receptor 4, *HER4*),该家族有11种配体(图1),配体从胞外选择性地与受体结合后,可诱导受体形成同源或者异源二聚体,进而激活胞内激酶结构域,开启下游信号通路^[1]。

肺癌是严重危害人类生命健康的常见恶性肿瘤之一,是我国最常见的癌症,也是我国男性和女性癌症死亡的第一大原因^[2]。临床上根据分化程度、形态特征以及生物学特点分

为小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC占肺癌发生的85%左右^[3]。

1 *HER2* 在NSCLC发展中的作用

HER2 可以通过同源二聚化或与家族其他蛋白异源二聚化,以一种不依赖配体的方式被激活^[4],导致异二聚体细胞质结构域内酪氨酸残基的自身磷酸化,磷酸化的残基承担多种效应器及转录因子对接位点角色,并启动多种信号传导途径,从而调节细胞增殖、分化、存活、迁移及黏附等生物反应,*HER2* 基因过表达及高水平扩增不仅可增强肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭行为,还可刺激淋巴血管的生成,增加肿瘤细胞对淋巴内皮细胞的黏附性,从而增加淋巴结转移风险;同时赋予肿瘤细胞药物抗性,使患者整体预后不良^[5-6]。

基金项目:黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(S202310222022)

作者单位:1.佳木斯大学基础医学院,黑龙江,佳木斯154007

2.深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室,广东,深圳518172

*通信作者:刘君星, E-mail:liujunxing@jmsu.edu.cn

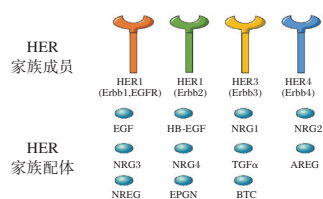


图1 HER家族成员及配体

HER2 在正常人群中多表现为非激活状态,当机体受到高危因素刺激后,*HER2* 会被激活形成大量的同源或异源二聚体,激活 PI3K/AKT/mTOR、RAS/MAPK、JAK/STAT 通路,进而调控细胞增殖和凋亡(图 2),加速新生血管的生成,加快肿瘤发生和发展进程^[4,7-8]。NSCLC 可以通过 *HER2* 基因过表达、扩增和突变来激活下游信号通路^[9]。

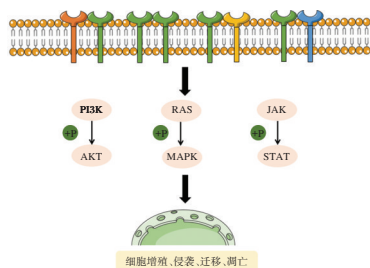


图2 HER2 与下游信号通路

HER2 过表达见于 2%~20% 的 NSCLC 中,在高分化腺癌中更为常见,其生存率较低,潜在的分子发病机制尚不清楚,但细胞表面 *HER2* 的存在会增加含有 *HER2* 的异二聚体形成,从而改变细胞极性和粘附并激活下游信号通路^[10]。在 NSCLC 中,*HER2* 扩增的发生率较低,但能增加细胞的体外侵袭性,并能够持续激活 *HER2*,它与从不吸烟者和女性的发病密切相关^[11]。在乳腺癌中,*HER2* 过表达与 *HER2* 扩增通常同时发生,但是在 NSCLC 中,由于 *HER2* 基因拷贝数的增加与蛋白质过表达之间无显著相关性,这种现象并不存在^[12]。*HER2* 突变包括细胞外 (Extracellular domain, ECD)、跨膜 (Transmembrane domain, TMD) 和酪氨酸激酶结构域 (Tyrosine kinase domain, TKD) 的改变,存在于 2%~4% 的 NSCLC 中,常发生于外显子 20,患者年龄略小,与脑转移的高发生率和化疗效果较差密切相关^[13]。并且 *HER2* 突变几乎总是与其他致癌驱动因素 (如 *EGFR*、*KRAS*、*BRAF*、*NRAS*、*PIK3CA*、*MEK1* 和 *AKT*) 的激活突变以及 *ALK* 重排相互排斥^[14]。*HER2* 基因突变与 *HER2* 扩增水平升高亦无明显相关。有研究表明,与 *HER2* 阴性患者相比,*HER2* 阳性患者的疾病控制率较低^[15]。

多项研究表明,在 NSCLC 患者中,*HER2* 与肿瘤的侵袭性增加、预后、恶化以及化疗和靶向治疗的抵抗性增加密切相关。因此,检测 NSCLC 患者中 *HER2* 的表达水平对于制定个体化治疗方案具有重要意义。

2 *HER2* 在 NSCLC 中的检测

评估 *HER2* 突变的方法主要包括 Sanger 测序、NGS

(Next Generation Sequencing, NGS)、扩增难治性突变系统-PCR (ARMS-PCR) 和微滴数字 PCR (ddPCR)^[16]。基因扩增是指与其余染色体位置相比,特定染色体位置的拷贝数增加^[17]。目前可以通过使用二代基因测序 (NGS)、实时定量 PCR (Quantitative Real-time PCR, qRT-PCR) 和荧光原位杂交 (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) 等各种技术来检测 *HER2* 拷贝数变化,在目前的临床实践中,NGS 是 NSCLC 中常用的 *HER2* 基因扩增方法^[18]。有研究^[19]推荐使用 FISH 技术用于 NSCLC 作为临床研究中的 *HER2* 基因扩增测试,因为 FISH 技术是一种利用荧光团偶联 DNA 片段来标记和检测靶基因组区域的技术,可以测定 *HER2* 基因和 17 号染色体着丝粒 (CEP17) 的拷贝数变化。对于 NSCLC 中 *HER2* 蛋白过表达检测,免疫组化 (Immunohistochemistry, IHC) 是最推荐使用的技术,由于在 NSCLC 的临床实践中没有常规检测 *HER2* 表达,因此在 NSCLC 中检测 *HER2* 蛋白过表达和基因扩增通常遵循乳腺癌的诊断标准^[20]。

3 *HER2* 作为治疗靶点的研究

目前,针对 *HER2* 的靶向治疗,主要有抗体-药物偶联物 (Antibody-Drug conjugate, ADC),如恩美曲妥珠单抗 (Trastuzumab Emtansine, T-DM1),德喜曲妥珠单抗 (Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd),原 DS-8201;抗 *HER2* 单克隆抗体,如曲妥珠单抗;非选择性 *HER2* 酪氨酸激酶抑制剂,如阿法替尼;选择性 *HER2* 酪氨酸激酶抑制剂,如莫波赛替尼 (Mobocertinib, TAK-788) 等^[21]。

T-DM1 由曲妥珠单抗和细胞毒性微管药物 (DM1) (一种美登素衍生物) 组成,T-DM1 通过受体介导的内吞作用渗透到 *HER2* 阳性细胞中,DM1 在溶酶体中抗体部分的蛋白水解降解后释放^[22]。T-DM1 单药治疗在 *HER2* 改变的 NSCLC 患者中的疗效有限,总体客观缓解率 (ORR) 较低,针对 *HER2* 基因突变有一定效果,但是对于 *HER2* 的基因扩增与蛋白过表达,治疗效果并不理想^[23]。其毒性作用主要为输注反应、血小板减少症和肝转氨酶升高^[24]。

T-DXd 由人源化抗 *HER2* 单克隆抗体组成,通过基于四肽的可裂解连接器与拓扑异构酶 I 抑制剂有效相连,是一种靶向 *HER2* 的新型 ADC,与其他 ADC 相比,T-DXd 的关键特征具有更强的抗肿瘤活性^[25]。T-DXd 在多种类型的肿瘤中具有临床活性,并且耐受性良好,在 NSCLC 中,针对 *HER2* 突变效果较好,并且可以用于治疗在铂类化疗期间或之后进展的转移性 *HER2* 突变 NSCLC 患者,目前已列入美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南^[26]。

曲妥珠单抗是一种单克隆免疫球蛋白 G1 人源化鼠抗体,可与 *HER2* 受体的胞外 IV 结构域结合,从而阻断其二聚化。它促进受体内化和降解,并最终抑制下游信号通路,此外,体外试验表明^[23],曲妥珠单抗还可以触发细胞介导的细胞毒性。是第一个获批用于癌症治疗的人源化单克隆抗体,也是第一个获批用于治疗乳腺癌的生物制剂^[27]。曲妥珠单抗在 *HER2* 阳性乳腺癌和胃癌的治疗中已得到认可,能够提

高肿瘤患者的无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)和总生存期(Overall Survival, OS),并改善转移性 *HER2* 阳性(*HER2+*)疾病的无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)和 OS^[26]。研究表明^[29],在 NSCLC 中,曲妥珠单抗与其他化疗药物联用效果优于单独使用。

阿法替尼是一种高选择性不可逆的 TKI (Tyrosine Kinase Inhibitors),已被证明可以抑制过表达 *HER2* 的细胞系的增殖,并抑制植入 *HER2* 过表达肿瘤的裸鼠的肿瘤生长^[30-31]。对多种 *HER2* 突变的 NSCLC 也具有治疗效果,阿法替尼可以 *HER2* 共价结合,这种共价结合不可逆地抑制受体的酪氨酸激酶活性,导致其自身磷酸化和反式磷酸化减少,并抑制信号转导步骤^[32]。

莫博赛替尼是一种新型不可逆小分子 TKI,旨在选择性靶向 *EGFR* 和 *HER2* 外显子 20 插入突变^[33]。有研究显示^[34],*EGFR* 外显子 20 突变患者的 ORR 有随着莫博赛替尼剂量的增加而增加的趋势,当每天使用剂量 5~40 mg 时,ORR 为 0%,在 80 mg 时为 22%,每天使用 160 mg 时为 43%,其主要毒性作用与其他 TKI 一致,主要为腹泻、恶心、皮疹和呕吐。由于临床样本较少,关于莫博赛替尼在 *HER2* 突变 NSCLC 患者中的抗肿瘤活性仍在研究阶段。

4 总结与展望

由于耐药性和毒性,目前,针对 *HER2* 阳性 NSCLC 患者的治疗,仍需要进一步探索,而对于化疗后进展患者,如何选择有效的治疗方式也是目前亟待解决的问题。此外,在精准靶向治疗的背景下,*HER2* 在 NSCLC 中的作用尚未有具体解释,尚未有针对 *HER2* 的靶向治疗药物被批准应用于 NSCLC 的临床实践中。

以 *HER2* 为靶点的治疗在乳腺癌中已有很大进展,但是在 NSCLC 中,由于临床样本不足等原因,*HER2* 在 NSCLC 中的诊断及治疗仍有一些限制因素,多数还是以乳腺癌的指南为标准。相对于其他基因,虽然 *HER2* 在 NSCLC 中发生比例较低,但患者面临预后差、脑转移风险高的风险,这使得患者的治疗更具有挑战性,因此,了解 *HER2* 在 NSCLC 中的发生机制,开发新的药物,具有光明的应用前景。

参考文献

[1] Raghav KPS, Moasser MM. Molecular Pathways and Mechanisms of *HER2* in Cancer Therapy [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(13): 2351-2361.

[2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J/OL]. J Natl Cancer Cent, 2024; S2667005424000061.

[3] Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China [J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(10): 937-970.

[4] Friedlaender A, Perol M, Banna GL, et al. Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway [J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 24.

[5] Shen S, Ma W, Brown D, et al. *HER2* Genetic Intratumor Heterogeneity Is Associated With Resistance to Trastuzumab

and Trastuzumab Emtansine Therapy in Recurrent High-Grade Endometrial Cancer [J]. Mod Pathol, 2023, 36(11): 100299.

[6] Oh DY, Bang YJ. *HER2*-targeted therapies — a role beyond breast cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(1): 33-48.

[7] Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung Cancer That Harbors an *HER2* Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16): 1997-2003.

[8] Zhang N, Chang Y, Rios A, et al. *HER3/ErbB3*, an emerging cancer therapeutic target [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2016, 48(1): 39-48.

[9] Han H, Li S, Chen T, et al. Targeting *HER2* Exon 20 Insertion-Mutant Lung Adenocarcinoma with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Mobocertinib [J]. Cancer Res, 2021, 81(20): 5311-5324.

[10] Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al. *HER2* status in lung adenocarcinoma: a comparison of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization (FISH), dual-ISH, and gene mutations [J]. Lung Cancer, 2014, 85(3): 373-378.

[11] Nutzinger J, Bum LJ, Li LJ, et al. Management of *HER2* alterations in non-small cell lung cancer - The past, present, and future [J]. Lung Cancer, 2023, 186: 107385.

[12] Uy NF, Merkhofer CM, Baik CS. *HER2* in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Emerging Therapies [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(17): 4155.

[13] Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours [J]. Nature, 2004, 431(7008): 525-526.

[14] Yang S, Wang Y, Zhao C, et al. Exon 20 YVMA insertion is associated with high incidence of brain metastasis and inferior outcome of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with *HER2* kinase domain mutations [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(2): 753-765.

[15] Zhang S, Wang W, Xu C, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of *HER2*-altered non-small cell lung cancer [J]. Thorac Cancer, 2023, 14(1): 91-104.

[16] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early *HER2*-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1): 25-32.

[17] Albertson DG. Gene amplification in cancer [J]. Trends Genet, 2006, 22(8): 447-455.

[18] Ren S, Wang J, Ying J, et al. Consensus for *HER2* alterations testing in non-small-cell lung cancer [J]. ESMO open, 2022, 7(1): 100395.

[19] Halilovic A, Verweij DI, Simons A, et al. *HER2*, chromosome 17 polysomy and DNA ploidy status in breast cancer; a translational study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11679.

[20] Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3997-4013.

[21] Loeffler E, Ancel J, Dalstein V, et al. *HER2* Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer: Biologico-Clinical Consequences and Interest in Therapeutic Strategies [J]. Life (Basel), 2023, 14(1): 64.

- [22] Andre F, Hee Park Y, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with *HER2*-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10390): 1773-1785.
- [23] Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting *HER2* in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring *HER2* alterations[J]. *ESMO open*, 2021, 6(5): 100260.
- [24] Desai A, Abdayem P, Adjei AA, et al. Antibody-drug conjugates: A promising novel therapeutic approach in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2022, 163: 96-106.
- [25] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with *HER2*-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371): 105-117.
- [26] Azar I, Alkassiss S, Fukui J, et al. Spotlight on Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201, T-DXd) for *HER2* Mutation Positive Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 103-114.
- [27] Musolino A, Gradishar WJ, Rugo HS, et al. Role of Fcγ receptors in *HER2*-targeted breast cancer therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003171.
- [28] Vranic S, Beslija S, Gatalica Z. Targeting *HER2* expression in cancer: New drugs and new indications[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21(1): 1-4.
- [29] WU HX, ZHUO KQ, WANG K. Efficacy of targeted therapy in patients with *HER2*-positive non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2019-2034.
- [30] Fan Y, Chen J, Zhou C, et al. Afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring *HER2* mutations, previously treated with chemotherapy: A phase II trial[J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 209-213.
- [31] Peters S, Curioni FA, Nechushtan H, et al. Activity of Afatinib in Heavily Pretreated Patients With ERBB2 Mutation-Positive Advanced NSCLC: Findings From a Global Named Patient Use Program[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12): 1897-1905.
- [32] Yang J CH. Afatinib for the treatment of non-small-cell lung cancer with unusual *EGFR* mutations: a plain language summary[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(4): 291-297.
- [33] Han H, Li S, Chen T, et al. Targeting *HER2* Exon 20 Insertion-Mutant Lung Adenocarcinoma with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Mobocertinib[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5311-5324.
- [34] Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, et al. Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations from a Phase I/II Trial[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1688-1699.

(上接第 1600 页)

参考文献

- [1] Zhao T, Jing Y, Li Y, et al. Delving deeper into the mechanisms fundamental to HIV-associated immunopathology using single-cell sequencing techniques: A scoping review of current literature[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e35856-e35856.
- [2] 陈昭云, 孙燕, 张雪, 等. 人类免疫缺陷病毒储存库与人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病患者免疫重建不良的相关性研究[J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(2): 6.
- [3] Yue Y, Li Y, Cui Y, Wang N, et al. Therapeutic prediction of HIV-1 DNA decay: a multicenter longitudinal cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 592-592.
- [4] Chen J, Xun J, Yang, et al. Plasma Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity Is Associated With the Size of the Human Immunodeficiency Virus Reservoir in Patients Receiving Antiretroviral Therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(8): 1274-1281.
- [5] Peluso MJ, Bacchetti P, Ritter KD, et al. Differential decay of intact and defective proviral DNA in HIV-1-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(4).
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(11): 1182-1201.
- [7] Luo L, Wang N, Yue Y, et al. The effects of antiretroviral therapy initiation time on HIV reservoir size in Chinese chronically HIV infected patients: A prospective, multi-site cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1).
- [8] Sáez-Ciri3n, Asier, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(3): e1003211.
- [9] 董莉娟, 金晓媚, 陈会超, 等. MSM 新报告 HIV-1 感染者抗病毒治疗后总 HIV-1DNA 水平动态变化分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2023, 29(4): 378-382.
- [10] Yongsong Y, Nidan W, Yang H, et al. A higher CD4/CD8 ratio correlates with an ultralow cell-associated HIV-1 DNA level in chronically infected patients on antiretroviral therapy: a case control study[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 771.
- [11] Xue LZ, Mei YJ, Chao Z, et al. HIV Reservoir Decay and CD4 Recovery Associated With High CD8 Counts in Immune Restored Patients on Long-Term ART[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1541-1541.
- [12] Raquel R, Elena M, Martínez-Sanz Javier, et al. CD4/CD8 Ratio During Human Immunodeficiency Virus Treatment: Time for Routine Monitoring? [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(9): 1688-1696.
- [13] Singh K, Natarajan V, Dewar R, et al. Long-term persistence of transcriptionally active 'defective' HIV-1 proviruses: implications for persistent immune activation during antiretroviral therapy[J]. *AIDS*, 2023, 37(14): 2119-2130.
- [14] Ruggiero A, Spiegelaere DW, Cozzi-Lepri A, et al. During Stably Suppressive Antiretroviral Therapy Integrated HIV-1 DNA Load in Peripheral Blood is Associated with the Frequency of CD8 Cells Expressing HLA-DR/DP/DQ[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(9): 1153-1159.

杂志简介：

《分子诊断与治疗杂志》于 2009 年 5 月创刊，是由中山大学主管的面向国内外公开发行的分子医学权威性刊物，也是我国第一份以分子诊断与治疗学科为主要内容的分子医学专业学术期刊。本刊以传播分子医学理念、报道分子医学前沿、倡导分子医学创新、促进分子医学进步为办刊宗旨。主要刊登我国医学分子诊断和分子治疗相关领域中的基础理论研究、临床实践和技术方法的最新研究成果以及国内分子医学新技术、新理论和新进展等方面的文章。目前有编委及审稿专家 80 余人。在编委会和审稿专家及编辑部的共同努力下，于 2016 年被收录为“中国科技核心期刊”（中国科技论文统计源期刊）。

目前有“述评”、“论著”、“综述”、“前沿进展”、“专家笔谈”、“讲座”、“动态”和“专栏”等栏目。涵盖基因诊断、免疫诊断、核酸分子诊断、蛋白分子诊断、信号分子诊断、分子影像诊断、诊断仪器应用、基因治疗、核酸分子治疗、蛋白分子治疗等内容。

