



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

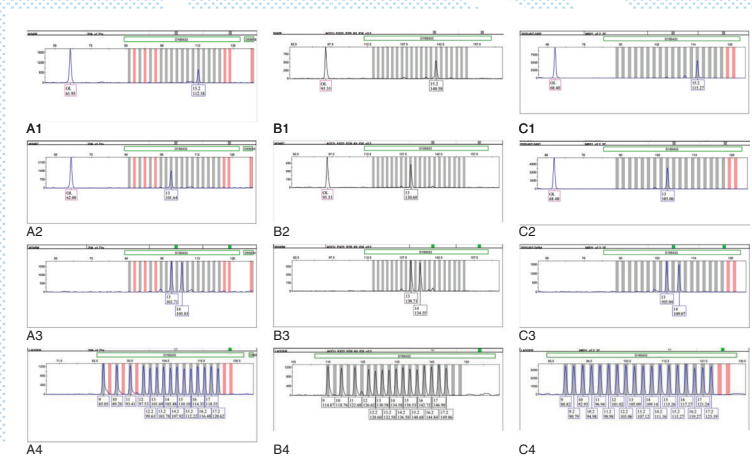
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2026年3月 第18卷 第3期 总第139期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 18 Number 3 March 2026



注: A1-A4 分别为 GoldenEye™ 20A 试剂检测的父亲、孩子、母亲和基因座 Ladder 分型图谱; B1-B4 分别为 AGCU EX 22 试剂检测的父亲、孩子、母亲和基因座 Ladder 分型图谱; C1-C4 分别为 MR21D 试剂检测的父亲、孩子、母亲和基因座 Ladder 分型图谱。

图(618)三种试剂盒 D19S433 基因座分型结果

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 692266

03 >



分子诊断与治疗杂志

二〇二六年三月

第十八卷 第三期

中山大学



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL
FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2025年10月



分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2026年3月 第18卷 第3期 总第139期 Monthly Volume 18 Number 3 March 2026

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 2026年3月18日
定价 RMB 15.00元

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

Add 11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620
Tel (020) 32290789-206, 32290789-201
E-mail jmdt@vip.163.com
CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R
Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2026.3.18
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 2026年3月 第18卷 第3期

目次

述评

HCV 抗病毒药物耐药突变检测方法的研究进展 张翠 邱茂锋(445)

论著

EV71 感染手足口病患儿 CD4⁺T 细胞和 B 细胞变化特征 张倩 周敬静 徐华 等(449)

老年衰弱患者炎症因子谱变化及与 Fried 表型的关联研究 马莉 张静 刘政(453)

多参数 MRI 联合 miR-142-5p 预测宫颈癌淋巴结转移的价值 叶永生 徐燕 徐小晶 等(456)

全外显子测序在 CNV-seq 阴性自然流产组织单基因变异鉴定中的应用 廖家琪 张敏 章钧 等(460)

急性胰腺炎患者血清 UMOD、Cys-C、miR-21-3p 表达水平及其对并发急性肾损伤的预测价值
..... 张素梅 薛晓培 汪娟(464)

超声造影联合血清 CRLF1、Ki-67、MMP11 对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值
..... 李昊 郭家阳 李晓青 等(468)

呼伦贝尔地区育龄女性人群 MTHFR C677T 基因多态性分布特征 董占柱 包春喜 张利江 等(472)

低强度抗阻训练联合八段锦在老年慢性心力衰竭患者中的应用及对 BNP、IL-6 的影响
..... 于巧玉 赵立新 赵赞 等(475)

子宫肌瘤患者血清 PINK1、Parkin 及炎症因子水平与术后慢性疼痛的相关性 何群 温馨(478)

血清 BMP-2、Runx2、OPG 水平检测在踝关节骨折患者术后并发骨质疏松中的预测价值
..... 骆明星 张宏斌 王丙刚 等(482)

血清 RAGE、sCD163 对老年脑梗死患者血管介入术后预后的预测价值 牟素花 常琪 李海燕(485)

血清 SDF-1、CD147、CHI3L1 联合检测对颅内动脉粥样硬化狭窄患者介入术后再狭窄的预测价值
..... 李卫月 胡鹏飞 王婷婷(489)

IGF-1/IGFBP-3 联合 ProGRP 检测在早期肺癌诊断中的应用价值 陈恒 伍湘铃 高嘉敏 等(492)

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数联合血清 miR-26a 对胃腺癌淋巴结转移中的诊断价值
..... 张奕昕 王佳艳 李景锋 等(496)

清肺化痰解毒汤联合西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的疗效及对血清 OSM、TLR9 的影响
..... 周亮亮 任红伟 李梦云 等(500)

血清 GP-2α、8-OHdG 及 Apelin-13 对重症急性胰腺炎患者 28 d 生存状态的预测价值
..... 余祖启 朱文亮 朱宁(504)

HPV 感染对慢性宫颈炎患者生殖道微环境及 miR-155、miR-125b、miR-21 的影响 管业秋 成贇 王传杰(507)

佛山市南海区恙虫病东方体基因型与流行病学特征分析 罗琳 苏彦 李鹏宾 等(511)

帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及 COX-2、NF-κB、NLRP3 的影响 于利民 宋杏 张伟(515)

胫骨平台骨折患者外周血 BMP-7、TGF-β1、bFGF 及钙离子水平在骨折愈合过程中的作用
..... 朱寅 吴骏 陈阳 等(519)

自体与异体肌腱在大多角骨切除肌腱悬吊-填充关节成形术的应用效果及对血清 Cor、MDA、SOD 水平的影响
..... 刘金峰 段元涛 郭云涛 等(522)

CALLY 指数联合 PCT、ESR 诊断儿童支气管肺炎的临床价值 许慧君 李庆海 殷仁义(526)

冠心病患者 LDL 亚型分布特点及其与冠脉病变程度、AIP 的关系分析 任保权 吴瑕 曹艳艳 等(529)

抗Hu抗体阳性神经系统副肿瘤综合征的临床异质性及预后分析	时英英 张艳敏 王一凡 等(533)
血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象在评估HICH早期血肿扩大中的价值	何强 刘丽 金艳辉 等(537)
葛根养心汤对气虚血瘀型颈心综合征患者的疗效及TLR4/NF- κ B/NLRP3的影响	赵文霞 姜益常(541)
丙型肝炎病毒核酸定量及基因分型检测系统的性能评价	代冰 唐笑 李姣 等(544)
子痫前期患者血清丙二醛及25-羟基维生素D水平变化及其临床意义	宁书芬 唐显赫 郭小明(548)
T2DM合并慢性牙周炎患者血清炎症因子和LDH水平与牙周病变的相关性	李盼盼 刘怡然 于天南 等(552)
广东某医院青春期和育龄期PCOS患者雄激素与糖脂代谢之间的临床特征分析	龙铭坚 穆小萍 郑洗华 等(556)
加味星萎承气汤对急性缺血性脑卒中患者中医证候、脑部血流及BDNF/TrkB信号通路相关指标的影响	李乐 刘坤 嵇媛(560)
基线CYFRA21-1、SII、NSE和CA125与NSCLC患者EGFR-TKIs获得性耐药的相关性分析	刘莉 赵文杰 吴红阳(564)
血清FOXO1、HMGAI对慢性肾脏病患者疾病进展的预测价值	鲍妍 李瑾 姚明瑞 等(568)
低剂量CT联合血清TFF3、HSP70在肺结节良恶性鉴别中的应用价值	王勇 李诚 孙明德 等(571)
血清miR-137、miR-223表达水平对注意缺陷多动障碍儿童的诊断价值	许诗浩 王久胜 王玉梅 等(575)
血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、及VEGF表达水平与四肢骨缺损愈合的相关性研究	徐红 李勇 荣锦(579)
心率变异性联合血清pro-BNP、CASP3在心力衰竭患者预后评估中的临床价值	刘江涛 霍旭辰 朱建东 等(583)
G6PD/6PGD比值联合MCH、MCV减少新生儿G6PD缺乏症漏诊率	林薇 杨佳双(587)
老年原发性肝癌患者血清载脂蛋白A1、高尔基体蛋白73表达与其临床分期及预后的关系	邱跃珏 陈小童 陈秋丹 等(591)
宫颈癌组织中XRCC2、RAD51表达水平与患者病理特征、预后的关系	葛银 陈继维 王菲 等(594)
肌骨超声联合血清维生素D、铁蛋白对慢性肾脏病血液透析患者肌少症的评估价值	赵哲 骈林萍 刁广晓 等(598)
CRP、PCT及ESR水平与先天性梨状窝瘘伴感染患儿感染的关系	郭璐 崔艳红 张可 等(601)
量化风险评估下运动结合低分子肝素改善妊娠期VTE及D-D研究	陈捷 黄秋英 李新枝(605)
寿胎丸、穴位贴敷联合黄体酮对早孕合并宫腔积液患者子宫血流、积液吸收及血清 β -HCG、P、E2水平的影响	张永蓉 李慧 张禹 等(608)
高淳区三所医院COPD患者合并呼吸衰竭现状及危险因素分析	周红霞 赵玲花 王楠(612)
D19S433稀有等位基因的发现与确认研究	叶琴 潘猛 周惠英 等(616)
不同剂量分割同步推量调强放疗治疗NSCLC脑转移瘤的效果观察	马池奎 石亮 贾殿军 等(619)
产妇血清FA、VitD水平与神经递质表达的相关性及预测产后抑郁的价值分析	许秀华 李静 王平(623)
BALFG试验、GM试验联合BG、sTREM-1水平对侵袭性肺部真菌病的临床评估价值分析	陈熙光 潘晓 章玲 等(627)
TGF- β 1/Smad通路在心脏大血管术后感染临床诊断中的价值分析	耿小想 李聪 王玉伟(631)
急性缺血性脑卒中患者血清sTLT-1、NRG-1水平与认知功能障碍发生的关系	韦洁 孙明亮 刘瑾 等(635)
血清miR-9和miR-185水平在肝癌患者诊断及早期预后评估中的价值	徐忆秋 张毓泱 迟锐(639)
肾结石患者行输尿管软镜术后感染的病原学特征及危险因素分析	刘静 张鑫 李爽 等(643)
Lp-PLA2、LDL-C联合Hcy 急性缺血性卒中合并颈部血管粥样硬化斑块患者预后评估中的价值	郑义 赵宗友 陈金金(647)
血清GAS6、ITLN-1对冠心病PCI术后MACE发生的预测价值	弭澜 高宪奎 张晶 等(651)
肺宁合剂联合常规西医治疗对AECOPD患者肺功能及炎症指标的影响	彭雪 蒋婷婷 赵涛(655)
血清Hcy、25(OH)D水平与湿性年龄相关性黄斑变性出血患者疾病转归的关系	闫义涛 胡俊喜 陆丽红 等(658)
肠内营养时机对脓毒血症患者继发感染、炎症反应及预后的影响	顾明杰 祝恒琴 孙克玉 等(662)
综 述	
基于监督抽检的HDL-C检测试剂盒质量评估及创新改进策略	潘晓芳 陈静 胡燕娴 等(665)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 18 Number 3 March 2026

CONTENTS

COMMENTS

Research progress on detection methods for HCV antiviral drug resistance mutations

ZHANG Cui, QIU Maofeng (445)

ORIGINAL ARTICLES

Characteristics of CD4⁺T cells and B cells in children with hand-foot-mouth disease infected with EV71

ZHANG Qian, ZHOU Jingjing, XU Hua, FAN Mao, LI Li (449)

Study on the changes of inflammatory factor profiles in elderly frail patients and their association with frail phenotype

MA Li, ZHANG Jing, LIU Zheng (453)

The value of multi-parameter MRI combined with *miR-142-5p* in predicting lymph node metastasis of cervical cancer

YE Yongsheng, XU Yan, XU Xiaojing, WANG Yuanhang, NI Ming, Sun Junhua (456)

Application of whole exome sequencing in the identification of single-gene variants in CNV-seq negative spontaneous abortion tissues

LIAO Jiaqi, ZHANG Min, ZHANG Jun, YANG Xuexi (460)

Serum expression levels of UMOD, Cys-C, and *miR-21-3p* in patients with acute pancreatitis and their predictive value for concurrent acute kidney injury

ZHANG Sumei, XUE Xiaopei, WANG Juan (464)

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 in axillary lymph node metastasis of breast cancer

LI Hao, GUO Jiayang, LI Xiaoqing, ZHANG Mingwei, DU Xinshuai, LIU Xin (468)

Distribution characteristics of *MTHFR C677T* gene polymorphism in women of childbearing age in Hulunbuir

DONG Zhanzhu, BAO Chunxi, ZHANG Lijiang, ZHENG Haijun, MI Lan, LI Yingzhi, BAO Lina (472)

Application of low-intensity resistance training combined with Baduanjin (Eight Pieces of Brocade) in elderly patients with chronic heart failure and its effects on BNP and IL-6

YU Qiaoyu, ZHAO Lixin, ZHAO Zan, WU Haiyan, FENG Yujing (475)

Correlation between the levels of serum PINK1, Parkin, and inflammatory factors and postoperative chronic pain in patients with uterine fibroids

HE Qun, WEN Xin (478)

Predictive value of serum BMP-2, Runx2, and OPG levels in postoperative osteoporosis in patients with ankle fractures

LUO Mingxing, ZHANG Hongbin, WANG Binggang, RONG Jin (482)

Predictive value of serum RAGE and sCD163 for prognosis after vascular interventional procedures in elderly patients with cerebral infarction

MOU Suhua, CHANG Qi, LI Haiyan (485)

The predictive value of combined detection of serum SDF-1, CD147, and CHI3L1 for restenosis in patients after interventional surgery in patients with intracranial atherosclerotic stenosis

LI Weiyue, HU Pengfei, WANG Tingting (489)

Application value of IGF-1/IGFBP-3 combined with ProGRP detection in the early diagnosis of lung cancer

CHEN Heng, WU Xiangling, GAO Jiamin, WANG Chunju, TANG Ping (492)

Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters combined with serum *miR-26a* in lymph node metastasis of gastric adenocarcinoma

ZHANG Yixin, WANG Jiayan, LI Jingfeng, YU Xiaoyan (496)

The efficacy of Qingfei Huatan Jiedu Decoction combined with Western medicine in treating patients with bronchiectasis and infection (phlegm-heat obstructing the lung syndrome) and its effect on serum OSM and TLR9

ZHOU Liangliang, REN Hongwei, LI Mengyun, ZHOU Hongmei, LI Fang, WANG Wei, BU Zhouzhou, SUN Weiqing (500)

Predictive value of serum GP-2 α , 8-OHdG, and apelin-13 for 28-day survival in patients with severe acute pancreatitis

YU Zuqi, ZHU Wenliang, ZHU Ning (504)

The effect of HPV infection on the reproductive tract microenvironment and <i>miR-155</i> , <i>miR-125b</i> and <i>miR-21</i> in patients with chronic cervicitis <i>GUAN Yeqiu, CHENG Yun, WANG Chuanjie</i>	(507)
Genotypic and epidemiological analysis of <i>Orientia tsutsugamushi</i> infection in Nanhai District, Foshan City, Guangdong Province <i>LUO Lin, SU Yan, LI Pengbin, KE Zhipan, ZHANG Yanli</i>	(511)
Effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on postoperative pain and COX-2, NF- κ B, and NLRP3 levels after laparoscopic cholecystectomy <i>YU Limin, SONG Xing, ZHANG Wei</i>	(515)
Effects of peripheral blood BMP-7, TGF- β 1, bFGF and calcium ion levels on fracture healing process of patients with tibial plateau fractures <i>ZHU Yin, WU Jun, CHEN Yang, SONG Yiqi</i>	(519)
The efficacy of autologous tendon and allogeneic tendons in trapezium bone resection tendon suspension-tamponade arthroplasty and their impact on serum Cor, MDA and SOD levels <i>LIU Jinfeng, DUAN Yuantao, GUO Yuntao, SU Zhonglei, Li Shizhen</i>	(522)
Clinical value of CALLY index combined with PCT and ESR in diagnosing pediatric bronchopneumonia <i>XU Huijun, LI Qinghai, YIN Renyi</i>	(526)
Analysis of LDL subtype distribution characteristics and their relationship with coronary artery lesion severity and atherogenic index of plasma (AIP) in patients with coronary artery disease <i>REN Baoquan, WU Xia, CAO Yanyan, LU Linlin</i>	(529)
Clinical heterogeneity and prognostic analysis of anti-Hu antibody-positive neurological paraneoplastic syndromes <i>SHI Yingying, ZHANG Yanmin, WANG Yifan, ZHANG Haohan, LI Rong, AI Xiaoyang, GAO Xinya, WANG Fengyu</i>	(533)
The value of serum MMP-9 and TSP2 combined with plain CT findings in assessing early hematoma expansion in HICH <i>HE Qiang, LIU Li, JIN Yanhui, FU Peng</i>	(537)
The efficacy of Gegen Yangxin Decoction on patients with Qi deficiency and blood stasis type cervical cardiac syndrome and its Influence on the <i>TLR4/NF-κB/NLRP3</i> pathway <i>ZHAO Wenxia, JIANG Yichang</i>	(541)
Performance evaluation of hepatitis C virus nucleic acid quantification and genotyping detection system <i>DAI Bing, TANG Xiao, LI Jiao, DENG Zhonghua</i>	(544)
Changes in serum malondialdehyde and 25-hydroxyvitamin D levels in patients with preeclampsia and their clinical significance <i>NING Shufen, TANG Mingzhuo, GUO Xiaoming</i>	(548)
Correlation between serum inflammatory factors and LDH levels and periodontal lesion in patients with T2DM and chronic periodontitis <i>LI Panpan, LIU Yiran, YU Tiannan, DONG Shitao</i>	(552)
Clinical characteristics analysis of androgen and glucose-lipid metabolism in PCOS patients of adolescent and reproductive age in a hospital in Guangdong Province <i>LONG Mingjian, MU Xiaoping, ZHENG Xianhua, LAI Kefeng, LUO Youwen, ZHONG Feng, XIONG Yufeng</i>	(556)
Effects of Jiawei Xinglou Chengqi Decoction on Traditional Chinese Medicine syndromes, cerebral blood flow, and the BDNF/TrkB signaling pathway related indicators in patients with acute cerebral ischemic stroke <i>LI Le, LIU Kun, JI Yuan</i>	(560)
Correlation analysis of baseline CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 with acquired resistance to EGFR-TKI in NSCLC patients <i>LIU Li, ZHAO Wenjie, WU Hongyang</i>	(564)
Predictive value of serum FOXO1 and HMGA1 in the progression of chronic kidney disease <i>BAO Yan, LI Jin, YAO Mingrui, HAN Huishu, XING Huilin, LIU Xiangdong</i>	(568)
Application value of low-dose CT combined with serum TFF3 and HSP70 in the differentiation of benign and malignant pulmonary nodules <i>WANG Yong, LI Cheng, SUN Mingde, SHANG Mingyang, LIU Biao</i>	(571)
Diagnostic value of serum <i>miR-137</i> and <i>miR-223</i> expression levels in children with attention deficit hyperactivity disorder <i>XU Shihao, WANG Jiusheng, WANG Yumei, ZHANG Fangfang, LIU Yulu</i>	(575)
Correlation study of serum levels of TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF with limb bone defect healing <i>XU Hong, LI Yong, RONG Jin</i>	(579)
Clinical value of heart rate variability combined with serum pro-BNP and CASP3 in prognostic assessment of heart failure patients <i>LIU Jiangtao, HOU Xuchen, ZHU Jiandong, WANG Yigong, ZHANG Juhua</i>	(583)
The G6PD/6PGD ratio, combined with MCH and MCV, reduces the rate of missed diagnosis of neonatal G6PD deficiency <i>LIN Wei, YANG Jiashuang</i>	(587)

Relationship between serum apolipoprotein A1 , Golgi protein73 expression and clinical stage and prognosis of elderly patients with primary liver cancer <i>QIU Yuejue, CHEN Xiaotong, CHEN Qiudan, SUN Nan</i>	(591)
Relationship between XRCC2 and RAD51 expression levels in cervical cancer tissues and patient pathological characteristics and prognosis <i>GE Yin, CHEN Jiwei, WANG Fei, JIANG Xueling, LI Ruiping</i>	(594)
The value of musculoskeletal ultrasound combined with serum vitamin D and ferritin in assessing sarcopenia in hemodialysis patients with chronic kidney disease <i>ZHAO Zhe, PIAN Linping, XI Guangxiao, WU Jianguyun, LIU Min</i>	(598)
Relationship between CRP, PCT, and ESR levels and infection in children with congenital piriform sinus fistula <i>GUO Lu, CUI Yanhong, ZHANG Ke, YI Huanhuan, LI Jing, ZHANG Fei, WEI Bei, SENG Dongjie</i>	(601)
A study on the improvement of VTE and D-D in pregnancy by exercise combined with low molecular weight heparin under quantitative risk assessment <i>CHEN Jie, HUANG Qiuying, LI Xinzhi</i>	(605)
Effects of Shoutai pills, acupoint application combined with progesterone on uterine blood flow , effusion absorption, and serum β -HCG, P and E2 levels in patients with early pregnancy complicated by intrauterine effusion <i>ZHANG Yongrong, LI Hui, ZHANG Yu, WEI Huan</i>	(608)
Analysis of the status and risk factors of respiratory failure in COPD patients from three hospitals in Gaochun District <i>ZHOU Hongxia, ZHAO Linghua, WANG Nan</i>	(612)
Discovery and confirmation study of the rare allele D19S433 <i>YE Qin, PAN Meng, ZHOU Huiying, JU Xiaobin, LIU Yanting, CHEN Qun, WU Lei, XU Ting</i>	(616)
Observation on the efficacy of fractionated intensity-modulated radiotherapy with different doses in the treatment of brain metastases of NSCLC <i>MA Chiluan, SHI Liang, JIA Dianjun, WEI Dongdong, ZHANG Xiaowei, LIU Chengxin, ZHAO Yue</i>	(619)
Correlation between maternal serum FA and vitamin D levels and neurotransmitter expression , and their predictive value for postpartum depression <i>XU Xiuhua, LI Jing, WANG Ping</i>	(623)
Clinical evaluation value of BALFG and GM trails combined with BG and sTREM-1 levels in invasive pulmonary fungal infections <i>CHEN Xiguang, PAN Xiao, ZHANG Ling, CHEN Daling, ZHANG Hairui, CHEN Yuli</i>	(627)
Analysis of the value of <i>TGF-β1/Smad</i> pathway in the clinical diagnosis of postoperative infections after cardiac and major vascular surgery <i>GENG Xiaoxiang, LI Cong, WANG Yuwei</i>	(631)
Relationship between serum sTLT-1 and NRG-1 levels and the occurrence of cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke <i>WEI Jie, SUN Mingliang, LIU Jin, LIU Shan, ZHONG Xin</i>	(635)
The value of serum <i>miR-9</i> and <i>miR-185</i> levels in the diagnosis and early prognostic assessment of liver cancer patients <i>XU Yiqiu, ZHANG Chengyang, CHI Rui</i>	(639)
Etiological characteristics and risk factors of infection after ureteroscopy in patients with kidney stones <i>LIU Jing, ZHANG Xin, LI Shuang, SHANG Yuhuan</i>	(643)
The value of Lp-PLA2, LDL-C, combined with Hcy in prognostic assessment of patients with acute ischemic stroke complicated by atherosclerotic plaques in the neck <i>ZHENG Yi, ZHAO Zongyou, CHEN Jinjin</i>	(647)
Predictive value of serum GAS6 and ITLN-1 for the occurrence of MACE after PCI for coronary artery disease <i>MI Lan, GAO Xianxi, ZHANG Jing, CAO Yan, FANG Fang, WANG Peng</i>	(651)
The effects of Feining mixture combined with conventional Western medicine treatment on pulmonary function and inflammatory indicators in patients with AECOPD <i>PENG Xue, JIANG Tingting, ZHAO Tao</i>	(655)
Relationship between serum Hcy and 25(OH)D levels and disease outcome in patients with wet age-related macular degeneration and hemorrhage <i>YAN Yitao, HU Junxi, LU Lihong, WANG Xiaoli, LI Gaoliang</i>	(658)
The impact of the timing of enteral nutrition on secondary infections , inflammatory response , and prognosis in patients with sepsis <i>GU Mingjie, ZHU Hengqin, SUN Keyu, WANG Rui, WU Fupeng, SU Qin, ZHU Shengnan</i>	(662)

REVIEWS

Quality assessment and innovative improvement strategies for HDL-C detection kits based on supervised sampling inspection <i>PAN Xiaofang, CHEN Jing, HU Yanxian, PAN Zhiyan, WU Jingbiao</i>	(665)
--	-------

HCV 抗病毒药物耐药突变检测方法的研究进展

张翠 邱茂锋*

[摘要] 丙型肝炎病毒(HCV)感染是一个重大的公共卫生挑战,可导致急性和慢性肝炎,严重者会发生肝硬化或肝癌。直接抗病毒药物(DAAs)的出现使抗HCV治疗有了新的突破,但耐药相关替代突变(RASs)的发生对治疗效果有潜在影响。国内外报道的HCV RASs检测方法以基因型耐药检测为主,主要使用Sanger测序或深度测序(NGS)技术,但目前方法尚未标准化,现综述其研究进展。

[关键词] 丙型肝炎病毒;直接抗病毒药物;耐药相关替代突变;Sanger测序;深度测序

Research progress on detection methods for HCV antiviral drug resistance mutations

ZHANG Cui, QIU Maofeng*

(National Key Laboratory of Intelligent Tracking and Forecasting for Infectious Diseases, National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, China, 102206)

[ABSTRACT] Hepatitis C virus (HCV) infection is a significant public health challenge that can lead to acute or chronic hepatitis, and in severe cases, cirrhosis or liver cancer. The development of direct-acting antiviral agents (DAAs) has made it possible to cure HCV infection, but the presence of HCV resistance-associated substitutions (RASs) may impact treatment effectiveness. Current methods for detecting HCV RASs associated with DAAs primarily focus on genotypic resistance assays, using Sanger sequencing or next-generation sequencing (NGS) techniques. However, these assays have not yet been standardized. This review outlines the progress in research on detection methods for HCV RASs related to DAAs.

[KEY WORDS] Hepatitis C virus; Direct-antiviral agents; Resistance-associated substitutions; Sanger sequencing; Next-generation sequencing

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是一个重大的公共卫生挑战,可导致急性和慢性肝炎,严重者会发生肝硬化或肝癌。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新估计^[1],全球大约有5 000万慢性丙型肝炎病毒感染者,每年约有100万新发感染病例,2022年约有22.4万人死于丙型肝炎,占肝炎相关死亡的17%。

直接抗病毒药物(direct-antiviral agents, DAAs)的出现使抗HCV治疗有了新的突破,可使95%以上的丙型肝炎患者得到治愈,但耐药相关替代突变(resistance-associated substitutions, RASs)的发生对DAAs治疗效果存在潜在影响,值得关注。目前国内外缺乏标准化的HCV RASs检测方法。本文介绍了HCV RASs检测方法的研究进展,主要内容包括Sanger测序和深度测序(next-generation sequencing, NGS)技术的检测流程、优缺点和应用,同时介绍了错配引物扩增(mismatch amplification mutation assay, MAMA)、突变特异性引物扩增(allele-specific PCR, AS-PCR)、反向斑点杂交

(reverse dot blot hybridization, RDB)和实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)技术。

1 HCV 耐药检测方法概述

HCV基因组全长约9 600 bp,两侧为5'和3'非编码区,中间为开放读码框(open reading frame, ORF),共编码十余种结构和非结构蛋白(nonstructural protein, NS),依次为5'-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'。目前DAAs根据作用靶位不同分为三大类:NS3/4A蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂、NS5B聚合酶抑制剂。其中NS5B聚合酶抑制剂又分为核苷酸抑制剂(nucleotide inhibitors, NI)和非核苷酸抑制剂(non-nucleotide inhibitors, NNI)。在HCV基因组中,NS3/4A基因区的核苷酸位置为3 420~5 474,长2 055 bp,编码685个氨基酸^[2],与HCV聚合酶有关。NS5A基因区的核苷酸位置为6 258~7 601,长1 344 bp,编码448个氨基酸,与病毒的复制和组装有关;NS5B基因区的核苷酸位置为7 602~9 371,

基金项目:中国疾病预防控制中心丙肝防治科研项目(20240617);中国疾病预防控制中心HIV/HCV分子溯源科研项目(20241008)

作者单位:中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心传染病溯源预警与智能决策国家重点实验室,北京 102206

*通信作者:邱茂锋, E-mail: qiumf@chinaaids.cn

长 1 770 bp, 编码 590 个氨基酸, 与 HCV RNA 复制有关。

HCV 耐药检测分为表型耐药和基因型耐药检测。表型耐药检测是利用体外复制系统, 证实 HCV 序列上某个位点的变异导致 HCV 对于某种药物的敏感性下降, 一般采用 IC50/EC50 的改变评估耐药程度, 但因检测操作复杂且耗时耗力, 仅用于药物研发等相关研究。基因型耐药是利用分子生物学方法发现 HCV 序列上存在表型耐药分析证实的可导致药物敏感性下降的变异。理想的 HCV 耐药检测方法需具备以下优势: 灵敏度和准确度高、重复性好、易操作、高通量而且能够检测出混合的新突变株。目前应用最广的检测方法是 Sanger 测序和 NGS, 这两种方法是对已知和未知的耐药位点进行检测, 还有对已知突变进行检测的方法, 如 MAMA、AS-PCR、RDB、qRT-PCR 等。

2 Sanger 测序

2.1 检测流程

采集受检者样本并提取 RNA, 经逆转录后针对靶基因

片段设计引物进行巢式 PCR 扩增和测序, 对获得的核酸序列拼接完成后上传至 HCV 耐药检测网站 (<https://hcv.geno2pheno.org/>), 可快速识别出 HCV 亚型以及生成关于三个蛋白酶抑制剂的耐药报告^[3]。还可以将获得的序列与参考株对齐并翻译成氨基酸序列, 获得的变异位点与 PubMed 数据库既往文献已报道的 HCV 耐药突变位点进行比较, 从而获得目的序列的 RASs 位点作为补充。

表 1 以 Hong 等^[4]的报道为例, 列出了 HCV 1b 亚型 NS3/4A、NS5A 和 NS5B 区的引物信息。

2.2 优缺点

Sanger 测序是目前检测 HCV RASs 应用最广的一种方法。Sanger 测序具有高度的准确性和简单、快捷等特点, 测序片段约 800 bp、可发现新的变异位点以及突变的确切类型, 同时测序价格较低, 设备运行时间短, 适用于低通量的快速研究项目。但与 NGS 相比, Sanger 测序通量小, 费时费力, 且灵敏度不高, 且易出现混合感染中的漏检。

表 1 HCV 1b 亚型 NS3/4A、NS5A 和 NS5B 区引物信息

基因亚型	区域	序号	引物名称	引物序列(5'-3')	位置(nt)	目的片段长度(bp)
1b	NS3/4A	1	outF	CATCATCTGGGACTGCCCG	3 326	1 002
			outR	ATGCCAGGATGGTAGTCG	4 327	
			inF	GGGAAGGGAGATACTTCTGG	3 358	
			inR	AGTCGAGTCAGTTGAGTGCC	4 313	
		2	outF	GTAAGGACCATTACCACGGGC	4 185	887
			outR	TTGGTTTGGGACAGGAAGTGG	5 071	
			inF	ACGTACTCCACCTATGGTAAGTTCC	4 215	
			inR	AGGAAGTGGGCATCTATGTGGG	5 059	
		3	outF	GGGCATGTTTCGATTCTTCGG	4 868	1 011
			outR	TTCCAAGGCCTATGCTGC	5 878	
			inF	ACTACAGTCAGGTTGCGGGC	4 944	
			inR	CACTGGGAGGAGCGAGTTGAG	5 814	
	4	outF	TGTGGAACCTCATCAGCGGG	5 635	1 046	
		outR	CGGGCATTTCAGTTGTCGG	6 680		
		inF	AGCAGGCTTATCCACTCTGC	5 666		
		inR	TCACGTAGTGAAGTCCCCC	6 648		
	NS5A	5	outF	CATCAACGCGTACACCACG	6 524	871
			outR	AGTCTTAGTAGCCAGCTCCG	7 394	
			inF	CCGGCGCCAAACTATTCC	6 561	
			inR	CAAGGCAGAAGACACGGTGG	7 373	
		6	outF	TTTGGACTCTTTCGACCCGC	7 097	1 119
			outR	TTGACCAGGAAGTCAACCCG	8 215	
			inF	GAAGAGGATGAGAGGGAAGTATCC	7 125	
			inR	CCCAGGAGAGATCTGGAATCCG	8 192	
7		outF	TTTGGACTCTTTCGACCCGC	7 097	1 119	
		outR	TTGACCAGGAAGTCAACCCG	8 215		
		inF	GAAGAGGATGAGAGGGAAGTATCC	7 125		
		inR	CCCAGGAGAGATCTGGAATCCG	8 192		
NS5B	8	outF	GAAGTTTTCTGCGTCCAACCG	8 025	998	
		outR	TGGAGTGAGAATGCGTAAGG	9 022		
		inF	AAGCCAGCTCGCTTATCG	8 061		
		inR	TGGAGTCGTTGAATGATCTGAGG	8 998		
	9	outF	CAGACAGGCCATAAAGTCGC	8 345	1 045	
		outR	TGATTAGCTCCCCGTTACCC	9 389		
		inF	CAGAACTGCGGTTATCGCC	8 412		
		inR	CGGAAAGTAGGAGTAGGCACC	9 339		

2.3 应用

2.3.1 确定天然 RASs 流行的水平

通过 Sanger 测序技术对 HCV 的 NS3、NS5A 和 NS5B 基因片段进行 RASs 检测,可以确定天然耐药突变流行的水平。Ramezani 等^[5]利用 Sanger 测序检测 209 名伊朗人群中 HCV 和 HCV/HIV 患者中自然发生的 NS5A 和 NS5B RASs,在 HCV 感染者中发现 L28M、M28V、Q30H、Y93H/N,在 HCV/HIV 感染者中发现 Y93H/N、L28M、P58T、M28V/T 和 Q30R。卢恩昌等^[6]使用 Sanger 测序对湖北地区 273 例丙肝患者样本检测 RASs,得知 HCV NS5B 区以 L159F 突变率较高(42/234),同时各个位点的 RASs 发生在 2a 亚型的比例较高(134/234)。纪林秀等^[7]对四川省 160 例丙肝患者样本 RNA 进行 Sanger 测序,对 HCV NS5A RASs 的分布特点进行了分析总结。

2.3.2 指导 DAAs 治疗方案的制定和失败后再治疗

陈敏等^[8]和曾志君等^[9]分别对云南省静脉吸毒者 HIV/HCV 共感染的 HCV NS3 和 NS5A 天然 RASs 进行分析,得出云南省注射吸毒者中流行的 HCV 亚型的 NS3 和 NS5A 基因中普遍存在天然 RASs,采用相应抑制剂开展治疗时应充分考虑本地主要流行的天然 RASs。Marascio 等^[10]使用 Sanger 测序获得 HCV NS5B RASs,检测到沙布韦的天然 RASs(C316N),这可以对治疗失败病人的用药指导起重要作用。Maio 等^[11]利用 Sanger 测序检测了 200 个 DAAs 治疗失败病人样本 NS3、NS5A 和 NS5B 序列的 RASs,得知与 NS5B 不同,NS3 和 NS5A 的 RASs 流行率都相当高,S282T 和 L159F 经常出现在 DAAs 失败病人中,建议在 DAAs 治疗失败时对三个基因片段均进行 RASs 检测以获得最佳的二线治疗方案。Maio 等^[12]又对 539 名(包括 135 名 DAAs 治疗失败患者)基因 3 型感染者样本序列的 NS3、NS5A 和 NS5B 进行 Sanger 测序,结果显示在本队列的 DAAs 治疗失败者中 80.7%(109/135)都携带 NS5A RASs,最常见的是 Y93H(68.5%),因此作者提出在应用新的治疗方案前,需要进一步研究确认天然 NS5A RASs 与治疗失败的关系。Dietz 等^[13]从欧洲耐药数据库中收集了 678 名 HCV 基因型 1 或 3 感染者和 DAAs 治疗失败患者的样本,分别对 NS3、NS5A 和 NS5B 进行 Sanger 测序,最终发现随着时间的推移,低到中等水平的 RASs 持续存在,而高水平 RASs 消失,推测这种 RASs 持续模式可能影响第一代 DAAs 的再治疗和全球 HCV 消除目标。

3 深度测序(next-generation sequencing, NGS)

3.1 检测流程

样本前期的准备和扩增过程同 Sanger 测序前期过程一致,后续测序过程包括:(1)构建文库:①末端修饰:经纯化后的目的片段末端进行补齐,并在 3' 段各加上一个 A 碱基;②添加接头:使用连接酶将添加到 DNA 片段两端,形成“Y”形接头;③PCR 扩增:添加了接头的 DNA 片段可通过与接头互补的引物来扩增以富集文库(若 PCR 产物量足够则可用

PCR-free 方法,避免引入更多变异)。(2)生成 DNA 簇:用不同的方法产生几百万个空间固定的 PCR 克隆阵列;每个克隆由单个文库片段的多个拷贝组成,然后进行引物杂交和酶延伸反应形成 DNA 簇。(3)测序:每添加一种 dNTP 就释放出不同的荧光,根据捕捉的荧光信号、经过特定的软件处理,就可以获得待测 DNA 的序列信息。(4)数据分析:经计算机荧光成像分析获得完整的 DNA 序列信息,数据经进一步过滤和剔除。

目前二代测序平台主要有 Illumina、MGI(华大智造)以及 Life Technologies 的 Ion Torrent(现属于 Thermo Fisher 公司)等。

3.2 优缺点

NGS 检测临床 HCV RASs,具有针对性强、通量高、准确性高等优点,应用前景广泛。相比 Sanger 测序技术,NGS 通量提高了成千上万倍,可以检测到含量更低的突变,测序结果更为可靠,可以检测多个样本的突变状态,宏观上把握耐药突变的组成和变异情况,因此更能客观、准确地发现和发现 HCV 耐药突变。但高通量测序检测成本昂贵也存在读长较短的缺点,Illumina 平台最长为 250~300 bp;由于建库中利用了 PCR 富集序列,因此混合感染中占比少的病毒序列可能无法被大量扩增,造成信息的丢失;数据处理较复杂同时成本增加。

3.3 应用进展

3.3.1 提高耐药检测的灵敏度

Kinugasa 等^[14]首次同时使用包括一代测序和二代测序等在内的三种方法对 NS3 和 NS5A RASs 的检出频率进行比较,并最终得出低频率的 RASs 不会影响药物治疗效果。Caputo 等^[15]分别使用 Sanger 测序和 NGS 对 HCV NS3、NS5A 和 NS5B 检测 RASs,发现 NGS 可以检测低水平的病毒变体,生成的高精确度的数据可以降低单条序列的错误率。

3.3.2 确定天然 RASs 流行的水平

Wei 等^[16]描述并比较了来自亚洲、北美和欧洲的 HCV 基因 1b、2、3 和 6(亚)型感染患者的 NS5A 和 NS5B RASs 流行率,从全球角度分析了亚洲和西方国家之间 2 和 3 型以及 NS5A RASs 的流行率差异。Pham 等^[17]使用 NGS 对中东/非洲 HCV 4 型的 NS3、NS5A 和 NS5B RASs 进行检测,得知 NS5B S282T 具有较高的稳定性和适应性。Howe 等^[18]收集了来自 22 个国家的 3 355 名患者的 HCV 序列相关数据,通过群体测序或 NGS 获得病毒学治疗失败患者的 HCV NS3、NS5A 和 NS5B 的 RASs 位点,评估了 RASs 的流行率和分布,得知 DAAs 治疗失败后 HCV 的耐药性很常见,新的 RASs 仍不断出现且无规律。邓浩辉等^[19-20]利用 Illumia 二代测序平台分别于 2020 年和 2022 年对广州市慢性丙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者 HCV NS5A 和 NS5B 抑制剂以及抗病毒治疗前 HIV/HCV 合并感染者和 HCV 单纯感染者 HCV NS3/4A、NS5A 进行天然 RASs 分析,得出两者 RASs 无统计学差异。

3.3.3 指导治疗方案的制定和失败后再治疗

国内2019年杨婉汝^[21]初步建立基于NGS的HCV RASs检测方法对NS3、NS5A和NS5B分析,获得的RASs位点可进一步指导治疗方案的制定。Chen等^[22]设计了一种基于深度测序的HCV RASs检测方案,并将其应用于39家西班牙医院收集的220份DAAs治疗失败患者的样本,显示DAAs治疗失败的HCV患者表现出NS3、NS5A和NS5B RASs的高度多样性。Elhence等^[23]使用NGS检测并获得40名DAAs治疗失败病人中36名再治疗患者的真实结果,最终得出结论无论基因型或RASs的存在如何,使用泛基因型DAAs对既往DAAs失败的患者进行再治疗与高SVR12发生率相关。Kim等^[24]的研究从24位病人中提取了29份血清样本并使用NGS检测RASs,最终得知NS3和NS5A RASs在基线普遍易见,在1b型DAAs治疗失败病人中NS5A RASs有上升趋势,建议DAAs治疗失败后再积极治疗。

4 错配引物扩增(mismatch amplification mutation assay, MAMA)

MAMA是一种基于PCR技术的基因分型方法,它利用Taq DNA聚合酶无法修复引物3'末端的单个碱基错配,从而使得扩增受阻。这种方法通过设计特异性引物,可以区分突变型与野生型基因。Curry等^[25]利用TaqMan MAMA技术通过设计特异的引物来优先扩增突变等位基因,从而检测已知的单核苷酸突变,这些突变具有对特定抗病毒治疗的抗性。Fonseca-Coronado等^[26]利用MAMA技术,通过设计特异性引物来检测对波普瑞韦和特拉匹韦有抗性的HCV突变。

5 突变特异性引物扩增(allele-specific PCR, AS-PCR)

AS-PCR是一种等位基因特异性PCR方法,它通过设计含有突变位点的引物来特异性扩增目标序列。Bae等^[27]利用AS-PCR技术,针对HCV基因型1a和1b中的NS5B Y448H进行了检测,发现在未经治疗的患者中存在低水平的Y448H,并且这种突变在特格布韦治疗下迅速增加,提示了联合疗法的必要性以避免病毒反弹。

6 荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)

qRT-PCR是一种实时监测PCR扩增反应的方法,它通过荧光信号的累积与PCR产物形成完全同步,实现对模板的定量分析。Vicenti等^[28]评估了一种商业化的实时PCR试剂盒(Q80K Polymorphism Kit)检测HCV基因型1a感染患者血浆中的Q80K多态性,发现该试剂盒具有97.1%的敏感性和100%的特异性,能够为临床提供快速准确的耐药突变筛查,尽管在扩增成功率和稳健性方面需要进一步改进。

7 总结与展望

在全球范围内,通过比较不同地区HCV基因型和

RASs的流行率,能够揭示不同地区HCV的遗传多样性和耐药性特征。

耐药检测结果直接影响临床DAAs的选择和治疗方案的制定。例如,通过分析HCV NS3和NS5A基因中的天然RASs,可以预测特定基因型对NS3/4A蛋白酶抑制剂和NS5A抑制剂的敏感性。

耐药检测使临床医生能够根据患者的HCV基因型和RASs特征,为每位患者定制个性化的治疗方案,从而提高治疗效果并减少不必要的药物暴露和副作用。

通过及时识别和监测RASs可以预测治疗失败的风险,并调整治疗方案,从而提高丙肝病毒治疗的成功率。

综上所述,Sanger测序和NGS技术作为HCV耐药检测的主要方法,能提供精确的基因型和RASs信息,未来的研究应继续探索这些技术的潜力、建立标准化的检测方法并开发新的检测平台,以进一步优化HCV的治疗策略。

参考文献

- [1] WHO. Global hepatitis report [EB/OL]. (2024 - 04 - 09) [2024 - 06 - 01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.
- [2] 张立营, 高博. 丙肝病毒基因组结构及相关功能 [J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(1): 44-46.
- [3] Kalaghatgi P, Sikorski AM, Knops E, et al. Geno2pheno [HCV] - A Web-based Interpretation System to Support Hepatitis C Treatment Decisions in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155869.
- [4] Hong CM, Lin YY, Liu CJ, et al. Drug Resistance Profile and Clinical Features for Hepatitis C Patients Experiencing DAA Failure in Taiwan [J]. Viruses, 2021, 13(11): 2294.
- [5] Ramezani A, Baesi K, Banifazl M, et al. Naturally occurring NS5A and NS5B resistant associated substitutions in HCV and HCV/HIV patients in iranian population [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(5): 594-602.
- [6] 卢恩昌, 童永清, 李艳, 等. 湖北地区丙型肝炎患者HCV基因分型及HCV NS5B耐药突变位点分析 [J]. 微循环学杂志, 2015, 25(1): 42-45.
- [7] 纪林秀, 吴亚, 王蜀强, 等. 四川省丙型肝炎患者HCV基因分型及基线HCV NS5A耐药突变位点分析 [J]. 肝脏, 2019, 24(8): 917-918.
- [8] 陈敏, 陈会超, 戴洁, 等. 静脉注射吸毒者HIV-1/HCV共感染的HCV NS3蛋白酶抑制剂天然耐药相关变异分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(6): 548-552.
- [9] 曾志君, 戴洁, 陈会超, 等. 静脉注射吸毒者HIV-1/HCV共感染的HCVNS5A抑制剂天然耐药相关变异分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(9): 911-916.
- [10] MaRASscio N, Pavia G, Strazzulla A, et al. Detection of Natural Resistance-Associated substitutions by Ion Semiconductor Technology in HCV1b Positive, Direct-Acting Antiviral Agents-Naïve Patients [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9): 1416.
- [11] Di Maio VC, Cento V, Lenci I, et al. Multiclass HCV resistance to direct-acting antiviral failure in real-life patients advocates for tailored second-line therapies [J]. Liver Int, 2017, 37(4): 514-528.

(下转第452页)

EV71感染手足口病患儿CD4⁺T细胞和B细胞变化特征

张倩¹ 周敬静¹ 徐华¹ 樊茂¹ 李莉^{2*}

[摘要] 目的 分析不同年龄段肠道病毒71型(EV71)感染手足口病患儿外周血CD4⁺T细胞、B细胞的表达变化,探讨患儿病情严重程度与机体细胞免疫、体液免疫以及大便排毒量的关系。**方法** 收集2020年5月至2021年5月昆明市儿童医院感染科确诊的EV71感染手足口病患儿153例。将患儿分为9月~1岁、2~3岁及4~5岁年龄段,各年龄段据病情分为轻症、重症及危重症组。采用流式细胞术检测其外周血中CD4⁺T细胞、B细胞,采用实时荧光定量PCR技术检测患儿大便样本病毒载量。**结果** 不同严重程度手足口病患儿外周血CD4⁺T细胞均有不同程度的减低,B细胞有不同程度的增高。其中,9月~1岁年龄段患儿,B细胞轻症组与重症组间比较差异有统计学意义($F=42.88, P<0.05$);2~3岁年龄段患儿不同感染程度间CD4⁺T细胞、B细胞、大便排毒量比较差异无统计学意义($P>0.05$);4~5岁年龄段患儿,CD4⁺T细胞轻症组、重症组间与危重症组间比较差异有统计学意义($F=16.22, P<0.05$)。B细胞轻症组与重症组间比较差异有统计学意义($F=14.0, P<0.05$)。**结论** CD4⁺T细胞、B细胞的数量变化以及大便排毒量与EV71感染手足口病患儿病情严重程度分别存在一定关系。推测EV71感染手足口病患儿,机体细胞免疫与体液免疫很可能在不同年龄段分别发挥着不同的抗病毒作用。

[关键词] 手足口病;肠道病毒71型;CD4⁺T细胞;B细胞;大便排毒量

Characteristics of CD4⁺ T cells and B cells in children with hand-foot-mouth disease infected with EV71

ZHANG Qian¹, ZHOU Jingjing¹, XU Hua¹, FAN Mao¹, LI Li^{2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Pediatric Research Institute, Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan, China, 650228)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression levels of CD4⁺ T cells and B cells in the peripheral blood of children infected with enterovirus 71 (EV71) hand-foot-mouth disease across different age groups, and to investigate the relationship between disease severity and cellular immunity, humoral immunity, and stool viral clearance. **Methods** A total of 153 children diagnosed with EV71-infected hand-foot-mouth disease (HFMD) were recruited from Kunming Children's Hospital between May 2020 and May 2021. The participants were categorized into three age groups: 9 months to 1 year, 2 to 3 years, and 4 to 5 years. Within each age group, the children were further divided into mild, severe, and critical disease subgroups based on their clinical conditions. Flow cytometry was employed to measure the levels of CD4⁺ T cells and B cells in peripheral blood, while real-time fluorescence quantitative PCR was used to quantify the viral load in stool samples. **Results** The levels of CD4⁺ T cells in the peripheral blood of children with varying degrees of disease severity were found to be decreased, while B cell levels were increased. Notably, there was a statistically significant difference between the mild B cell disease group and the severe B cell disease group ($F=42.88, P<0.05$). No significant differences were observed in CD4⁺ T cells, B cells, or stool viral clearance among children aged 2 to 3 years with differing infection severities ($P>0.05$). In contrast, significant differences in CD4⁺ T cell levels were noted between the mild, severe, and critical groups among children aged 4 to 5 years ($F=16.22, P<0.05$). Additionally, a significant difference was observed between the mild B cell disease group and the severe B cell disease group ($F=14.0, P<0.05$). **Conclusion** The counts of CD4⁺ T cells and B cells, as well as the extent of stool viral clearance, are linked to the severity of HFMD in children infected with EV71. It is hypothesized that cellular immunity and humoral immunity could have varying antiviral effects in different age groups of children with HFMD caused by EV71.

[KEY WORDS] Hand, foot and mouth disease (HFMD); Enterovirus 71; CD4⁺ T cells; B cells; Fecal excretion

基金项目:云南省科技计划青年项目(2012FD100);云南省卫生科技计划项目(2014NS052)

作者单位:1.昆明市儿童医院检验科,云南,昆明 650228

2.昆明市儿童医院儿研所,云南,昆明 650228

*通信作者:李莉, E-mail: LiLy20020302@hotmail.com

手足口病(Hand, foot and mouth disease, HFMD)是一种好发于婴幼儿的常见传染病,常见于5岁以下儿童^[1]。在亚太地区尤其是中国高发,大多数患儿,症状轻微或隐性感染,少数患儿会引起严重的并发症导致死亡^[2]。目前,有20多种肠道病毒均可引起手足口病,其中最多见的为柯萨奇病毒A组16型(Coxsackievirus A16, CA-16)和肠道病毒71型(Enterovirus tyPe 71, EV-71)^[3]。自1997年以来,引发亚太地区手足口病疫情以EV71感染最为普遍,也是引发手足口病严重并发症和死亡的主要病原体^[4]。

目前,EV71的具体致病机制尚未完全阐明,相关文献报道,患儿免疫功能的紊乱在该疾病的发生和发展过程中扮演着重要角色,并且对疾病转归有一定的预示意义^[5-8]。本研究通过对EV71感染后不同年龄、不同病情的手足口病患儿外周血淋巴细胞亚群中CD4+T细胞、B细胞的表达情况以及患儿大便病毒载量的分析,推测其是否与EV71感染程度存在关系。

1 对象与方法

1.1 标本采集

对2020年5月至2021年5月间在昆明市儿童医院感染科就诊的发热患儿,依据国家卫健委《手足口病诊疗指南》(2018版)^[9]中的病例纳入标准,选取确诊EV71感染手足口病患儿153例。根据目前国际儿童淋巴细胞亚群分类标准^[10],将患儿分为9月~1岁、2~3岁及4~5岁三个年龄段。依据病情分为轻症组、重症组及危重症组。并在患儿发热2~3天或出现疱疹1~2天,分别采集其空腹血及大便。病例采集均具有患儿监护人知情同意书,本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂

分析仪器为美国BD公司FACSCantoTM流式细胞分析仪,美国ABI公司ABI7500荧光定量PCR仪。试剂为BD公司淋巴细胞亚群检测试剂(流式细胞仪法-6色)(批号:73947规格:50人份/盒),广州达安基因股份有限公司肠道病毒EV71核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)(批号:

202005001规格:48人份/盒)。

1.3 流式细胞仪检测

采集静脉血2 mL,注入EDTA-K2抗凝管中,严格遵照说明书操作,分别向已编号的试管中加入20 μL六色单克隆抗体和同型对照,分别向试管中加入混匀的50 μL抗凝血。混匀、避光、室温孵育15~20 min,加入稀释好的溶血素450 μL混匀避光室温溶血8~10 min上机检测。使用BD FACSCantoTM软件进行参数设置、质控监测以及数据分析。

1.4 实时定量PCR检测

采集1 g粪便样本加入5 mL生理盐水混匀后,取100 μL混匀样本提取RNA(试剂为广州达安基因股份有限公司试剂盒)。严格遵照说明书操作检测大便EV71病毒载量。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据分析。计数资料以n(%)表示;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析及SNK-q进行组间分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年龄组患儿轻症、重症及危重症组CD4⁺T细胞表达、B细胞表达、EV71病毒载量比较

9月~1岁、2~3岁年龄段轻症、重症及危重症之间CD4⁺T细胞的比较,差异无统计学意义(P均>0.05)。4~5岁年龄段轻症、重症及危重症患儿之间CD4⁺T细胞的比较,轻症和重症组比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。2~3岁年龄段中轻症、重症及危重症之间B细胞的比较,差异无统计学意义(P均>0.05)。9月~1岁、4~5岁年龄段轻症、重症及危重症之间B细胞的比较中,轻症和重症之间比较,差异有统计学意义(P均<0.05)。见表2。9月~1岁、2~3岁年龄段轻症、重症及危重症之间大便病毒载量变化比较差异无统计学意义(P均>0.05)。4~5岁年龄段轻症、重症及危重症患儿之间大便病毒载量变化的比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表1 不同程度手足口病患儿CD4⁺T细胞表达水平比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	9月~1岁		2~3岁		4~5岁	
	阳性数构成比(%)	表达水平	阳性数构成比(%)	表达水平	阳性数构成比(%)	表达水平
轻症组	3(13.64)	31.63±11.27	3(5.77)	32.87±2.63	8(10.13)	31.50±9.58
重症组	14(63.64)	20.60±7.43	30(57.69)	23.67±9.00	34(43.04)	22.80±6.69
危重症组	5(22.72)	23.89±9.34	19(36.54)	22.52±6.29	37(46.83)	23.76±7.46
F值		21.56		20.22		16.22
P值		0.08		0.12		0.01

表2 不同程度手足口病患儿B细胞表达水平比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	9月~1岁		2~3岁		4~5岁	
	阳性数构成比(%)	表达水平	阳性数构成比(%)	表达水平	阳性数构成比(%)	表达水平
轻症组	3(13.64)	22.72±2.39	3(5.77)	34.91±7.20	8(10.13)	24.60±8.29
重症组	14(63.64)	39.01±8.07	30(57.69)	36.14±10.69	34(43.04)	33.75±8.18
危重症组	5(22.72)	31.93±7.08	19(36.54)	36.64±8.69	37(46.83)	30.90±10.23
F值		42.88		0.67		14.00
P值		0.01		0.96		0.04

表3 不同程度手足口病患儿EV71病毒载量表达水平比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

组别	9月~1岁		2~3岁		4~5岁	
	阳性数构成比(%)	表达水平	阳性数构成比(%)	表达水平	阳性数构成比(%)	表达水平
轻症组	3(13.64)	$8.19\times 10^4\pm 1.10$	3(5.77)	$2.89\times 10^4\pm 3.15$	8(10.13)	$3.97\times 10^5\pm 9.60$
重症组	14(63.64)	$1.13\times 10^5\pm 1.74$	30(57.69)	$2.37\times 10^5\pm 5.02$	34(43.04)	$1.28\times 10^5\pm 3.80$
危重组	5(22.72)	$3.76\times 10^4\pm 5.59$	19(36.54)	$2.14\times 10^5\pm 7.08$	37(46.83)	$2.01\times 10^4\pm 2.62$
F值		8.56		0.11		1.31
P值		0.63		0.84		0.04

2.2 各年龄组患儿不同病情间CD4⁺T细胞、B细胞、EV71病毒载量比较

在9月~1岁年龄段中,CD4⁺T细胞、大便病毒载量在轻症组、重症组及危重组中比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图1A、1C。B细胞在轻症组与重症组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见图1B。在2~3岁年龄段中,CD4⁺T细胞、B细胞及大便病毒载量在轻症组、重症组及危重组中比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图2A、B、C。在4~5岁年龄段中,CD4⁺T细胞在轻症组与重症组以及轻症组与危重组中比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见图3A。B细胞、大便病毒载量在轻症组与重症组中比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图3B、C。

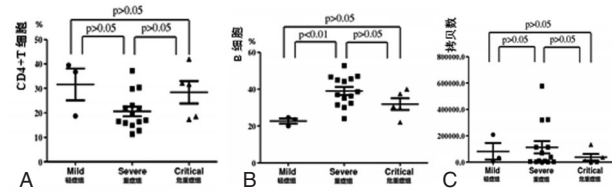


图1 9月~1岁年龄段CD4⁺T细胞、B细胞、EV71病毒载量比较

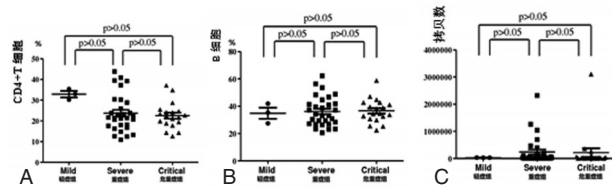


图2 2~3岁年龄段CD4⁺T细胞、B细胞、EV71病毒载量比较

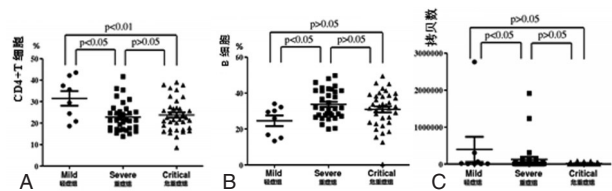


图3 4~5岁年龄段CD4⁺T细胞、B细胞、EV71病毒载量比较

3 讨论

本研究通过对不同年龄段、不同病情间EV71感染HFMD患儿外周血中CD4⁺T细胞、B细胞数量及大便病毒载量分析,结果显示,9月~1岁及4~5岁年龄段HFMD患儿病情发展到重症时,其体内B淋巴细胞数量增加,而发展到危重症时,上升反而不明显。由此推测,该两个年龄段患儿

感染EV71病毒后,机体在对抗病毒方面体液免疫发挥着重要作用。

4~5岁年龄段患儿,外周血中CD4⁺T细胞数量减低且与患儿病情发展具有相关性。尤其随着病情进一步恶化,CD4⁺T细胞数量减低更为明显。由此推测,HFMD患儿CD4⁺T细胞在对抗EV71病毒感染时发挥着重要的细胞免疫作用。有相关文献报道,手足口病患儿病情与外周血T细胞亚群有关,并且随着病情的加重呈下降趋势^[11]。

CD4⁺T细胞为T辅助细胞,主要分为Th1和Th2辅助T细胞。Th1主要分泌IL-2、INF- γ 、INF- β 等细胞因子,本身具有明显的细胞毒作用;而Th2主要分泌IL-4、IL-6或IL-10等细胞因子,主要作用是调节B淋巴细胞分化产生抗体,辅助体液免疫。当机体感染EV71病毒后,CD4⁺T细胞辅助、调节B淋巴细胞增殖、分化,产生中和性抗体以发挥体液免疫抗病毒作用。而随着病情进展,病毒侵入淋巴组织等靶组织后,损伤免疫系统,一方面造成辅助T细胞数量减少,另一方面可使抗原递呈细胞功能降低,损伤其抗原处理和递呈能力,CD4⁺T细胞受到抑制,而对B淋巴细胞的增殖、分化能力减弱,从而造成随着病情的进展CD4⁺T细胞明显减低、而B淋巴细胞增加反而而不明显的现象,提示可能进展为重症HFMD的倾向^[12]。

本研究结果显示,4~5岁年龄段HFMD患儿病情发展为重症时,大便病毒载量反而下降。由此推测,随着病情进展,病毒复制以及直接破坏靶细胞的作用减弱,对机体组织产生的损害主要是机体产生的各种细胞炎性因子作用的结果。EV71是外源性嗜神经病毒,可通过逆向神经转运进入中枢神经系统,随着病情进展,病毒入侵中枢神经系统,不断完成子代病毒复制,同时逃避免疫系统的监视或者干扰,病毒可直接损伤靶细胞,出现中枢神经系统等并发症^[11-15]。而此时,病毒在外周组织复制减弱,出现危重患儿大便病毒载量反而下降的结果。

综上所述,不同年龄段、不同病情HFMD患儿,在感染EV71病毒后,存在细胞、体液免疫功能紊乱。早期监测患儿的淋巴细胞亚群动态变化以及体内炎性细胞因子释放,并依据年龄段分布不同的特点,对重症患儿的早期诊断及治疗,降低重症患儿死亡率有非常重要临床价值。

参考文献

[1] Kinobe R, Wiyatno A, Artika IM, et al. Insight into the Enterovirus A71: A review[J]. Rev Med Virol, 2022, 32(6): e2361.

- [2] 董源敏, 陆楠, 张彩. EV71 病毒固有免疫逃逸机制的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(6): 493-500.
- [3] Ang P Y, Chong C W H, Alonso S. Viral determinants that drive Enterovirus - A71 fitness and virulence [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 713-724.
- [4] 张静, 李秀惠, 李丽, 等. 手足口病病原学和流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 771-783.
- [5] Nayak G, Bhuyan S K, Bhuyan R, et al. Global emergence of Enterovirus 71: a systematic review[J]. *Beni Suef Univ J Basic APPI Sci*, 2022, 11(1): 78.
- [6] 赵峥, 洪洁, 苏晴, 等. 基于真实世界数据研究肠道病毒 A71 型疫苗对手足口病发病影响的研究进展. 中华流行病学杂志, 2023, 44(2): 310-316.
- [7] 符甜甜, 王美芬. 肠道病毒 71 型致病机制及影响因素研究[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(4): 365-368.
- [8] 刘晓梅, 崔振泽, 景淑军, 等. 手足口病患儿淋巴细胞亚群和免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1203-1207.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 161-166.
- [10] 詹文丽, 杨笑涵, 郭浩, 等. 826 例 0 岁至学龄前健康儿童外周血淋巴细胞亚群分布的调查分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(2): 180-183.
- [11] Sun JF, Li HL, Sun BX. Correlation analysis on serum inflammatory cytokine level and neurogenic Pulmonary edema for children with severe hand-foot-mouth disease [J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 21.
- [12] Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, et al. Status of Cellular Rather Than Humoral Immunity is Correlated with Clinical Outcome of Enterovirus 71 [J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(4): 466-471.
- [13] Lai J, Li Z, Pan L, et al. Research Progress on Pathogenic and therapeutic mechanisms of Enterovirus A71 [J]. *Arch Virol*, 2023, 168(10): 260.
- [14] 宫金伶, 肖思颖, 等. 2020-2022 年青岛地区手足口病病原谱及柯萨奇病毒 A6 型青岛株 VP1 区基因特征分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2024, 44(8): 713-717.
- [15] Peterson CJ, Hurst BL. Human IVIG treatment in a neurological disease model for Enterovirus A71 infection in 28-day-old AG129 mice [J]. *Virology*, 2023, 580: 62-72.

(上接第 448 页)

- [12] Di Maio VC, Barbaliscia S, Teti E, et al. Resistance analysis and treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 3 - infected patients within the Italian network VIRONET - C [J]. *Liver Int*, 2021, 41(8): 1802-1814.
- [13] Dietz J, Müllhaupt B, Buggisch P, et al. Long-term persistence of HCV resistance - associated substitutions after DAA treatment failure [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(1): 57-66.
- [14] Kinugasa H, Ikeda F, Takaguchi K, et al. Low frequency of drug-resistant virus did not affect the therapeutic efficacy in dactasvir plus asunaprevir therapy in patients with chronic HCV genotype-1 infection [J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(1): 37-44.
- [15] Caputo V, Diotti RA, Boeri E, et al. Detection of low-level HCV variants in DAAs treated patients: comparison amongst three different NGS data analysis protocols [J]. *Virology*, 2020, 17(1): 103.
- [16] Wei L, Omata M, Lim YS, et al. HCV phylogenetic signature and prevalence of pretreatment NS5A and NS5B NI - Resistance associated substitutions in HCV - Infected patients in Mainland China [J]. *Antiviral Res*, 2018, 158: 178-184.
- [17] Pham LV, Pedersen MS, Fahnøe U, et al. HCV genome-wide analysis for development of efficient culture systems and unravelling of antiviral resistance in genotype 4 [J]. *Gut*, 2022, 71(3): 627-642.
- [18] Howe AYM, Rodrigo C, Cunningham EB, et al. Characteristics of hepatitis C virus resistance in an international cohort after a decade of direct-acting antivirals [J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(5): 100462.
- [19] 邓浩辉, 许敏, 刘惠媛, 等. 慢性丙型肝炎和丙型肝炎肝硬化患者 HCV NS5A 和 NS5B 抑制剂天然耐药变异分析 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(4): 484-488.
- [20] 邓浩辉, 李水凤, 冯倩端, 等. HIV/HCV 合并感染者和 HCV 单纯感染者 NS3/4A 蛋白酶、NS5A 抑制剂的天然耐药变异分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 328-333.
- [21] Caputo V, Diotti RA, Boeri E, et al. Detection of low-level HCV variants in DAAs treated patients: comparison amongst three different NGS data analysis protocols [J]. *Virology*, 2020, 17(1): 103.
- [22] Chen Q, Perales C, Soria ME, et al. Deep-sequencing reveals broad subtype - specific HCV resistance mutations associated with treatment failure [J]. *Antiviral Res*, 2020, 174: 104694.
- [23] Elhence A, Singh A, Anand A, et al. Real-world re-treatment outcomes of direct-acting antiviral therapy failure in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8): 4982-4991.
- [24] Kim KA, Lee S, Park HJ, et al. Next-generation sequencing analysis of hepatitis C virus resistance-associated substitutions in direct-acting antiviral failure in South Korea [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 496-509.
- [25] Curry S, Qiu P, Tong X. Analysis of HCV resistance mutations during combination therapy with protease inhibitor boceprevir and PEG-IFN alpha-2b using TaqMan mismatch amplification mutation assay [J]. *J Virol Methods*, 2008, 153(2): 156-162.
- [26] Fonseca-Coronado S, Escobar-Gutiérrez A, Ruiz-Tovar K, et al. Specific detection of naturally occurring hepatitis C virus mutants with resistance to telaprevir and boceprevir (protease inhibitors) among treatment-naïve infected individuals [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(2): 281-287.
- [27] Bae AS, Ku KS, Miller MD, et al. Allele-specific real-time PCR system for detection of subpopulations of genotype 1a and 1b hepatitis C NS5B Y448H mutant viruses in clinical samples [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(9): 3168-3174.
- [28] Vicenti I, Falasca F, Sticchi L, et al. Evaluation of a commercial real-time PCR kit for the detection of the Q80K polymorphism in plasma from HCV genotype 1a infected patients [J]. *J Clin Virol*, 2016, 76: 20-23.

老年衰弱患者炎症因子谱变化及与Fried表型的关联研究

马莉¹ 张静^{2*} 刘政³

[摘要] **目的** 探讨老年衰弱患者炎症因子谱变化及与Fried表型的关联研究。**方法** 选取2022年1月至2025年9月南京市中心医院收治的老年慢性疾病稳定期患者102例为研究对象,根据Fried衰弱表型评分结果分为无衰弱组($n=39$)、衰弱前期组($n=27$)和衰弱组($n=36$),比较三组血清炎症因子水平,基线资料。Spearman分析炎症因子与Fried表型的相关性。多因素Logistic回归分析老年衰弱患者的影响因素。**结果** 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-12P70(IL-12P70)、白细胞介素-17A(IL-17A)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、干扰素- α (IFN- α)水平:衰弱组>衰弱前期组>无衰弱组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 水平与Fried表型呈正相关($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 升高是老年衰弱患者的危险因素,日常生活活动力量表(ADL)评分、白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)升高是老年衰弱患者的保护因素($P<0.05$)。**结论** 老年衰弱患者血清TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 水平升高,且炎症因子水平变化与Fried表型呈正相关。

[关键词] 老年患者;衰弱;炎症因子;Fried衰弱表型

Study on the changes of inflammatory factor profiles in elderly frail patients and their association with fried phenotype

MA Li¹, ZHANG Jing^{2*}, LIU Zheng³

(1. Emergency Department, 2. Respiratory and Critical Care Department, 3. Geriatrics Department Nanjing, Nanjing Central Hospita, Nanjing, Jiangsu, China, 210008)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the changes in inflammatory factor profiles in elderly frail patients and their association with the Fried phenotype. **Methods** A total of 102 elderly patients with stable chronic diseases admitted to Nanjing Central Hospital from January 2022 to September 2025 were selected as the research subjects. According to the Fried frailty phenotype score results, they were divided into the non-frailty group ($n=39$), the pre-frailty group ($n=27$), and the frailty group ($n=36$). The levels of serum inflammatory factors and baseline data of the three groups were compared. Spearman analyzed the correlation between inflammatory factors and the Fried phenotype. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of elderly frailty patients. **Results** Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), interleukin-12p70 (IL-12P70), interleukin-17A (IL-17A), interleukin-1 β (IL-1 β), interferon- α (IFN- α) level: Frail group > pre-frail group > non-frail group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, CRP, IL-12P70, IL-17A, IL-1 β and IFN- α were positively correlated with the Fried phenotype ($P<0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that elevated levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, CRP, IL-12P70, IL-17A, IL-1 β , and IFN- α were risk factors for elderly frail patients. Elevated scores of the Activities of Daily Living Scale (ADL), albumin (ALB), and hemoglobin (Hb) are protective factors for elderly frailty patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum TNF- α , IFN- γ , IL-6, CRP, IL-12P70, IL-17A, IL-1 β and IFN- α in elderly frail patients increase, and the changes in inflammatory factor levels are positively correlated with the Fried phenotype.

[KEY WORDS] Elderly patients; Weakness; Inflammatory factors; Fried asthenic phenotype

基金项目:江苏省青年基金项目/面上研究项目(BL2020051)

作者单位:1.南京市中心医院急诊科,江苏,南京210008

2.南京市中心医院呼吸与危重症科,江苏,南京210008

3.南京市中心医院老年科,江苏,南京210008

*通信作者:张静, E-mail: 908497798@qq.com

衰弱是一种常见于老年人群体的临床综合征,其主要特征为老年人生理储备能力降低,机体多系统功能状态失衡,进而引起机体的抗应激能力下降,及非特异性稳态失衡^[1]。衰弱会显著提高老年人发生跌倒、谵妄、功能障碍乃至死亡等不良健康结局的风险,已成为老年人群面临的一项重大公共卫生挑战^[2]。Fried衰弱表型通过不明原因体质量减轻、握力减退、行走速度减慢、易疲乏及体力活动水平低下五个可测量的项目对老年人的衰弱状态进行评估,揭示衰弱患者神经肌肉、代谢及能量系统失调的综合性生理状态,是评估衰弱的重要工具之一^[3]。慢性炎症是衰弱发病机制之一,机体中持续存在的炎症因子不仅能直接促进肌肉萎缩相关因子表达,还可干扰蛋白质代谢平衡,导致合成减少而分解增强,共同降低肌肉质量与功能^[4]。此外,慢性炎症还可借助氧化应激、细胞周期阻碍及凋亡等分子途径,引发多器官系统的渐进性损伤,从而促进衰弱的发生发展^[5]。本研究探讨老年衰弱患者炎症因子谱变化及与Fried表型的关联,以期老年患者衰弱发生的炎症机制及衰弱评估提供更为全面的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2025年9月南京市中心医院收治的老年慢性疾病稳定期患者102例为研究对象,根据Fried衰弱表型评分^[6]结果分为无衰弱组($n=39$)、衰弱前期组($n=27$)和衰弱组($n=36$)。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁,具有病历等完善的临床资料;②认知功能、语言表达能力正常;③患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并视听障碍、严重神经系统疾病;②合并精神疾病、恶性肿瘤;③合并肝、肾衰竭等重要器官器质性损害;④合并脑卒中、急性心力衰竭等严重心脑血管疾病;⑤合并严重感染性疾病、严重肺功能不全。本研究经南京市中心医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

查阅电子病历系统收集患者性别、日常生活活动力量表(Activity of daily living, ADL)^[7]、年龄、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、空腹血糖、三酰甘油(Triacylglycerol, TAG)、白蛋白(Albumin, ALB)、低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)、血红蛋白(Haemoglobin, Hb)水平。

1.2.2 炎症因子水平检测

入院24 h内采集老年慢性疾病稳定期患者5 mL空腹静脉血,转速3 500 r/min,离心10 min,离心半径为10.5 cm,取上层血清液,通过酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-12P70(Interleukin-12P70, IL-12P70)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-17A(Interleukin-17A, IL-17A)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、干扰素- α (Interferon- α , IFN- α)水平。所有操作均严格根据试剂盒说明书进行。

1.2.3 Fried衰弱表型评估^[6]

通过Fried衰弱表型评估老年患者衰弱状态,包括不明原因体重下降、握力下降、疲乏、行走速度下降及躯体活动降低五个组成部分,根据总分将衰弱状态划分为:无衰弱(0分),衰弱前期(1~2分),衰弱(≥ 3 分)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析,两组间比较行 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。采用Logistic回归方程多因素分析影响老年衰弱患者的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组炎症因子水平比较

TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 水平:衰弱组 $>$ 衰弱前期组 $>$ 无衰弱组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 各组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	衰弱组 ($n=36$)	衰弱前期组 ($n=27$)	无衰弱组 ($n=39$)	F值	P值
TNF- α (pg/mL)	9.55 \pm 2.82 ^{ab}	7.19 \pm 2.25 ^a	5.14 \pm 1.53	36.130	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	8.52 \pm 2.61 ^{ab}	6.84 \pm 1.73 ^a	5.16 \pm 0.42	26.640	<0.001
IL-6(pg/mL)	8.46 \pm 2.57 ^{ab}	7.35 \pm 2.16 ^a	4.28 \pm 1.34	41.127	<0.001
CRP(mg/L)	8.55 \pm 2.46 ^{ab}	7.49 \pm 1.38 ^a	5.31 \pm 1.24	31.622	<0.001
IL-12P70 (pg/mL)	5.37 \pm 1.43 ^{ab}	4.62 \pm 1.22 ^a	3.14 \pm 0.84	34.818	<0.001
IL-17A (pg/mL)	4.48 \pm 1.26 ^{ab}	3.59 \pm 1.08 ^a	2.38 \pm 0.51	43.086	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	10.08 \pm 2.91 ^{ab}	8.62 \pm 2.75 ^a	6.11 \pm 1.54	25.661	<0.001
IFN- α (pg/mL)	3.83 \pm 0.96 ^{ab}	3.09 \pm 0.82 ^a	2.17 \pm 0.64	39.330	<0.001

注:与无衰弱组比较^a $P < 0.05$,与衰弱前期组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 各组基线资料比较

各组性别、年龄、空腹血糖、TAG、TC、LDL比较差异无统计学意义($P > 0.05$),ADL评分、ALB、Hb:衰弱组 $<$ 衰弱前期组 $<$ 无衰弱组,差异有统计意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 各组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

项目	衰弱组 ($n=36$)	衰弱前期组 ($n=27$)	无衰弱组 ($n=39$)	F/ χ^2 值	P值
性别 男	20(55.56)	14(51.85)	17(43.59)	1.123	0.571
女	16(44.44)	13(48.15)	22(56.41)		
年龄(岁)	69.82 \pm 3.34	69.13 \pm 3.29	70.56 \pm 3.25	0.531	0.590
ADL评分 (分)	61.52 \pm 7.74 ^a	65.37 \pm 7.86 ^a	73.66 \pm 8.42	22.280	<0.001
ALB(g/L)	31.17 \pm 4.36 ^{ab}	34.51 \pm 4.53 ^a	38.86 \pm 5.42	23.853	<0.001
Hb(g/L)	106.29 \pm 18.58 ^a	115.37 \pm 19.62 ^a	127.93 \pm 25.50	9.371	<0.001
空腹血糖 (mmol/L)	5.51 \pm 0.48	5.68 \pm 0.46	5.62 \pm 0.45	1.116	0.332
TAG (mmol/L)	1.34 \pm 0.32	1.28 \pm 0.37	1.31 \pm 0.38	0.219	0.803
TC (mmol/L)	4.47 \pm 1.15	4.48 \pm 1.13	4.51 \pm 1.26	0.011	0.989
LDL (mmol/L)	2.38 \pm 0.61	2.42 \pm 0.66	2.37 \pm 0.64	0.053	0.949

注:与无衰弱组比较^a $P < 0.05$;与衰弱前期组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 炎症因子与Fried表型的相关性分析

Spearman相关性分析显示, TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 水平与Fried表型呈正相关($P<0.05$)。见表3。

表3 炎症因子与Fried表型的相关性分析

项目	r值	P值
TNF- α	0.648	<0.001
IFN- γ	0.629	<0.001
IL-6	0.655	<0.001
CRP	0.576	<0.001
IL-12P70	0.635	<0.001
IL-17A	0.680	<0.001
IL-1 β	0.579	<0.001
IFN- α	0.665	<0.001

2.4 影响老年衰弱患者的多因素分析

以发生老年衰弱为因变量(是=1, 否=0), 以TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 、ADL评分、ALB、Hb为自变量进行Logistic回归分析, 结果显示, TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 升高是老年衰弱患者的危险因素, ADL评分、ALB、Hb升高是老年衰弱患者的保护因素($P<0.05$)。见表4。

表4 影响老年衰弱患者的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
TNF- α	连续变量	1.189	0.332	12.826	3.284	1.713~6.295	<0.001
IFN- γ	连续变量	1.047	0.340	9.483	2.849	1.463~5.548	0.002
IL-6	连续变量	1.256	0.336	13.973	3.511	1.817~6.784	<0.001
CRP	连续变量	1.103	0.339	10.586	3.013	1.550~5.856	0.001
IL-12P70	连续变量	1.176	0.335	12.323	3.241	1.681~6.250	<0.001
IL-17A	连续变量	1.238	0.331	13.989	3.449	1.802~6.598	<0.001
IL-1 β	连续变量	1.062	0.346	9.421	2.892	1.468~5.698	0.002
IFN- α	连续变量	1.185	0.330	12.895	3.271	1.713~6.245	<0.001
ADL评分	连续变量	-0.874	0.341	6.569	0.417	0.214~0.814	0.010
ALB	连续变量	-0.868	0.345	6.330	0.420	0.213~0.825	0.012
Hb	连续变量	-0.731	0.346	4.464	0.481	0.244~0.949	0.035

3 讨论

衰弱在造成老年人身体机能衰退的同时, 会降低老年人对应激事件的抵抗与适应能力, 是老年人失能与死亡的重要危险因素, 衰弱与年龄增长伴随的炎症、免疫及代谢紊乱等多种生理过程有关, 其中慢性炎症被视为重要致病机制, 本研究通过分析老年衰弱患者炎症因子谱变化及与Fried表型的关系, 以期对衰弱的准确识别提供依据^[8]。

TNF- α 是炎症反应的关键介质, 通过结合TNFR1与TNFR2两种受体, 能够调节中性粒细胞、淋巴细胞等多种免疫细胞增殖、分化与凋亡^[9]。本研究结果显示, 衰弱组的TNF- α 水平高于衰弱前期组、无衰弱组, 分析原因老年患者体内衰老细胞增多, 会分泌大量的促炎因子, 升高体内TNF- α 等炎症因子水平, TNF- α 通过激活核因子 κ B信号通路, 能触发下游的炎症级联反应, 加剧肌肉蛋白质的分解代谢与机体内的氧化应激水平, 进而促进衰弱的发生^[10]。IFN- γ 主要由持续活化的辅

助性T细胞1(T helper cell, Th1)等细胞分泌, 是对抗细胞内病原体和慢性抗原刺激的关键细胞因子^[11]。IL-12P70通常由活化的树突状细胞、巨噬细胞等抗原呈递细胞产生, 是连接固有免疫与适应性免疫的关键桥梁, 能介导Th1细胞的分化和维持^[12]。IFN- α 是一种具有广谱生物学活性的糖蛋白, 在机体内主要承担抗病毒、抗肿瘤与免疫调节功能, 是抵御病原体入侵的首道防线^[13]。本研究结果显示, 衰弱组的IFN- γ 、IL-12P70、IFN- α 水平高于衰弱前期组、无衰弱组, 表明老年衰弱患者IFN- γ 、IL-12P70、IFN- α 呈高表达。老年患者由于固有免疫系统持续低度激活和适应性免疫系统的功能衰退, 会刺激机体持续产生IL-12P70, 促进Th1细胞分化, 引发Th1免疫应答, 能激活T细胞和自然杀伤细胞, 产生大量的IFN- γ ^[14]。且IFN- γ 通过作用于间充质干细胞, 激活其免疫调节作用, 导致细胞内活性氧累积并增强衰老相关分泌表型因子的分泌, 加剧细胞衰老^[15]。IFN- α 通过促进免疫活化与慢性炎症状态, 参与并加剧衰弱的病理生理过程。本研究结果显示, 衰弱组的IL-6、IL-17A、IL-1 β 水平高于衰弱前期组、无衰弱组, 分析原因随着衰老细胞的累积, 老年患者体内IL-6、IL-17A、IL-1 β 等细胞因子大量释放, 使得患者处于慢性炎症状态。同时IL-6通过介导Janus激酶/信号转导和激活转录激活因子3等信号通路, 能够阻碍胰岛素信号传递, 促进肌肉蛋白质分解, 引起肌肉萎缩和胰岛素抵抗, 从而诱发衰弱^[16]。IL-17A能通过激活核因子 κ B等关键信号通路, 诱导下游多种炎症因子与趋化因子的表达, 进而驱动炎症反应进程, 影响蛋白质的水解, 引起肌肉萎缩^[17]。高水平的IL-1 β 可引发骨骼肌细胞能量代谢紊乱, 抑制蛋白质合成, 并加速肌肉衰减, 最终导致肌力与功能进行性下降, 从而加剧衰弱^[18]。CRP作为一种急性期反应蛋白, 主要由肝脏生成和释放, 通过识别病原体及受损的宿主细胞, 进而招募补体系统与吞噬细胞以介导其清除, 从而启动炎症反应^[19]。本研究结果显示, 衰弱组的CRP水平高于衰弱前期组、无衰弱组, 分析原因老年患者由于机体代谢失衡, 能通过胰岛素抵抗等多种通路, 刺激机体发生慢性炎症, 升高CRP水平, 且高水平CRP可激活补体级联反应, 直接损伤肌肉, 引起肌肉萎缩, 还能损伤血管内皮, 减少骨骼肌血流灌注, 进而促进衰弱的发展。

综上所述, 老年患者从无衰弱、衰弱前期到衰弱期, 血清中TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、CRP、IL-12P70、IL-17A、IL-1 β 、IFN- α 水平呈依次升高, 监测其水平变化有利于早期发现老年衰弱及其疾病进展。

参考文献

- [1] Park C, Ko FC. The Science of Frailty: Sex Differences[J]. Clin Geriatr Med, 2021, 37(4):625-638.
- [2] Zeng P, Li M, Cao J, et al. Association of metabolic syndrome severity with frailty progression among Chinese middle and old-aged adults: a longitudinal study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1):302.
- [3] Kolle AT, Lewis KB, Lalonde M, et al. Reversing frailty in older adults: a scoping review[J]. BMC Geriatr, 2023, 23(1):751.

(下转第459页)

多参数MRI联合 *miR-142-5p* 预测宫颈癌淋巴结转移的价值

叶永生* 徐燕 徐小晶 王远航 倪明 孙君华

[摘要] **目的** 探讨多参数磁共振成像(MRI)联合 *microRNA-142-5p* (*miR-142-5p*) 预测宫颈癌淋巴结转移的价值。**方法** 选取南阳市中心医院2020年9月至2024年10月收治的535例行多参数MRI检查的宫颈癌患者,按病理结果分为淋巴结转移组($n=137$)及非淋巴结转移组($n=398$),比较两组一般资料、多参数MRI参数及 *miR-142-5p* 水平,采用多因素 *Logistic* 回归分析独立危险因素,通过ROC曲线、校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验及决策曲线评估联合模型预测效能,Bootstrap 重抽样进行内部验证。**结果** 淋巴结转移组的肿瘤最大径、 K^{trans} 、 K_{ep} 水平均高于非淋巴结转移组($P<0.05$),而 *miR-142-5p*、 ADC_{mean} 水平低于非淋巴结转移组($P<0.05$),两组年龄、病理类型、分化程度及 V_e 均无显著差异($P>0.05$);多因素分析显示, K^{trans} 、 K_{ep} 水平升高为独立危险因素,而 *miR-142-5p*、 ADC_{mean} 升高为独立保护因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,联合检测预测价值优于单独预测($AUC=0.854$, $95\%CI:0.813\sim0.895$, $P<0.05$)。**结论** K^{trans} 、 K_{ep} 、 ADC_{mean} 及 *miR-142-5p* 联合构建的预测模型,对宫颈癌淋巴结转移具有良好的判别效能与校准度,临床应用价值较高。

[关键词] 多参数磁共振成像; *microRNA-142-5p*; 宫颈癌; 淋巴结转移

The value of multi-parameter MRI combined with *miR-142-5p* in predicting lymph node metastasis of cervical cancer

YE Yongsheng*, XU Yan, XU Xiaojing, WANG Yuanhang, NI Ming, Sun Junhua

(Department Three of Gynecology, Nanyang Central Hospital, Henan Province Nanyang, Henan 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of multi-parameter magnetic resonance imaging (MRI) combined with *microRNA-142-5p* (*miR-142-5p*) in predicting lymph node metastasis of cervical cancer. **Methods** 535 patients with cervical cancer who underwent multi-parameter MRI examination in Nanyang Central Hospital from September 2020 to October 2024 were selected and divided into lymph node metastasis group ($n=137$) and non-lymph node metastasis group ($n=398$) according to the pathological results. The general data, multi-parameter MRI parameters and *miR-142-5p* levels of the two groups were compared. Multivariate *Logistic* regression was used to analyze the independent risk factors. ROC curve, calibration curve, Hosmer-Lemeshow test and decision curve were used to evaluate the predictive efficacy of the combined model. Bootstrap resampling was used for internal verification. **Results** The tumor maximum diameter, K^{trans} and K_{ep} levels in the lymph node metastasis group were higher than those in the non-lymph node metastasis group ($P<0.05$), while the levels of *miR-142-5p* and ADC_{mean} were lower than those in the non-lymph node metastasis group ($P<0.05$). There was no significant difference in age, pathological type, differentiation degree and V_e between the two groups ($P>0.05$). Multivariate analysis showed that elevated K^{trans} and K_{ep} levels were independent risk factors, while elevated *miR-142-5p* and ADC_{mean} were independent protective factors ($P<0.05$). ROC curve showed that the value of combined detection was better than that of single prediction ($AUC = 0.854$, $95\% CI : 0.813\sim0.895$, $P<0.05$). **Conclusion** The prediction model constructed by combining K^{trans} , K_{ep} , ADC_{mean} and *miR-142-5p* has good discriminant efficiency and calibration for lymph node metastasis of cervical cancer, and has high clinical application value.

[KEY WORDS] Multi-parameter magnetic resonance imaging; *MicroRNA-142-5p*; Cervical cancer; Lymph node metastasis

宫颈癌是威胁女性健康的常见恶性肿瘤,易侵犯宫颈深层间质及淋巴血管间隙,导致淋巴结转移的风险增高,预后较差^[1]。早期宫颈癌标准治疗为根治性子宫切除联合盆腔淋

巴结清扫术。然而,约25%术前评估为淋巴结阴性患者术后证实存在淋巴结转移,显著影响其预后^[2]。因此,术前准确评估淋巴结转移状态对个体化治疗至关重要。目前临床常用影像

基金项目:河南省科技厅青年人才项目(20240904)

作者单位:河南省南阳市中心医院妇科三病区,河南,南阳473000

*通信作者:叶永生, E-mail:15538727892@163.com

学检查评估,但传统单模态磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)对微转移灶或早期转移灶的敏感性有限。多参数MRI整合扩散加权成像(Diffusion-Weighted Imaging, DWI)及动态对比增强磁共振成像(Dynamic Contrast-Enhanced MRI, DCE-MRI)等多序列信息,凭借优异软组织分辨率和多维定量分析能力,为淋巴结转移评估提供新手段^[3]。此外,*microRNA-142-5p(miRNA-142-5p)*在多种恶性肿瘤中异常表达,可能参与肿瘤转移调控过程^[4]。但其在宫颈癌淋巴结转移中的作用机制尚未明确。基于此,本研究探讨多参数MRI影像组学特征联合*miR-142-5p*表达水平预测宫颈癌淋巴结转移的临床价值,为临床个体化治疗决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

依据EPV法,预估多因素模型纳入自变量5~8项,至少需50~80例发生淋巴结转移的宫颈癌患者。参照文献^[5],宫颈癌淋巴结转移发生率33.33%,即 $33.33\% \times N \geq 50$,故最小样本量为151例。考虑30%流失率,最终确定最小样本量197例。本研究初纳入562例符合标准宫颈癌患者,剔除27例资料不完整、图像伪影等无法分析病例,最终有效样本535例,满足统计要求。选取南阳市中心医院妇科于2020年9月至2024年10月收治的535例行多参数MRI检查的宫颈癌患者,根据病理学检查结果(由2名高年资病理科医师双盲评估),将其分为淋巴结转移组($n=137$)及非淋巴结转移组($n=398$)。

纳入标准:①病理确诊宫颈癌并手术治疗,术中完成系统性淋巴结清扫术^[6];②术前2周内完成多参数MRI检查,且检查前未接受抗肿瘤治疗,无活检后急性出血等干扰影像评估情况;③签署知情同意书。排除标准:①伴严重系统性疾病;②合并其他恶性肿瘤;③存在MRI检查禁忌证;④MRI图像伪影无法分析;⑤临床资料不完整。本研究经南阳市中心医院伦理委员会审核,编号:00209262024。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者的一般资料(年龄、肿瘤最大径、病理类型及分化程度^[7-8])、多参数MRI参数及*miR-142-5p*水平。

1.2.2 多参数MRI检测

采用西门子3.0T Magnetom Trio磁共振扫描系统进行常规MR平扫、DWI及DCE-MRI检查。DCE-MRI采用横轴位脂肪抑制三维容积插值屏气扫描,以病灶为中心10 cm区域,参数:TR 5.21 ms, TE 1.76 ms,层厚4 mm, FOV 192 mm×192 mm,激励次数2次;对比剂注射前完成2°和15°翻转角基线扫描各1次。以2 mL/s速率团注钆喷酸葡胺(0.2 mmol/kg),生理盐水20 mL冲管,动态增强扫描30个时相(时间分辨率10 s^[9],总时长5 min)。图像后处理采用Omni-Kinetics软件,结合呼吸门控校正盆腔运动及膀胱充盈干扰。参考横轴面T₂WI及DWI图,在ADC图上勾画病灶最大层面感兴趣区,测量平均表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient mean, ADC_{mean})。DCE-MRI数据导入软件后,于单侧髂外动脉提取动脉输入函

数曲线,在病灶实性区域勾画感兴趣区(避开出血、坏死及血管),采用Extended Tofts Linear双室模型计算容积转移常数(Volume Transfer Constant, K^{trans})、速率常数(Rate Constant, K_{ep})及血管外细胞外间隙容积分数(Extravascular Extracellular Volume Fraction, V_e)。由2位具有5年以上经验、一致性达标(Kappa>0.85)的放射科医师双盲分析,观察者间一致性良好(总体ICC=0.87, 95% CI:0.81~0.96;各参数ICC 0.82~0.89),测量重复性较高(批内CV=3.4%,批间CV=6.1%)。

1.2.3 实验室指标

采用实时荧光定量PCR检测血浆*miR-142-5p*水平:Trizol法提取总RNA,每200 μL血浆中加入50 pM的cel-miR-39标准品校正(回收率85%~115%);溶血状态达标(自由血红蛋白浓度<0.5 g/L, *miR-451/miR-23a*<5)。茎环法逆转录为cDNA, qPCR反应条件:95℃预变性2 min, 40个循环(95℃变性20 s, 60℃退火30 s, 68℃延伸40 s), 溶解曲线单一验证引物特异性。以U6为内参, 2^{-ΔΔCt}法计算相对表达量。批内CV=2.8%, 批间CV=4.2%, 扩增效率为98.5%。试剂盒由深圳海思安生物提供, 严格遵循说明书操作, 血浆样本采集后2 h内离心, -80℃保存, 24 h内完成检测, 冻融循环≤2次。

1.3 统计学方法

数据使用SPSS 27.0统计软件分析, 计量资料经检验符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间行独立样本t检验; 计数资料如病理类型等, 用n(%)表示, 行 χ^2 检验。单因素分析筛选出P<0.05的变量后, 以Enter法纳入多因素Logistic回归, 并进行共线性检验, 以方差膨胀因子VIF>10为存在共线性标准, 采用全样本集验证和Bootstrap重抽样(1000次)进行模型内部验证, Brier评分评估校准度。绘制ROC曲线, 通过曲线下面积(AUC)评估多参数MRI联合*miR-142-5p*对宫颈癌淋巴结转移的预测价值, AUC比较采用DeLong检验, P<0.05表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌患者淋巴结转移的单因素分析

淋巴结转移组的肿瘤最大径、K^{trans}、K_{ep}水平均高于非淋巴结转移组, 而*miR-142-5p*、ADC_{mean}水平低于非淋巴结转移组(P<0.05), 两组年龄、病理类型、分化程度及V_e比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 宫颈癌患者淋巴结转移的多因素分析

以宫颈癌患者淋巴结转移状态(未转移=0, 转移=1)为因变量, 将单因素分析中P<0.05的指标纳入多因素Logistic回归分析, 结果显示, K^{trans}、K_{ep}水平升高是宫颈癌淋巴结转移的独立危险因素, 而*miR-142-5p*、ADC_{mean}升高是独立保护因素(P<0.05)。见表2。

2.3 K^{trans}、K_{ep}、ADC_{mean}及*miR-142-5p*联合检测对宫颈癌患者淋巴结转移的预测效能

基于535例样本构建预测模型, 联合模型拟合方程 $P=1/[1+e^{-(0.857 \times \text{肿瘤最大径} + 1.794 \times \text{Ktrans} + 1.955 \times \text{Kep} - 2.094 \times \text{ADCmean} - 1.944 \times \text{miR-142-5p})}]$, 采用Bootstrap重抽样验证, 训练集C-index为0.834(95% CI:

表1 宫颈癌患者淋巴结转移的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	n	淋巴结转移组 (n=137)	非淋巴结转移组 (n=398)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)		53.41±10.46	53.76±10.21	0.344	0.731
肿瘤最大径(mm)		4.76±1.83	4.33±0.98	3.465	0.001
病理类型				1.942	0.163
腺癌	151	45(32.85)	106(26.63)		
鳞癌	384	92(67.15)	292(73.37)		
分化程度				2.069	0.150
低分化	175	38(27.74)	137(34.42)		
中高分化	360	99(72.26)	261(65.58)		
ADC _{mean} (×10 ⁻³ mm ² /s)		0.81±0.18	0.96±0.21	7.468	<0.001
K ^{trans} (min ⁻¹)		0.73±0.13	0.65±0.08	8.476	<0.001
K _{ep} (min ⁻¹)		1.13±0.26	0.98±0.19	7.208	<0.001
V _e		0.49±0.17	0.47±0.14	1.362	0.174
miR-142-5p		1.04±0.18	1.26±0.32	7.639	<0.001

表2 宫颈癌患者淋巴结转移的多因素分析

因素	赋值	β值	S.E.值	Wald值	OR值	95% CI	P值
肿瘤最大径(mm)	原值输入	0.857	0.597	2.061	2.356	0.731~7.592	0.151
K ^{trans} (min ⁻¹)	原值输入	1.794	0.391	21.052	6.013	2.794~12.940	<0.001
K _{ep} (min ⁻¹)	原值输入	1.955	0.589	11.017	7.064	2.227~22.408	0.001
ADC _{mean} (×10 ⁻³ mm ² /s)	原值输入	-2.094	0.681	9.455	0.123	0.032~0.468	0.002
miR-142-5p	原值输入	-1.944	0.487	15.934	0.143	0.055~0.372	<0.001

表3 K^{trans}、K_{ep}、ADC_{mean}及miR-142-5p联合预测宫颈癌患者淋巴结转移的ROC特征

因素	截点值	敏感性	特异性	AUC	95% CI	P值
ADC _{mean}	0.90×10 ⁻³ mm ² /s	0.701	0.595	0.704	0.656~0.752	<0.001
K ^{trans}	0.66 min ⁻¹	0.745	0.568	0.721	0.665~0.777	<0.001
K _{ep}	1.05 min ⁻¹	0.650	0.641	0.696	0.639~0.752	<0.001
miR-142-5p	1.20	0.810	0.568	0.718	0.675~0.761	<0.001
联合检测	0.23	0.803	0.776	0.854	0.813~0.895	<0.001

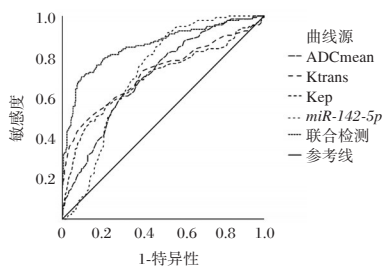


图1 ROC曲线

运速率)和K_{ep}(返流速率),从而评估组织血管生成与通透性^[10]。在妇科恶性肿瘤中,K^{trans}和K_{ep}值升高与肿瘤血管异常增生密切相关,提示癌细胞可能通过结构缺陷血管侵入间质并转移至淋巴系统,进而显著提升淋巴结转移风险^[11]。ADC_{mean}反映水分子扩散受限程度,其降低与肿瘤细胞增殖密集、核质比增大、细胞外间隙缩窄相关,体现肿瘤侵袭性增强,尤其浸润前沿致密结构会提升转移风险^[12]。miR-142-5p在多种肿瘤中发挥抑癌作用。在宫颈癌中可靶向结合PIK3AP1 mRNA的3'UTR区域,阻断PI3K/AKT通路,进而抑制癌细胞增殖、侵袭并促进凋亡^[13]。本研究显示,miR-142-5p

0.801~0.872),验证集C-index为0.830(95%CI:0.795~0.865),模型区分度稳定;Brier分数为0.174,校准度较优。校准曲线显示预测值与实际值一致性较高,平均绝对值误差为0.021。Hosmer-Lemeshow检验显示模型校准度良好($\chi^2=4.146, P=0.628$);决策曲线显示,在阈值概率0.02~0.86区间内,模型临床净获益高于“全部治疗”和“全不治疗”策略。

ROC曲线结果显示,K^{trans}、K_{ep}、ADC_{mean}及miR-142-5p联合检测预测宫颈癌患者淋巴结转移的价值更高,优于单一检测(Z=5.772、6.386、6.240、5.447,P均<0.001)。见表3、图1。

3 讨论

本研究多因素分析结果显示,K^{trans}、K_{ep}水平升高是宫颈癌淋巴结转移的独立危险因素,而ADC_{mean}升高是独立保护因素。DCE-MRI可通过对比剂定量测定K^{trans}(血管-组织转

升高是淋巴结转移的独立保护因素,与既往研究一致。此外,miR-142-5p介导的PI3K/AKT通路是肿瘤血管生成的关键调控通路,而本研究发现其与多参数MRI参数存在协同预测价值。基于此,我们提出假设:miR-142-5p可能通过调控PI3K/AKT信号通路,同步影响肿瘤血管通透性与细胞密度,建立“分子调控-微观结构-宏观功能”的内在关联^[14]。

本研究基于535例样本构建预测模型,经Bootstrap重抽样验证,模型判别效能优良、校准度高,预测值与实际值一致性良好;决策曲线显示其在较宽阈值概率范围内具有较高临床净获益;ROC曲线显示,K^{trans}、K_{ep}、ADC_{mean}及miR-142-5p联合预测宫颈癌淋巴结转移的AUC为0.854,提示该模型具备较高临床应用潜力。当预测概率>0.23时提示淋巴结转移风险显著升高,临床可根据患者人群特点灵活调整阈值,年轻或需保留生育功能患者可降低阈值以提升敏感性,老年或基础病复杂患者可上调阈值以提高特异性;结合决策曲线分析,该模型可有效辅助术前个体化治疗策略制定,对高危患者行扩大淋巴结清扫或新辅助放疗,低危患者缩小手术范围,实现疗效与创伤的精准平衡。本研究创新点在于整合多参数MRI与血清miR-142-5p,构建多维度评估体系,全面反映肿瘤血流动力学、细胞密度及分子调控特征,精准捕捉肿瘤异质性。Xu等^[15]构建的模型(AUC=0.896)虽效能良好,但仅聚焦早期患者,且采用“多参数MRI+常用肿瘤标志物”思路,与本研究形成差异化互补。

综上所述,K^{trans}、K_{ep}、ADC_{mean}及miR-142-5p联合可提高宫颈癌患者淋巴结转移的预测价值。然而本研究为单中心回顾性研究,存在选择偏倚,结论的外部验证与普适性受限,且存在以下不足:其一,DCE-MRI定量方法不完善,未行T1 mapping

预扫描、多角度VFAT1定标及B1校正,可能影响Ktrans、Kep定量准确性;其二,本研究采用单一MRI设备与扫描协议,跨中心参数难以标准化,且多模态联合检测对技术流程与平台一致性要求较高,一定程度上限制模型的临床推广与转化应用;其三,病例按术后病理自然分组,未采用匹配或倾向评分调整,虽基线均衡,但仍可能存在未测量混杂因素,且未系统评估联合模型相较于常规影像、FIGO 2018分期等指标的增量价值,缺乏亚组分析,结论稳健性有待验证;其四,多因素Logistic回归仅采用Enter法纳入变量,未开展逐步筛选与交互项检验,模型构建策略较简单;其五,未阐明miR-142-5p与血流动力学参数的机制关联。未来需开展多中心前瞻性研究,探索MRI参数标准化方法,完成外部验证以提升模型普适性,并探索MRI参数与miR-142-5p的分子调控机制。

参考文献

- [1] 赵耀,曾小松.多模态磁共振对宫颈癌分期及盆腔淋巴结转移的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(4):602-605.
- [2] Jia SZ, Yang D, Yang XJ, et al. Risk stratification of node-positive early-stage cervical cancer treated with radical hysterectomy followed by chemoradiotherapy: a retrospective single-center study [J]. Radiat Oncol, 2025, 20 (1): 73.
- [3] Liu FH, Zhao XR, Zhang XL, et al. Multiparametric mri-based radiomics nomogram for predicting lymph-vascular space invasion in cervical cancer [J]. BMC Med Imaging, 2024, 24 (1): 167.
- [4] He T, Lu C, Gong W, et al. miRNA-27b-3p, let-7f-5p and miRNA-142-5p can be Used in a Novel Serum Diagnostic Panel for Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29 (5): 186.
- [5] 蒋艳平,王前,徐倩,等.S100A9对宫颈癌淋巴结转移的预测价值[J].中南大学学报(医学版),2020,45(6):701-708.
- [6] 周琦,吴小华,刘继红,等.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.
- [7] Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021, 81(10):1145-1153.
- [8] McCluggage WG. Towards developing a meaningful grading system for cervical squamous cell carcinoma. [J]. J Pathol Clin Res, 2018, 4(2):81-85.
- [9] 秦凤英,马锦涛,赵明丽,等.多参数MRI联合临床分期预测III Cr期宫颈癌同步放化疗后复发[J].放射学实践,2021,36(6):767-772.
- [10] 何雨琪,杜云霞,徐文翔,等.DCE-MRI定量参数直方图特征联合ADC值对局部晚期宫颈癌放化疗疗效的预测价值[J].磁共振成像,2025,16(6):93-99+109.
- [11] 王正营,王忠,孙国臣,等.宫颈癌淋巴结转移患者增强MRI成像技术参数与Hippo-YAP通路表达相关性分析[J].临床放射学杂志,2024,43(11):1945-1949.
- [12] 徐晓倩,刘凤海,康立清.DCE-MRI联合IVIM-DWI预测早期宫颈癌盆腔淋巴结转移的价值[J].磁共振成像,2024,15(5):141-147.
- [13] 杨宏平,李高峰,王书廷,等.miR-142在恶性肿瘤中的研究进展[J].肿瘤,2022,42(9):658-666.
- [14] Gao C, Teng H, Zhang W, et al. Design and synthesis of 3,4-seco-Lupane triterpene derivatives: targeting tumor angiogenesis and inducing apoptosis in triple-negative breast cancer[J]. Front Chem, 2025, 13: 1630939.
- [15] Xu X, Liu F, Zhao X, et al. The value of multiparameter MRI of early cervical cancer combined with SCC-Ag in predicting its pelvic lymph node metastasis. [J]. Front Oncol, 2024, 14:17933.
- [4] 石小天,杨华昱,王珊,等.炎症标志物用于衰弱诊断的研究进展[J].中国临床保健杂志,2025,28(3):420-424.
- [5] Di D, Zhou H, Cui Z, et al. Frailty phenotype as mediator between systemic inflammation and osteoporosis and fracture risks: A prospective study[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2024, 15(3):897-906.
- [6] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3):M146-56.
- [7] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living[J]. Gerontologist, 1969, 9(3):179-86.
- [8] Sun X, Liu W, Gao Y, et al. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for frailty: a systematic review and network meta-analysis [J]. Age Ageing, 2023, 52(2):afad004.
- [9] 邓瑞冰,王晓明,张伟,等.慢性炎症与衰弱研究进展[J].国际老年医学杂志,2025,46(5):513-517.
- [10] 赵斐,林嘉婷,黄镇河.老年人心力衰竭与衰弱综合征的研究进展[J].中国临床保健杂志,2025,28(4):445-449.
- [11] 叶剑,王建超,李泽鹏,等.加味当归芍药散治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎患者临床疗效研究[J].辽宁中医杂志,2025,52(9):123-126.
- [12] Latoch E, Konończuk K, Konstantynowicz-Nowicka K, et al. Asymptomatic Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Demonstrate a Biological Profile of Inflamm-Aging Early in Life [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(10):2522.
- [13] 崔小珍,栾艳,李婷婷,等.松针多糖对鸡巨噬细胞HD11的天然免疫调节[J].中国农业科学,2020,53(15):3180-3186.
- [14] Boccardi V, Cari L, Naghavi Alhosseini M, et al. Immunonutrition in Acute Geriatric Care: Clinical Outcomes, Inflammatory Profiles, and Immune Responses [J]. Nutrients, 2024, 16(23):4211.
- [15] 杨雪,甯春,赵娟,等.生长分化因子15和细胞因子对老年冠心病合并衰弱病人的诊断价值[J].实用老年医学,2023,37(10):1009-1013.
- [16] 段景宜,马亚男,阿尔有布,等.炎症与衰弱的关系研究进展[J].实用老年医学,2025,39(7):649-653.
- [17] 吴栋姣,王馨,陈黛楠,等.术前修正衰弱指数联合血清PGE2、IL-17A预测老年髋关节置换术患者术后谵妄的临床研究[J].现代生物医学进展,2023,23(15):2847-2851.
- [18] 戴靖榕,李燕,李婕,等.血清白介素-1 β 、铁蛋白与衰弱状态并发骨质疏松症的关系[J].中国骨质疏松杂志,2025,31(4):484-489+506.
- [19] Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories [J]? Clin Chem Lab Med, 2023, 61(9):1540-1545.

(上接第455页)

全外显子测序在 CNV-seq 阴性自然流产组织单基因变异鉴定中的应用

廖家琪¹ 张敏¹ 章钧² 杨学习^{1*}

[摘要] **目的** 应用全外显子测序技术,探索除染色体非整倍体和微缺失/微重复外导致自然流产的单基因变异位点。**方法** 收集2020年3月至2022年4月在中山大学附属第三医院妇产科检测的100名核型正常且未检出>0.5 Mb微缺失或>1 Mb微重复的胚胎组织样本,行全外显子组测序(WES)检测分析,采用生物信息学分析筛选出含致病性变异(P)、可能致病性变异(LP)和意义不明(VUS)位点的基因,从这些基因中筛选出与流产相关表型的基因集,对该基因集做功能分析(GO/KEGG富集)。**结果** 在13例样本中鉴定出17个基因含21个具诊断价值的变异,携带变异组与无变异组的孕妇年龄、孕周、流产史及胎儿性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),通过GO/KEGG富集分析,发现候选基因功能主要涉及胚胎心脏发育过程,以及肌节组织构成、钙调蛋白结合调控等与心肌、骨骼肌收缩相关过程,还有细胞外基质成分等与细胞信号转导、黏附及组织屏障功能相关过程。**结论** 全外显子组测序技术有助于发现胚胎组织的单基因致病变异位点,基因变异引起的心血管系统和细胞基底膜的发育异常有可能导致胚胎停育。

[关键词] 自然流产;全外显子测序;基因变异

Application of whole exome sequencing in the identification of single-gene variants in CNV-seq negative spontaneous abortion tissues

LIAO Jiaqi¹, ZHANG Min¹, ZHANG Jun², YANG Xuexi^{1*}

(1. School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China, 510630)

[ABSTRACT] **Objective** To utilize whole exome sequencing (WES) to investigate single-gene variant loci implicated in spontaneous miscarriage, excluding cases attributed to chromosomal aneuploidy, microdeletions, and microduplications. **Methods** 100 embryonic tissue samples from the Department of Obstetrics and Gynecology at The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were analyzed. The samples were collected between March 2020 and April 2022, and exhibited normal karyotypes with no evidence of microdeletions exceeding 0.5 Mb or microduplications exceeding 1 Mb. These samples were then subjected to WES analysis. Bioinformatic techniques were used to identify genes containing pathogenic variants (P), likely pathogenic variants (LP), and variants of uncertain significance (VUS). Genes associated with miscarriage-related phenotypes were identified from these results. Subsequently, functional enrichment analysis using Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways was performed on this curated gene set. **Results** Seventeen genes containing twenty-one diagnostically significant variants were identified across thirteen samples. There were no statistically significant differences between the variant-carrying group and the non-variant group in terms of maternal age, gestational age, history of miscarriage, or fetal sex ($P>0.05$). Utilizing Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses, the candidate genes predominantly participate in embryonic heart development processes, sarcomere organization, and the regulation of calmodulin binding, among other processes relevant to myocardial and skeletal muscle contraction. Additionally, these genes are implicated in extracellular matrix components and processes associated with cell signal transduction, adhesion, and the maintenance of tissue barrier functions. **Conclusion** Whole-exome sequencing is a crucial tool in identifying pathogenic single-gene variant loci in embryonic tissue. Genetic variations causing developmental abnormalities in the cardiovascular system and cellular basement membranes may lead to spontaneous abortion.

[KEY WORDS] Spontaneous abortion; Whole exome sequencing; Genetic variation

基金项目:广东省自然科学基金项目(2024A1515011991)

作者单位:1.南方医科大学检验与生物技术学院,广东,广州 510515

2.中山大学附属第三医院妇产科,广东,广州 510630

*通信作者:杨学习, E-mail:yxx1214@smu.edu.cn

自然流产(spontaneous abortion, SA)是妊娠早期常见的并发症,极大影响孕妇的生理和心理健康。每年全世界估计有2 300万人出现流产,约占怀孕人数的15.3%^[1]。流产病因复杂,包括遗传缺陷、子宫解剖结构异常、感染和自身免疫相关的因素等。研究表明^[2],约60%的自然流产是由胚胎染色体异常引起的。然而,在排除了可能导致流产的因素后,仍有约50%病因尚未明确。近年来,随着全外显子组测序(whole Exome Sequencing, WES)的广泛应用,在染色体核型和染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)均未检出异常的情况下,全外显子组测序(WES)可将结构异常胎儿的诊断率提高8.5%~10%^[3],目前,全外显子测序在流产方面主要应用在复发性流产和超声结构异常的群体^[4]。

本研究针对拷贝数变异分析(copy number variation sequencing, CNV-seq)阴性自然流产病例,通过全外显子组测序(WES)检测单基因变异,旨在发现自然流产患者的潜在病因,以期为患者提供精确的诊断,降低复发性流产风险,提高妊娠成功率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用2020年3月至2022年4月于中山大学附属第三医院收治的100例自然流产病例为研究对象,所采集的样本均为流产组织。纳入标准:经拷贝数变异分析(CNV-seq)未检出>0.5 Mb微缺失或>1 Mb微重复的样本,以及经短串联重复序列(short tandem repeat, STR)分析排除母源性污染和三倍体、同源单亲二倍体的情况。排除标准:①存在宫颈功能不全、子宫畸形异常等解剖异常的孕妇;②有感染和免疫、内分泌异常的孕妇。本研究由医院伦理委员会审查并获得批准同意,所有孕妇及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DNA制备与外显子组测序

手术获取妊娠流产产物后,精细分离绒毛膜绒毛(Chorionic Villi, CV)与蜕膜组织。采用QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen)从绒毛、皮肤或其他组织样本中提取基因组DNA,通过短串联重复序列(Short tandem repeat, STR)分析排除母源性污染。采用NadPrep快速DNA酶切文库构建试剂盒将DNA剪切至平均长度约为200~250 bp的片段,根据NadPrep Hybrid Capture Reagents试剂盒操作说明对以上片段进行杂交捕获,使用Agilent2100-G2939AA测定文库的片段大小及使用Qubit仪测定文库浓度,在MGISEQ-2000与DNBSEQ-T7测序平台完成测序。

1.2.2 变异筛选与分类

测序完成后,将原始测序数据转换为FASTQ格式后,通过BWA比对至人类参考基因组GRCh37/hg19。使用SAM-Tools与Genome Analysis Toolkit(GATK)识别单核苷酸变异(SNVs),ANNOVAR进行变异注释与过滤。保留符合以下标准的变异:①错义、无义、移码或剪接位点变异;②未收录于dbSNP、1000 Genomes、ESP6500、ExAC及gnomAD数

据库。采用Polyphen2、SIFT、MutationTaster及FATHMM-MKL四种在线工具预测变异蛋白功能影响。依据美国医学遗传学与基因组学学会(The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)标准,将变异分类为致病性(pathogenic, P)、可能致病性(Likely pathogenic, LP)、临床意义未明(variant of uncertain significant, VUS)、可能良性(likely benign, LB)及良性(Benign, B)。

1.2.3 流产相关基因集筛选

将上一步骤得到的致病性、可能致病性以及意义不明的基因做流产或严重表型的检索,结合OMIM、PubMed和小鼠基因组信息学数据库(MGI)搜索基因敲除或突变模型中是否表现出流产相关的表型,筛选出流产相关的基因集。

1.2.4 GO-KEGG富集分析

利用DAVID网站对候选基因进行富集分析,以 $P < 0.05$ 作为过滤条件,对条目进行分析并作图。

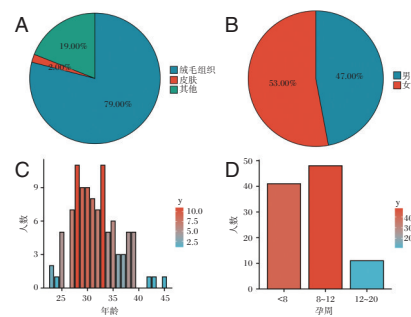
1.3 统计学处理

采用R version 3.5.3软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠产物的临床指征与病理特征

样本包括79例绒毛组织、2例皮肤样本及19例其他组织样本。胎儿性别比为47:53(男:女)。孕妇年龄分布为23~45岁(平均31.72岁)。其中41例(41%)未达胎儿期(孕周<8周,定义为胚胎期),48例发生于8~12周,11例发生于12~20周。见图1。51例为散发性流产(sporadic pregnancy loss, SPL),45例符合复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL,定义为连续≥2次妊娠丢失)。



注:A 样本类型分布;B 胎儿性别分布;C 孕妇年龄分布;D 胎停时的孕周分布。

图1 病例特征分布图

2.2 流产相关的基因集

所有自然流产产物(products of conception, POC)经WES分析,在391个基因中共鉴定出717个致病性(P)/可能致病性变异(LP)/意义不明变异(VUS)位点,其中致病性变异位点25个,可能致病性变异位点246个,意义不明变异位点446个。对以上鉴定出的391个基因通过严重或胚胎致死性相关表型的检索后,最终筛选出17个与流产相关的候选基

表1 候选基因的变异位点和表型特征

病例	基因	碱基改变	蛋白质改变	合子型	变异类型	遗传模式	ACMG 评级	动物模型表型	OMIM 表型
1	<i>ELP1</i>	c.1447_1456del GAAAAGAGAT	p.Glu483fs	het	Frameshift	AR/AD	LP	无效等位基因的纯合小鼠表现出胚胎致死性,神经和血管发育停滞。	髓母细胞瘤;家族性自主神经功能障碍
	<i>ZIC2</i>	c.338delT	p.Phe113fs	hom	Frameshift	AD	LP	在靶向和ENU诱导的纯合突变体中都发现了神经形成和前脑发育的缺陷。死亡发生在目标小鼠的围产期和ENU小鼠的妊娠中期。	全脑畸形
2	<i>PTPN11</i>	c.794G>A	p.Arg265Gln	het	Missense	AD	P	纯合子突变体表现出异常的中胚层模式,导致原肠胚形成失败并在胚胎第10.5天死亡。	努南综合征
	<i>DIAPH3</i>	c.3078delA	p.Lys1026fs	hom	Frameshift	AD	LP	敲除基因纯合子小鼠显示胚胎致死和红细胞的异常胞质分裂	耳聋、周围神经病变
3	<i>PROS1</i>	c.1063C>T	p.Arg355Cys	het	Missense	AD	LP	敲除等位基因纯合子的小鼠表现出与血栓形成、出血和血小板减少症相关的新生儿致死性。	蛋白S缺乏引起的易栓症
	<i>NSD1</i>	c.6049C>T	p.Arg2017Trp	het	Missense	AD	LP	无法产生中内胚层,异常原肠胚形成,纯合突变胚胎形态异常,生长严重迟缓。	索托斯综合征
4	<i>AMT</i>	c.808_811delCTCT	p.Leu270fs	het	Frameshift	AR	LP	基因敲除时,87%的E17.5胚胎存在神经管缺陷;82%的E16.5胚胎出现露脑畸形。出生后未发现纯合子。	甘氨酸脑病
	<i>HTT</i>	c.110_111insGC c.111_112insG	p.Gln38fs p.Gln38fs	het het	Frameshift Frameshift	AR/AD	LP	无效突变体胃肠发育异常,在子宫内死亡	与亨廷顿病和先天性肌营养不良症相关
5	<i>F11</i>	c.841C>T	p.Gln281*	het	Stop Gain	SD	VUS	无效等位基因出现颅脑畸形,颅面形态异常。	XI因子缺乏症
6	<i>COL4A3</i>	c.2803delG	p.Glu935fs	het	Frameshift	AR/AD	LP	敲除基因小鼠出现肾脏的多发畸形,并出现过早死亡,大多数纯合子在出生3周后死亡。	Alport综合征
7	<i>COL12A1</i>	c.8128_8134delTG- CAGTC	p.Cys2710fs	het	Frameshift	AR/AD	LP	敲除等位基因纯合子的小鼠表现出围产期部分致死性、体重减轻、长骨短而细长、椎骨结构改变、脊柱后凸、骨强度降低以及成骨细胞分化和骨基质形成异常。	贝特莱姆肌病、乌尔里希先天性肌营养不良症
8	<i>GATA4</i>	c.334_335insT c.340delA	p.Gly112fs p.Thr114fs	het het	Frameshift Frameshift	AD	LP LP	幼稚小鼠在腹侧形态发生方面表现出缺陷,缺乏原始的心管和前肠,部分在卵黄囊外发育,并在妊娠中期死亡。	与房室间隔缺损、法洛四联症和睾丸发育有关
	<i>ATR</i>	c.1307C>A	p.Ser436*	het	Stop Gain	AR/AD	LP	敲除等位基因纯合子的小鼠表现出早期胚胎致死性。敲除等位基因杂合子的小鼠表现出过早死亡和肿瘤发病率增加。	共济失调毛细血管扩张症、Seckel综合征、Nijmegen Breakage综合征
10	<i>MYH7</i>	c.706G>A	p.Val236Ile	het	Missense	AD	LP	核酸内切酶介导的等位基因纯合子小鼠在器官发生过程中表现出完全的胚胎致死性,并伴有心力衰竭。	与家族性肥厚性心肌病、肌球蛋白沉积性肌病、扩张型心肌病相关
11	<i>RYR2</i>	c.10703delT	p.Val3568fs	het	Frameshift	AD	LP	敲除基因小鼠在器官发生过程中显示出胚胎致死率和心肌细胞形态改变。	室性心动过速
12	<i>TTN</i>	c.15313C>T c.13254T>G	p.Arg5105* p.Tyr4418*	het het	Stop Gain Stop Gain	AR/AD	VUS VUS	纯合突变小鼠在额鼻肿块、第一分支弓和体细胞以及血管、心脏和骨骼肌缺陷中表现出胚胎发生缺陷,导致生长迟缓、肌肉无力、姿势异常和过早死亡,范围从胚胎日11.5到8周龄。	致命性扩张型心肌病
	<i>COL5A2</i>	c.3193G>T	p.Gly1065*	het	Stop Gain	AD	LP	敲除基因小鼠出现骨骼发育畸形,并且大多数纯合子在出生后48小时内死亡。	Ehlers-Danlos综合征

因。对应的基因变异位点信息见表1。携带变异组与无变异组的孕妇年龄、孕周、流产史及胎儿性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 候选基因的功能分析

对17个候选基因进行GO/KEGG富集分析,富集结果

主要涉及房室管发育、心肌肥厚、心率调节等胚胎心脏发育过程,以及肌丝滑动、骨骼肌收缩、肌节组织的结构组成、钙调蛋白结合调控等与心肌、骨骼肌收缩相关过程,还有胶原蛋白的细胞外基质成分等与细胞信号转导、黏附及组织屏障功能相关过程。见图2。

表2 携带变异组和无变异组的一般资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

组别	n	年龄	孕周	流产史 ^a		胎儿性别	
				SPL	RPL	男	女
携带变异组	13	30.23±2.86	8.46±3.41	7(53.85)	6(46.15)	5(38.46)	8(61.54)
无变异组	87	31.94±4.6	8.45±2.68	44(53.01)	39(46.99)	42(48.28)	45(51.72)
t/χ^2 值		-1.298	0.016		0.003		0.437
P值		0.080	0.631		0.955		0.508

注:a表示有4个流产史数据缺失,已作剔除处理。

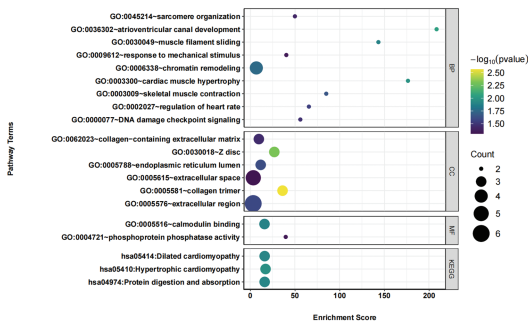


图2 候选基因的GO/KEGG富集分析气泡图

3 讨论

自然流产的病因学研究长期以来主要聚焦于染色体非整倍体、结构性异常及母体因素等方面^[5-6],而单基因致病变异在其发生中的作用仍认识有限。随着高通量测序技术的发展,尤其是WES的广泛应用,越来越多的研究表明^[7-8],在核型与拷贝数变异(CNV-seq)均未见异常的自然流产案例中,单基因变异可能是导致胚胎发育停滞的重要遗传因素。

本研究通过对100例染色体核型正常且拷贝数变异分析(CNV-Seq)未检出>0.5 Mb微缺失/1 Mb重复的自然流产样本进行WES检测,在13例样本中鉴定出17个基因的21个具有诊断价值的变异。致病性与可能致病性变异的阳性率(18%)凸显单基因变异在胚胎致死中的潜在作用,本研究携带变异组与无变异组在孕妇年龄、流产史、孕周和胎儿性别分布上无显著性差异,分析原因:单基因变异的复发率取决于变异的来源是父母遗传还是新发,与是否携带变异无关;同理,胚胎发育时的孕周大小是由基因变异引起的表型严重程度决定的,而与有无携带变异无关^[9]。研究结果表明WES可应用于所有核型正常流产病例,而不仅限于复发性流产(RPL)或特定年龄、孕周群体。

功能机制层面,GO/KEGG富集分析提示候选基因显著富集于心脏发育、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)结构与肌节组装等相关通路,这些通路的基因变异可能通过直接(胚胎器官畸形)或间接(细胞外基质(ECM)结构破坏导致全身性功能异常)途径导致妊娠终止。PTPN11与GATA4

变异与心脏形态发生相关,与小鼠基因组数据库(MGI)及Fabiani等^[10]在动物模型和家系研究中观察到的表型一致;同时,本研究还发现多个与心肌收缩功能相关的基因(如RYR2、MYH7、TTN)发生变异,可能通过影响钙调蛋白的调控机制使心脏节律出现异常^[11]和破坏肌球蛋白或肌联蛋白的结构功能使心肌肌节失调^[12-13],提示心脏功能异常可能是导致胚胎发育的重要机制之一。COL4A3与COL5A2基因变异则可能通过破坏基底膜结构完整性^[14],影响胚胎组织支持与屏障功能,以及敲除基因小鼠模型中表现出的骨骼发育异常进而导致胚胎发育。

综上所述,本研究发现胚胎发育的单基因病因,强调了单基因变异在自然流产中的重要性,后续还需要进一步的功能实验来验证,为未来的研究提供理论基础。

参考文献

- [1] Quenby S, Gallos I-D, Dhillon-Smith R-K, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1658-1667.
- [2] 郭婷婷, 姜欢, 胡航展, 等. 孕早期自然流产遗传学病因及其相关因素分析[J]. 检验医学, 2025, 40(4): 383-387.
- [3] 全外显子组测序技术在产前诊断中的应用协作组, 姜桂予, 侯巧芳, 等. 全外显子组测序技术在产前诊断中应用的专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(5): 457-463.
- [4] 杨志琴, 周芳宇, 于红松. 全外显子组测序在妊娠相关疾病中的应用与研究进展[J]. 遵义医科大学学报, 2025, 48(7): 757-766.
- [5] Deng T, Liao X, Zhu S. Recent Advances in Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion[J]. Obstet Gynecol Surv, 2022, 77(6): 355-366.
- [6] Mishra S, Singh S, Ashish A, et al. Unveiling immune and signalling proteins in recurrent pregnancy loss: GEO2R analysis sheds light[J]. Comput Biol Med, 2025, 194:110535.
- [7] Qahtani-NH Al, AbdulAzees S, Almandil N-B, et al. Whole-Genome Sequencing Reveals Exonic Variation of ASIC5 Gene Results in Recurrent Pregnancy Loss [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:699672.
- [8] Zhu Q, Liu J, Chen L, et al. Screening of Candidate Patho-

急性胰腺炎患者血清 UMOD、Cys-C、miR-21-3p 表达水平及其对并发急性肾损伤的预测价值

张素梅¹ 薛晓培^{2*} 汪娟³

[摘要] **目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者血清尿调节素(UMOD)、胱抑素C(Cys-C)、微小核糖核酸(miR)-21-3p表达水平及其对并发急性肾损伤(AKI)的预测价值。**方法** 回顾性选取如皋市中医医院2024年3月至2025年3月收治的117例急性胰腺炎患者,作为观察组,并根据患者是否并发急性肾损伤分为AKI组($n=39$)、单纯AP组($n=78$),另选取同期73例未患有AP和AKI的住院患者作为对照组。比较两组及不同亚组间的血清UMOD、Cys-C、miR-21-3p水平,采用logistic多因素模型分析AP患者并发AKI的影响因素,并绘制ROC曲线评估UMOD、Cys-C、miR-21-3p对AP患者并发AKI的预测效能。另选取同期在院治疗的72例AP患者作为验证组进行外部验证。**结果** 与对照组比较,观察组血清UMOD较低,Cys-C、miR-21-3p水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与单纯AP组比较,AKI组血清CRP、Cys-C、miR-21-3p水平较高,Alb、UMOD水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素分析显示,CRP、Cys-C、miR-21-3p是AP患者并发AKI的独立危险因素,Alb、UMOD为保护因素($P<0.05$);ROC曲线分析显示,UMOD、Cys-C、miR-21-3p联合预测AP患者并发AKI的AUC为0.939,优于单一检测($P<0.05$),且外部验证ROC显示,三者联合预测的AUC为0.923。**结论** AP患者血清UMOD水平降低,Cys-C、miR-21-3p表达水平升高,均为AP患者并发AKI独立影响因素,三者联合对AP患者并发AKI的预测价值较好。

[关键词] 急性胰腺炎;急性肾损伤;尿调节素;胱抑素C;微小核糖核酸-21-3p

Serum expression levels of UMOD, Cys-C, and miR-21-3p in patients with acute pancreatitis and their predictive value for concurrent acute kidney injury

ZHANG Sumei¹, XUE Xiaopei^{2*}, WANG Juan³

(1. Gastroenterology Department, 2. Gastroenterology Department, 3. Hemodialysis Room, Rugao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rugao, Jiangsu, China, 226500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the serum expression levels of uromodulin(UMOD), cystatin C(Cys-C), and microRNA(miR)-21-3p in patients with acute pancreatitis(AP), and their predictive value for concurrent acute kidney injury(AKI). **Methods** A total of 117 AP patients were admitted to Rugao Traditional Chinese Medicine Hospital from March 2024 to March 2025 were retrospectively selected as the observation group. They were further divided into the AKI subgroup($n=39$) and the isolated AP subgroup($n=78$) based on the occurrence of AKI. Additionally, another 73 hospitalized patients without AP or AKI during the same period were selected as the control group. Serum levels of UMOD, Cys-C, and miR-21-3p were compared between groups and subgroups. A logistic multivariate model was used to analyze influencing factors of concurrent AKI in AP patients, and ROC curves were plotted to evaluate the predictive efficacy of UMOD, Cys-C, and miR-21-3p for AKI in AP patients. Additionally, 72 AP patients treated in the hospital during the same period were selected as the validation group for external validation. **Results** Compared to the control group, the observation group showed lower serum UMOD levels and higher Cys-C and miR-21-3p expression levels, and the differences were statistically significant($P<0.05$). Compared to the isolated AP subgroup, the AKI subgroup presented higher serum C-reactive protein(CRP), Cys-C, and miR-21-3p expression levels, and lower albumin(Alb) and UMOD levels, and the differences were statistically significant($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that CRP, Cys-C, and miR-21-3p were independent risk factors for concurrent AKI in AP patients, while

基金项目:如皋市科学技术局项目(MSZ2023079)

作者单位:1.如皋市中医医院消化内科,江苏,如皋 226500

2.如皋市中医医院消化内科,江苏,如皋 226500

3.如皋市中医医院血透室,江苏,如皋 226500

*通信作者:薛晓培, E-mail:13773781640@163.com

Alb and UMOD were protective factors ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of combined prediction of UMOD, Cys-C, and *miR-21-3p* for AP patients complicated with AKI was 0.939, which was superior to single detection, and external validation ROC showed that the AUC of their combined prediction was 0.923. **Conclusion** In AP patients, decreased serum UMOD levels and increased Cys-C and *miR-21-3p* expression levels are independent influencing factors for concurrent AKI. The combined detection of these three markers shows good predictive value for AKI in AP patients.

[KEY WORDS] Acute pancreatitis; Acute kidney injury; Uromodulin; Cystatin C; MicroRNA-21-3p

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的一种急腹症,其全球发病率呈逐年上升趋势,据统计,约20%的患者可进展为重症AP,其病死率较高^[1]。急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是AP的严重并发症之一,发生率约为15%,死亡率达74.7%~81%,显著增加了患者的经济和社会医疗负担^[2]。早期识别AKI高危患者并及时干预,对改善AP患者预后具有重要意义。尿调节素(Uromodulin, UMOD)是一种主要由肾脏产生并分泌到尿液中的蛋白质,近年来研究发现其在血清中的水平变化与肾脏损伤密切相关^[3]。胱抑素C(cystatin c, Cys-C)作为一种内源性肾功能指标,已被广泛用于评估肾功能损伤的程度^[4]。此外,微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)在多种疾病的发生发展及预后评估中发挥重要作用,其中已有研究报道*miR-21-3p*在胰腺炎和肾脏疾病中异常表达,且与患者肾功能有关^[5-6]。然而,关于UMOD、Cys-C以及*miR-21-3p*在AP并发AKI中的表达水平变化及其预测价值的研究尚不充分。本研究拟通过分析AP患者血清UMOD、Cys-C、*miR-21-3p*表达水平,探讨三者联合对AKI的预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据样本量计算公式 $n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{\rho(1\rho)}}{\delta} \right)^2$, 查阅文献 AP

患者发生AKI的概率(ρ)为12.6%~50.0%^[7]; $\alpha=0.05$, $\delta=0.03$, 计算至少需要44例样本,本研究回顾性选取如皋市中医院2024年3月至2025年3月收治的129例急性胰腺炎患者,经纳排标准剔除12例后,最终纳入117例作为观察组,并根据患者治疗期间是否并发急性肾损伤分为AKI组($n=39$)、单纯AP组($n=78$)。纳入标准:①符合AP的诊断标准^[8];②AKI组患者需符合AKI的诊断标准^[9];③入院检查资料及相关信息完整;④发病到入院治疗时间少于24 h。排除标准:①合并先天性肾功能不全或慢性肾病;②既往有肾脏手术史;③合并其他急性感染性疾病或危重疾病;④合并恶性肿瘤;⑤精神异常或配合度较低者。另选取同期73例未患有AP和AKI的住院患者作为对照组,以及同期在院治疗的72例AP患者作为验证组进行外部验证。对照组男39例,女34例;年龄(56.89±7.48)岁。观察组男69例,女48例;年龄(58.49±8.12)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过如皋市中医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过查阅病例系统和相关记录,收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(Body mass index, BMI)、疾病类型、合并症、吸烟、入院时相关实验室指标,包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C反应蛋白(c reactive protein, CRP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等。

1.2.2 血清学检测

采集患者入院次日的空腹静脉血6 mL,以4 200 r/min、半径10 cm进行8 min的离心处理后,取上清液分为两份存于-20℃环境中待测。取一份待测血清以酶联免疫吸附法严格按照试剂盒操作说明测定UMOD(上海谷研生物科技有限公司)、Cys-C(上海一研生物科技有限公司)水平;另一份待测血清加入Trizol试剂提取RNA,并按照操作方法进行逆转录,以实时荧光定量仪(MA-1610Q, 国械注准20203220944, 江苏迅睿生物技术有限公司)对*miR-21-3p*进行扩增。反应条件:预变性:95℃(10 min),循环45次:95℃(15 s, 变性),60℃(60 s, 退火和延伸)。以U6作为内参,引物序列:正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACAA3';反向5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。*miR-21-3p*引物序列:正向5'-ACTCCTACGACTTAGACATG-3',反向5'-GACTGTATGCTGTCGTAG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*miR-21-3p*的相对表达量,取重复实验3次的平均值。

1.3 统计学方法

统计学分析软件为SPSS 26.0。计量资料均通过k-s检验,以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验;计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验。采用多因素logistic模型分析AP患者并发AKI的影响因素,以ROC曲线评估UMOD、Cys-C、*miR-21-3p*对AP患者并发AKI的预测效能。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清UMOD、Cys-C、*miR-21-3p*水平比较

观察组血清UMOD水平低于对照组,Cys-C、*miR-21-3p*水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清UMOD、Cys-C、*miR-21-3p*水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UMOD($\mu\text{g/L}$)	Cys-C(mg/L)	<i>miR-21-3p</i>
对照组	73	34.82±4.26	0.78±0.23	0.96±0.21
观察组	117	19.22±3.41	1.01±0.32	1.82±0.43
t值		27.830	5.338	16.261
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AP患者并发AKI的单因素分析

与单纯AP组比较,AKI组CRP、Cys-C、miR-21-3p水平较高,Alb、UMOD水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、性别、BMI、AP类型、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、吸烟、饮酒、WBC、TG、SCr、BUN比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 AP患者并发AKI的单因素分析 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

指标	单纯AP组 ($n=78$)	AKI组 ($n=39$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	58.97±7.64	57.51±8.86	0.923	0.358
性别			0.636	0.425
男	48(61.54)	21(53.85)		
女	30(38.46)	18(46.15)		
BMI(kg/m ²)	23.38±1.82	23.97±1.74	1.677	0.096
AP类型			1.383	0.501
胆源性	49(62.83)	22(56.41)		
高甘油三酯血症性	14(17.95)	9(23.08)		
其他	10(12.82)	8(20.51)		
合并症				
高血压	37(47.44)	13(33.33)	2.113	0.146
糖尿病	22(28.21)	15(38.46)	1.265	0.261
高脂血症	41(52.56)	24(61.54)	0.848	0.357
吸烟	34(43.59)	14(35.90)	0.636	0.425
饮酒	33(42.31)	20(51.28)	0.845	0.358
WBC($\times 10^9/L$)	16.62±2.34	17.15±2.16	1.184	0.239
CRP(mg/L)	89.34±7.97	95.71±4.30	6.825	<0.001
TG(mmol/L)	2.28±0.47	2.39±0.52	1.152	0.252
Alb(g/L)	34.27±7.38	30.10±5.14	3.163	0.002
SCr($\mu\text{mol/L}$)	77.34±9.69	81.02±12.83	1.733	0.086
BUN(mmol/L)	10.43±2.14	11.21±2.15	1.856	0.066
UMOD($\mu\text{g/L}$)	22.43±3.21	17.94±3.52	6.905	<0.001
Cys-C(mg/L)	0.91±0.23	1.23±0.38	5.659	<0.001
miR-21-3p	1.65±0.36	2.14±0.53	5.896	<0.001

2.3 AP患者并发AKI的多因素分析

将单因素分析中有统计学差异的项目作为自变量按照原值输入多因素logistic回归模型,是否发生AKI作为因变量进行分析,结果显示,CRP、Cys-C、miR-21-3p为AP患者并发AKI的独立危险因素,Alb、UMOD为保护因素($P<0.05$)。见表3。

表3 AP患者并发AKI的多因素分析

变量	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P 值
CRP	1.097	0.327	11.254	2.995	1.578~5.686	0.001
Alb	-1.821	0.653	7.776	0.162	0.045~0.582	0.005
UMOD	-0.385	0.098	15.434	0.681	0.561~0.826	<0.001
Cys-C	0.422	0.112	14.197	1.525	1.224~1.899	<0.001
miR-21-3p	1.744	0.478	13.312	5.720	2.241~14.598	<0.001

2.4 血清UMOD、Cys-C、miR-21-3p对AP患者并发AKI的预测效能

ROC曲线分析显示,血清UMOD、Cys-C、miR-21-3p预测AP患者并发AKI的AUC分别为0.839、0.818、0.788,三项联合的AUC为0.939,敏感度为0.923,特异度为0.885,95%CI为0.887~0.995。见表4、图1。

表4 血清UMOD、Cys-C、miR-21-3p对AP患者并发AKI的预测效能

指标	敏感度	特异度	AUC	截断值	95% CI	P 值
UMOD	0.872	0.705	0.839	21.270 $\mu\text{g/L}$	0.762~0.915	<0.001
Cys-C	0.744	0.846	0.818	1.145 mg/L	0.723~0.912	<0.001
miR-21-3p	0.795	0.692	0.788	1.875	0.690~0.885	<0.001
三项联合	0.923	0.885	0.939		0.887~0.995	<0.001

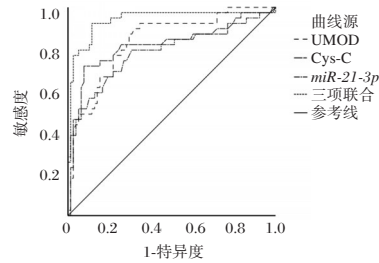


图1 ROC曲线图

3 讨论

重症AP病情进展迅速且凶险,易引发多个器官功能障碍,包括肾脏损伤引发的AKI,严重威胁患者的生命健康^[10]。本研究旨在通过检测AP患者血清中UMOD、Cys-C水平以及miR-21-3p的表达情况,并评估其对AP并发AKI的预测价值,以期对AP并发AKI的早期预警提供新的参考依据。

胰酶过早激活引发胰腺及周围组织自身消化,激活的胰酶入血损伤血管内皮并引发炎症,导致液体外渗,从而引发低血容量及肾灌注不足,同时,炎症因子收缩肾血管,加剧肾血流减少,造成肾损伤^[11-12]。UMOD是一种由肾脏分泌的糖蛋白,合成后通过蛋白水解切割以可溶形式释放到尿液中,可调节水电解质平衡、调节免疫功能、预防尿路感染等,其水平在肾损伤患者中下降^[13]。Wen等^[14]对656 AKI患者进行前瞻队列研究发现,UMOD升高可使患者后续发生慢性肾衰的风险下降40%。赵沛等^[15]通过检测原发性肾病患者血清指标,发现院内发生AKI的患者其CysC水平高于未发生组,且独立影响肾病患者并发AKI。miR-21-3p一类长度约22个核苷酸的非编码RNA分子,通过与靶基因mRNA的3'非翻译区结合,调控炎症因子及凋亡相关基因,在AP患者中呈高表达水平,且与疾病严重程度呈正相关^[16]。

本研究结果显示,与对照组相比,观察组血清UMOD水平降低,Cys-C、miR-21-3p水平升高;与单纯AP组相比,AKI组CRP、Cys-C、miR-21-3p水平更高,而Alb、UMOD水平更低。多因素分析显示,CRP、Cys-C、miR-21-3p为AP患者并发AKI的独立危险因素,Alb、UMOD为保护因素。分析其原因为,CRP是一种急性时相反应蛋白,高水平的CRP提示AP患者全身炎症反应较重,CRP可能通过激活补体系统、促进白细胞聚集和释放炎症介质,进一步加重肾脏损伤;AP引发的低血容量和肾灌注不足直接导致肾小球滤过率下降,使Cys-C清除减少,导致血清水平升高,同时,高水平Cys-C可通过激活溶酶体蛋白酶或促进肾小管上皮细胞凋亡,进一步降低肾功能储备;AP早期胰酶激活引发全身炎症反应,诱导

miR-21-3p 表达上调,高表达的 *miR-21-3p* 通过靶向抑制抗炎基因(如 p53、PTEN)或激活促炎因子,进一步放大炎症级联反应,增强肾血管收缩和内皮损伤,减少肾血流量,进而加重肾脏损伤^[17]。Alb 是重要的营养物质,可维持血浆胶体渗透压,并中和自由基,但营养消耗与炎症导致 AP 并发 AKI 患者的 Alb 水平降低,其维持胶体渗透压和抗氧化的功能受损,使得肾脏更易发生水肿与氧化应激。AP 并发 AKI 时,肾灌注不足和炎症因子抑制肾小管上皮细胞合成 UMOD,导致其释放减少,而 UMOD 降低进一步削弱其对水电解质平衡的调节作用和抗凋亡功能,提示 UMOD 水平下降是肾脏自身保护能力受损的重要标志^[18]。

ROC 结果显示,血清 UMOD、Cys-C、*miR-21-3p* 预测 AP 患者并发 AKI 的 AUC 分别为 0.839、0.818、0.788,而三者联合预测的 AUC 提高至 0.939,灵敏度达 92.3%,特异度达 88.5%,且外部验证联合检测的 AUC 为 0.923,提示联合检测具有更优的预测效能。根据这一结果,建议在临床实践中,可将 $UMOD < 21.270 \mu\text{g/L}$ 、 $Cys-C > 1.145 \text{mg/L}$ 、*miR-21-3p* > 1.875 作为一套风险评估阈值。

综上所述,本研究提示在 AP 患者中,血清 Cys-C 和 *miR-21-3p* 水平升高、UMOD 水平降低是并发 AKI 的独立影响因素,三者联合检测对 AP 并发 AKI 具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 周婷婷,肖波,何文静,等.基于 CT 平扫影像学及实验室指标早期预测急性胰腺炎严重程度[J].放射学实践, 2025, 40(4):493-500.
- [2] Wu W, Zhang YP, Zhang YL, et al. Nonlinear association between estimated plasma volume status and acute kidney injury in acute pancreatitis patients[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(20):105269.
- [3] Bazua-Valenti S, Brown MR, Zavras J, et al. Disrupted uromodulin trafficking is rescued by targeting TMED cargo receptors[J]. J Clin Invest, 2024, 134(24):e180347.
- [4] 张松雨,姚明杨,周晓铎. I 型心肾综合征患者血清脑钠肽、胱抑素 C、肾损伤分子水平及与急性肾损伤的相关性和预测价值[J].中国血液净化, 2022, 21(4):231-234.
- [5] 李晓蓉,姚家喜,施志斌.SAA、GRP78、*miR-21-3p* 与老年急性胰腺炎 Ranson 和 APACHE II 评分的关联性[J].中国老年学杂志, 2025, 45(5):1092-1095.
- [6] 王林娜,张靖辉.血清淀粉样蛋白 A、白介素 6、肿瘤坏死因子 α 及微小 RNA 在脓毒症并发急性肾损伤患儿中的表达及预后评估价值研究[J].中国全科医学, 2025, 28(3):293-298.
- [7] 陈美颖,陈木欣,王明欣,等.重症急性胰腺炎患者并发急性肾损伤危险因素的 Meta 分析[J].中国全科医学, 2022, 25(30):3834-3842.
- [8] 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].中华消化外科杂志, 2021, 20(7):730-739.
- [9] 国家慢性肾病临床医学研究中心,中国医师协会肾脏内科医师分会,中国急性肾损伤临床实践指南专家组.中国急性肾损伤临床实践指南[J].中华医学杂志, 2023, 103(42):3332-3366.
- [10] Haodong Z, Jiongiong C, Jia C, et al. Association of mean arterial pressure and in-hospital mortality in critically ill patients with acute pancreatitis-associated acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. Ren Fail, 2025, 47(1):2494043.
- [11] Ul Hassan MS, Mobusher M, Mansoor MH, et al. Prevalence and Associated Risk Factors of Acute Pancreatitis in Patients With Gallstones: A Cross-Sectional Study[J]. Cureus, 2025, 17(5):e84220.
- [12] 李爱林,袁鼎山,包玉华,等.丹红注射液联合肝素治疗脓毒症并发急性肾损伤的效果[J].西北药学杂志, 2024, 39(1):111-115.
- [13] 王忠丽,王立立,张婷婷,等.血清尿蛋白与高血压肾损害的相关性[J].中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(10):964-970.
- [14] Wen Y, Xu L, Melchinger I, et al. Longitudinal biomarkers and kidney disease progression after acute kidney injury [J]. JCI Insight, 2023, 8(9):e167731.
- [15] 赵沛,赵黎,苑玉聪.血清 $\beta 2$ -MG、Cys-C、NGAL 联合检测在原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6):1025-1029.
- [16] Wu K, Wang L, Fu G, et al. Expression and clinical significance of microRNA-21-3p and microRNA-551-5p in patients with acute pancreatitis [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2020, 32(4):463-467.
- [17] 吕丽婷,高巧婧,张金梅,等.中等强度间歇有氧训练通过抑制 *miR-21-3p* 介导的凋亡途径减缓大鼠脑衰老[J].中国运动医学杂志, 2024, 43(12):969-980.
- [18] Vonbrunn E, Ebert N, Cordasic N, et al. Serum Uromodulin as early marker for ischemic acute kidney injury and nephron loss: association with kidney tissue distribution pattern [J]. J Transl Med, 2025, 23(1):323.
- [9] Lin L, Zhang Y, Pan H, et al. Clinical and genetic characteristics and prenatal diagnosis of patients presented GDD/ID with rare monogenic causes[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 317.
- [10] Fabiani M, Zangheri C, Cima A, et al. Characterization of a Novel GATA4 Missense Variant p. Gly303Trp in a Family with Septal Heart Defects and Pulmonary Stenosis [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(10): 4931.
- [11] Gong D, Chi X, Wei J, et al. Modulation of cardiac ryandine receptor 2 by calmodulin [J]. Nature, 2019, 572(7769): 347-351.
- [12] Chen J, Xing Y, Sun J, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genes and Mechanisms [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2025, 30(2): 25714.
- [13] Granzier H-L, Labeit S. Discovery of Titin and Its Role in Heart Function and Disease [J]. Circ Res, 2025, 136(1): 135-157.
- [14] Matthaïou A, Poulli T, Deltas C. Prevalence of clinical, pathological and molecular features of glomerular basement membrane nephropathy caused by COL4A3 or COL4A4 mutations: a systematic review [J]. Clin Kidney J, 2020, 13(6): 1025-1036.

(上接第 463 页)

genic Genes for Spontaneous Abortion Using Whole Exome Sequencing [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2022, 25(9): 1462-1473.

超声造影联合血清 *CRLF1*、Ki-67、MMP11 对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值

李昊 郭家阳 李晓青 张鸣巍 杜欣帅 刘昕*

[摘要] **目的** 研究超声造影联合血清细胞因子受体样因子1(*CRLF1*)、Ki-67抗原(Ki-67)、基质金属蛋白酶11(MMP11)对乳腺癌腋窝淋巴结转移(ALNM)的诊断价值。**方法** 选择2023年12月至2025年2月于河北省保定市第一中心医院治疗的女性乳腺癌患者108例,所有患者均行超声造影检查及血清*CRLF1*、Ki-67、MMP11检测。按照术中快速病理检查结果将所有患者分为ALNM组、无ALNM组。比较两组临床资料、超声造影特征、血清*CRLF1*、Ki-67、MMP11水平。以ROC曲线分析超声造影联合血清*CRLF1*、Ki-67、MMP11水平诊断ALNM的诊断效能;以多因素Logistic回归分析乳腺癌ALNM的影响因素。**结果** 经术后病理检测,乳腺癌ALNM发生率为20.37%(22/108)。ALNM组、无ALNM组年龄、病灶部位、绝经情况、病灶直径、T分期、病理类型等临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ALNM组有周边有声晕、血流分级Ⅱ、Ⅲ级、最大皮质厚度 >3 mm、增强后范围扩大占比及峰值强度均大于无ALNM组,达峰时间短于无ALNM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ALNM组血清*CRLF1* mRNA低于无ALNM组,血清Ki-67、MMP11均高于无ALNM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经ROC曲线分析,超声造影联合血清*CRLF1*、Ki-67、MMP11对乳腺癌ALNM的诊断效能均高于四者单独检测($P<0.05$)。经多因素Logistic回归分析,血清*CRLF1*水平降低,血清Ki-67、MMP11水平升高是乳腺癌ALNM的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 超声造影联合血清*CRLF1*、Ki-67、MMP11可提高乳腺癌ALNM的诊断效能。

[关键词] 超声造影; *CRLF1*; Ki-67; MMP11; 乳腺癌; 腋窝淋巴结转移

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 in axillary lymph node metastasis of breast cancer

LI Hao, GUO Jiayang, LI Xiaoqing, ZHANG Mingwei, DU Xinshuai, LIU Xin*

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

[ABSTRACT] **Objective** To study the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum cytokine receptor-like factor 1 (*CRLF1*), Ki-67 antigen (Ki-67), and matrix metalloproteinase 11 (MMP11) for detecting axillary lymph node metastasis in breast cancer (ALNM). **Methods** A total of 108 female breast cancer patients treated at the First Central Hospital of Baoding City, Hebei Province from December 2023 to February 2025 were selected for the study. All patients underwent contrast-enhanced ultrasound examinations and had their serum levels of *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 detected. The patients were then divided into two groups: the ALNM group and the non-ALNM group based on intraoperative rapid pathological examination results. The clinical data, contrast-enhanced ultrasound features, and serum levels of *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 were compared between the two groups. The diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound combined with serum levels of *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 in diagnosing ALNM was analyzed using ROC curves. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of ALNM in breast cancer. **Results** Postoperative pathological examination showed that the incidence of ALNM in breast cancer was 20.37% (22/108). There was no statistically significant difference in clinical data such as age, lesion location, menopause status, lesion diameter, T stage, and pathological type between the ALNM group and the non-ALNM group ($P>0.05$). The ALNM group had peripheral sound halos, blood flow grades Ⅱ and Ⅲ, maximum cortical thickness >3 mm, the proportion of expanded range after enhancement and peak intensity, all of which were greater than those in the non-ALNM group. Additionally, the peak time was shorter than that in the non-ALNM group, with the difference being statistically significant ($P<0.05$). The serum *CRLF1* mRNA in the ALNM group was

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20240865)

作者单位:河北省保定市第一中心医院超声科,河北,保定 071000

*通信作者:刘昕, E-mail:lx3369@126.com

lower than that in the non-ALNM group, while the serum Ki-67 and MMP11 levels were both higher than those in the non-ALNM group, with the difference being statistically significant ($P<0.05$). Through ROC curve analysis, the diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound combined with serum *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 for ALNM in breast cancer was higher than that of the individual detection of the four ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that decreased serum *CRLF1* level and elevated serum Ki-67 and MMP11 levels were independent risk factors for ALNM in breast cancer ($P<0.05$). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound combined with serum *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 has a high diagnostic efficacy for ALNM in breast cancer. The levels of serum *CRLF1*, Ki-67, and MMP11 are independent risk factors for ALNM in breast cancer.

[KEY WORDS] Contrast-enhanced ultrasound; *CRLF1*; Ki-67; MMP11; Breast cancer; Axillary lymph node metastasis

乳腺癌为多发于中老年女性的恶性肿瘤,具有较高的发病率、致死率^[1]。淋巴结转移是评价乳腺癌分期、制定治疗方案的重要依据,明确是否发生腋窝淋巴结转移(Axillary lymph node metastasis, ALNM)对于乳腺癌患者的临床治疗、评价预后具有积极意义^[2]。病理检查是评价乳腺癌 ALNM 的金标准,但因其为侵袭性操作,不易被患者接受^[3]。超声造影分辨率高,可清晰观察淋巴管及淋巴结的结构特征,且具有无创、可重复性等特点,目前已成为临床诊断乳腺癌 ALNM 的重要方法^[4]。资料显示^[5],超声造影诊断乳腺癌 ALNM 尽管具有上述优势,但对于症状不典型的患者,其诊断效能相对较差。研究发现^[6],细胞因子受体样因子 1 (Cytokine receptor-like factor 1, *CRLF1*)、Ki-67 抗原(Ki-67 antigen, Ki-67)、基质金属蛋白酶 11(Matrix metalloproteinase 11, MMP11)均为评价恶性肿瘤转移的重要指标,其中 *CRLF1* 可经激活下游信号通路,在细胞增殖、分化中发挥作用;Ki-67 能反映细胞增殖状况,其高表达与肿瘤细胞增殖、转移关系密切^[7];MMP11 可降解细胞外基质,参与恶性肿瘤的发生及转移^[8]。本研究将分析超声造影联合血清 *CRLF1*、Ki-67、MMP11 诊断乳腺癌 ALNM 的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2023 年 12 月至 2025 年 2 月于河北省保定市第一中心医院治疗的女性乳腺癌患者 108 例。纳入标准:①依据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》^[9]诊断为乳腺癌者;②首诊乳腺癌者;③原发乳腺癌者;④知情同意者;⑤手术治疗者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤或其病史者;②多发病灶者;③造影剂过敏者;④检查前行乳腺放疗、手术治疗者;⑤合并免疫性疾病者;⑥妊娠期、哺乳期者;⑦依从性差者;⑧肝肾功能异常者。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 患者临床资料采集

采集所有患者年龄、病灶侧别、绝经情况、病灶直径、T 分期、病理类型等临床资料。

1.2.2 超声造影检查

以超声诊断仪(ARIETTA70)[Philips Epiq7]线阵探头

进行超声造影检查。患者取平卧位,充分暴露患侧胸部,对乳房、腋窝进行扫查,采集可疑病灶灰阶、彩色图像。选择造影对比模式,选取感兴趣区域。经上肢静脉团注造影剂六氟化硫(声诺维)微泡 4.8 mL,保持切面不变,采集动态图像,记录病灶及可疑淋巴结的灰阶特征:如形态、位置、大小等,超声造影特征:如增强模式、达峰时间等。

1.2.3 血清 *CRLF1*、Ki-67、MMP11 检测

患者入院后,抽取清晨空腹静脉血 3 mL,离心机(离心半径:10 cm;离心时间:20 min;转数:3 000 r/min)离心后提取血清。*CRLF1* 基因检测送迪安诊断。采用 qRT-PCR 法检测血清 *CRLF1* mRNA 相对表达水平;采用 ELISA 法检测血清 Ki-67、MMP11 水平。试剂盒分别购于广州市锐博生物科技有限公司、武汉益普生物科技有限公司、普健生物(武汉)科技有限公司。

1.2.4 病理检查及分组

所有患者均行乳腺癌根治术,术后石蜡标本病理诊断腋窝前哨淋巴结,依据《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》^[10]明确是否发生 ALNM,阳性者行腋窝淋巴结清扫术。所有患者按照术后石蜡标本病理诊断结果分为 ALNM 组($n=22$)、无 ALNM 组($n=86$)。

1.3 统计学方法

以统计软件 SPSS 25.0 分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验。以 ROC 曲线分析超声造影联合血清 *CRLF1*、Ki-67、MMP11 水平诊断 ALNM 的诊断效能。采用多因素 Logistic 回归分析乳腺癌 ALNM 的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

经术后病理检测,共有 22 例乳腺癌患者发生 ALNM,乳腺癌 ALNM 发生率为 20.37%。两组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组超声造影特征比较

ALNM 组有周边有声晕、血流分级 II、III 级、最大皮层厚度 >3 mm、增强后范围扩大占比及峰值强度均大于无 ALNM 组,达峰时间小于无 ALNM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

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

指标	ALNM组 (n=22)	无ALNM组 (n=86)	χ^2/t 值	P值	
年龄(岁)	51.97±5.32	52.19±5.38	0.172	0.864	
病灶部位	左侧	8(36.36)	34(39.53)	0.085	0.959
	右侧	12(54.55)	44(51.16)		
	双侧	2(9.09)	8(9.30)		
绝经情况	是	18(81.82)	69(80.23)	0.018	0.893
	否	4(18.18)	17(19.77)		
病灶直径(cm)	1.32±0.15	1.30±0.14	0.589	0.557	
T分期	T1期	14(63.64)	57(66.28)	0.054	0.817
	T2期	8(36.36)	29(33.72)		
病理类型	浸润性导管癌	17(77.27)	70(81.40)	0.641	0.726
	浸润性小叶癌	2(9.09)	9(10.47)		
	其他	3(13.64)	7(8.14)		

表2 两组超声造影特征比较 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

指标	ALNM组 (n=22)	无ALNM组 (n=86)	χ^2/t 值	P值	
周边声晕	有	17(77.27)	40(46.51)	6.590	0.010
	无	5(22.73)	46(53.49)		
血流分级	0、I级	10(45.45)	68(79.07)	8.559	0.003
	II、III级	12(54.55)	20(23.26)		
最大皮质厚度	≤3 mm	2(9.09)	51(59.30)	17.509	<0.001
	>3 mm	20(90.91)	35(40.70)		
增强后范围扩大	是	19(86.36)	33(38.37)	16.012	<0.001
	否	3(13.64)	53(61.63)		
达峰时间(s)	22.19±2.46	27.65±2.97	7.946	<0.001	
峰值强度(dB)	8.64±0.88	5.68±0.59	18.834	<0.001	

2.3 两组血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11 比较

ALNM组血清 *CRLF1* mRNA 低于无ALNM组,血清Ki-67、MMP11均高于无ALNM组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	<i>CRLF1</i> mRNA	Ki-67(ng/mL)	MMP11(ng/mL)
ALNM组	22	0.90±0.11	20.53±2.24	527.09±55.42
无ALNM组	86	1.43±0.16	15.76±1.82	418.75±43.08
t值		14.651	10.450	9.903
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表4 超声造影联合血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11 对乳腺癌ALNM的诊断效能

指标	敏感度	特异性	截断值	AUC	95% CI	P值
超声造影	0.86	0.85		0.863	0.854-0.927	<0.001
<i>CRLF1</i> mRNA	0.73	0.70	0.94	0.768	0.749-0.871	<0.001
Ki-67	0.74	0.71	19.51 ng/mL	0.783	0.766-0.896	<0.001
MMP11	0.75	0.72	513.98 ng/mL	0.796	0.780-0.902	<0.001
联合检测	0.96	0.94		0.906	0.894-0.969	<0.001

表5 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌ALNM的影响因素

指标	赋值方式	Wald χ^2 值	SE值	β 值	OR值	95% CI	P值
<i>CRLF1</i> mRNA	≤0.94=0, >0.94=1	4.343	0.265	0.542	1.775	1.037-2.796	0.031
Ki-67	≤19.51 ng/mL=0, >19.51 ng/mL=1	4.529	0.301	0.628	1.826	1.068-2.984	0.027
MMP11	≤513.98 ng/mL=0, >513.98 ng/mL=1	4.970	0.334	0.659	1.933	1.097-3.243	0.011

2.4 超声造影联合血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11 对乳腺癌ALNM的诊断效能

经ROC曲线分析,超声造影联合血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11对乳腺癌ALNM的诊断效能均高于四者单独检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

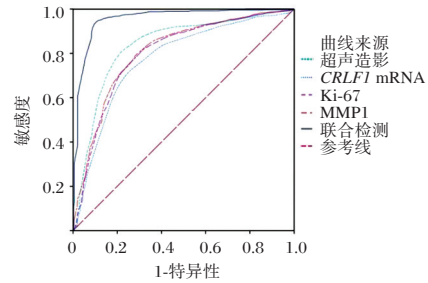


图1 ROC曲线

2.5 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌ALNM的影响因素

以患者是否发生ALNM为因变量(未发生=0,发生=1),以血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11水平为自变量,经多因素 Logistic 回归分析,血清 *CRLF1* mRNA水平降低, Ki-67、MMP11水平升高是乳腺癌ALNM的独立危险因素($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

早期明确乳腺癌ALNM是进行病灶分期、制定治疗方案以及评价患者预后的关键^[1]。前哨淋巴结(Sentinel lymph node, SLN)为原发性肿瘤淋巴结转移的首站淋巴结,若乳腺癌未发生SLN转移,则其发生淋巴结转移的可能性将显著降低,故既往多行SLN活检,以评价乳腺癌是否转移。SLN活检评价乳腺癌转移尽管具有一定优势,但因其为有创操作,常易导致患者出现局部积液、感觉障碍及上肢淋巴性水肿等并

发症,增加患者痛苦^[11]。超声造影可提供淋巴结血流灌注及增强信息,为乳腺癌 ALNM 提供依据,尽管超声造影诊断乳腺癌 ALNM 具有较高的诊断效能,但仍存在一定的误诊、漏诊率^[4-5],故临床需探索提高乳腺癌 ALNM 诊断效能的方法。

本研究中,两组临床资料无差异,说明乳腺癌 ALNM 的发生和患者年龄、病灶部位、绝经情况、病灶直径、T 分期、病理类型间的关系并不明显。ALNM 组有周边有声晕、血流分级 II、III 级、最大皮质厚度>3 mm、增强后范围扩大占比及峰值强度均大于无 ALNM 组,达峰时间小于无 ALNM 组,说明乳腺癌 ALNM 患者具有典型的超声造影特征。

本研究中,ALNM 组血清 *CRLF1* mRNA 低于无 ALNM 组,血清 Ki-67、MMP11 均高于无 ALNM 组,血清 *CRLF1* mRNA 水平降低,血清 Ki-67、MMP11 水平升高是乳腺癌 ALNM 的独立危险因素,说明乳腺癌 ALNM 患者 *CRLF1*、Ki-67、MMP11 异常表达,并在乳腺癌 ALNM 中发挥重要作用。*CRLF1* 为分泌蛋白,可经结合 p28、心肌营养素样细胞因子 1(CLCF1)提高特异性受体复合物活性,激活下游信号通路,促进细胞增殖及分化;CLCF1 可调控 JAK/STAT 信号通路活性,参与细胞增殖及凋亡,调控恶性肿瘤的发生及进展^[6,12]。*CRLF1* 是 miR-3065-3p 的下游靶标,可抑制结直肠癌干性及转移,miR-3065-3p 靶向抑制 *CRLF1* 可促进结直肠癌的干性和转移^[13]。Ki-67 为核蛋白,高表达于增殖细胞,可经影响细胞有丝分裂参与肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移;Ki-67 高表达可抑制细胞黏附,诱导细胞外基质重塑,加快肿瘤病灶新生血管形成,导致乳腺癌不良预后^[14]。研究证明,Ki-67 是影响乳腺癌 ALNM 的危险因素,其水平与乳腺癌 ALNM 正相关^[15]。MMP11 为促癌因子,在多种恶性肿瘤中高表达,可经促进基质代谢、降解参与恶性肿瘤的发生、发展进程;MMP11 可促进部分酶降解,诱导细胞外基质重构,参与乳腺癌 ALNM 进程;MMP11 可介导血管内皮生长因子表达,促进肿瘤血管生成,在肿瘤侵袭、转移中发挥重要作用^[16]。本研究中,经 ROC 曲线分析,超声造影联合血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11 对乳腺癌 ALNM 的诊断效能均高于四者单独检测,说明四者联合诊断乳腺癌 ALNM 可提高诊断效能,对于患者的早期诊治具有较高的临床价值。

综上所述,超声造影联合血清 *CRLF1* mRNA、Ki-67、MMP11 对乳腺癌 ALNM 具有较高的诊断效能,血清 *CRLF1* mRNA 水平降低,血清 Ki-67、MMP11 水平升高是乳腺癌 ALNM 的独立危险因素。

参考文献

- [1] 崔哲铭, 许嘉琪, 王甜甜, 等. DCE-MRI 联合 KDM6B、PD-L1 在乳腺癌诊断及预后评估中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(2): 221-225.
- [2] Hong M, Fan S, Xu Z, et al. MRI radiomics and biological correlations for predicting axillary lymph node burden in early-stage breast cancer[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 826.
- [3] Tinterri C, Canavese G, Gatzemeier W, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and re-opening of enrolment[J]. Br J Surg, 2023, 110(9): 1143-1152.
- [4] Mori N, Li L, Matsuda M, et al. Prospects of perfusion contrast-enhanced ultrasound (CE-US) in diagnosing axillary lymph node metastases in breast cancer: a comparison with lymphatic CE-US[J]. J Med Ultrason (2001), 2024, 51(4): 587-597.
- [5] Song Y, Liu J, Jin C, et al. Value of Contrast-Enhanced Ultrasound Combined with Immune-Inflammatory Markers in Predicting Axillary Lymph Node Metastasis of Breast Cancer[J]. Acad Radiol, 2024, 31(9): 3535-3545.
- [6] Xiang C, Chen L, Zhu S, et al. CRLF1 bridges AKT and mTORC2 through SIN1 to inhibit pyroptosis and enhance chemo-resistance in ovarian cancer[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(9): 662.
- [7] Wang Q, Li B, Liu Z, et al. Prediction model of axillary lymph node status using automated breast ultrasound (ABUS) and ki-67 status in early-stage breast cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 929.
- [8] Seyoum T, Bauer M, Girma S, et al. The expression of matrix metalloproteinase 2, 9 and 11 in Ethiopian breast cancer patients[J]. BMC Res Notes, 2023, 16(1): 253.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组, 邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1186.
- [10] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 169-175.
- [11] 杨乐, 张宇, 徐鑫, 等. CEUS-FNAC 联合血清 CA153、VEGF 检测对乳腺癌转移 SLN 的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(5): 927-930+934.
- [12] 孙骥, 熊永福, 崔文娟, 等. 分泌蛋白 CRLF1 表达对结直肠癌细胞增殖和细胞克隆能力的影响[J]. 现代医学, 2021, 49(9): 995-1001.
- [13] Li Y, Xun J, Wang B, et al. miR-3065-3p promotes stemness and metastasis by targeting CRLF1 in colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 429.
- [14] Gown AM. The Biomarker Ki-67: Promise, Potential, and Problems in Breast Cancer[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2023, 31(7): 478-484.
- [15] Crager M, Wijayawardana SR, Gruver AM, et al. Population-based estimate for the correlation of the Oncotype Dx Breast Recurrence Score result and Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx in HR+, HER2-, node-positive early breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2022, 24(1): 74.
- [16] Molière S, Lodi M, Leblanc S, et al. MMP-11 expression in early luminal breast cancer: associations with clinical, MRI, pathological characteristics, and disease-free survival[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 295.

呼伦贝尔地区育龄女性人群 *MTHFR* C677T 基因多态性分布特征

董占柱 包春喜 张利江 郑海军 米澜 李英智 包丽娜*

[摘要] **目的** 分析呼伦贝尔地区女性人群亚甲基四氢叶酸还原酶(*MTHFR*) 677T 基因多态性分布特征,分析其多态性位点的群体遗传学特征,为临床医师指导育龄女性精准化的叶酸补服方案提供科学依据。**方法** 以2022年3月至2025年2月在内蒙古林业总医院进行孕前和孕期检查的2 500例女性为研究对象,空腹抽取外周静脉血,并对全血样本进行基因组DNA提取,应用PCR-荧光探针法进行*MTHFR* C677T 基因多态性检测,分析检测结果及其基因多态性分布特征。**结果** 2 500例具有群体代表性的女性人群*MTHFR* C677T 基因CC、CT和TT基因型频率分别为18.04%、50.64%和31.32%,C、T等位基因频率分别为43.36%和56.64%,与长春、西安、郑州、北京比较差异无统计学意义($P>0.05$),与温州、杭州、昆明、上海、珠海、海口、深圳比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 呼伦贝尔市地区女性C677T位点基因杂合突变、纯合突变型别普遍高于南方地区,具有地域特异性。

[关键词] *MTHFR*; 基因多态性; 女性; 呼伦贝尔

Distribution characteristics of *MTHFR* C677T gene polymorphism in women of childbearing age in Hulunbuir

DONG Zhanzhu, BAO Chunxi, ZHANG Lijiang, ZHENG Haijun, MI Lan, LI Yingzhi, BAO Lina*

(Department of Clinical Laboratories, Inner Mongolia Forestry General Hospital, The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi, Inner Mongolia, China, 022150)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the distribution characteristics of the methylene-tetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677T gene polymorphism in women in the Hulunbuir region and the population genetic characteristics of its polymorphic sites, provide a scientific basis for clinicians to guide precise folic acid supplementation regimens for women of childbearing age. **Methods** A total of 2 500 women who underwent pre-pregnancy and pregnancy examinations at Inner Mongolia Forestry General Hospital from March 2022 to February 2025 were selected as the research subjects. Peripheral venous blood was drawn on a fasting basis, and genomic DNA was extracted from whole blood samples. The *MTHFR* C677T gene polymorphism was detected using PCR-fluorescence probe. The test results and the distribution characteristics of their gene polymorphisms were analyzed. **Results** The frequencies of the CC, CT, and TT genotypes of the *MTHFR* C677T gene in a population of 2 500 females were 18.04%, 50.64%, and 31.32% respectively. The frequencies of the C and T alleles were 43.36% and 56.64% respectively. There were no significant differences compared to Changchun, Xi'an, Zhengzhou, and Beijing ($P>0.05$), but there were significant differences compared to Wenzhou, Hangzhou, Kunming, Shanghai, Zhuhai, Haikou, and Shenzhen ($P<0.05$). **Conclusion** The prevalence of heterozygous and homozygous mutations of the C677T locus gene in females in the Hulunbuir area was generally higher than in the southern region, indicating regional specificity. Therefore, it is necessary to enhance the screening of the *MTHFR* C677T gene among women of childbearing age in this region and formulate a precise folic acid supplementation plan to achieve the goal of primary prevention.

[KEY WORDS] *MTHFR*; Gene polymorphism; Female; Hulunbuir

叶酸是人体所需的重要B族维生素之一,是氨基酸代谢、嘌呤和胸腺苷酸合成以及DNA甲基化过程中所必需的^[1],机体不能够自身合成,只能通过外界摄取。亚甲基四氢

叶酸还原酶(methylene-tetrahydrofolate reductase, *MTHFR*)是叶酸代谢的关键酶,其编码基因具有多种基因多态性,其中C677T基因变异是较为显著的影响叶酸代谢的遗传因

基金项目:内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0861)

作者单位:内蒙古民族大学第二临床医学院,内蒙古林业总医院检验科,内蒙古,牙克石 022150

*通信作者:包丽娜, E-mail:1207359887@qq.com

素^[2],677位点若发生TT突变,则MTHFR活性显著降低导致叶酸水平降低及高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症,从而增加发生妊娠高血压、复发性流产、神经管畸形和心脑血管疾病等孕产妇疾病及出生缺陷遗传疾病的风险^[3-7]。研究发现TT型孕妇生育先天性心脏病胎儿的风险是CC型7.69倍^[8],母亲携带TT基因型者子代患神经管畸形的风险为CC基因型者子代患神经管畸形1.94倍^[9]。因此,为育龄女性人群检测MTHFR C677T的突变情况,依据基因检测结果,实施精准化的叶酸补服方案,是预防新生儿出生缺陷既高效且经济的手段。为了解本地区育龄女性人群MTHFR C677T因多态性分布情况,制定精准化的叶酸补服方案,本研究对2022年3月至2025年2月期间在内蒙古林业总医院进行MTHFR C677T基因多态性检测的育龄女性测定结果进行分析总结,获得其群体遗传学分布情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究选取2022年3月至2025年2月在内蒙古林业总医院进行孕前和孕期检查的女性2507例为研究对象,年龄范围20~44岁,平均年龄(27.27±3.15)岁。纳入标准:①同意采集EDTA抗凝全血2 mL进行MTHFR C677T基因检测;②研究对象间无直系血缘关系;排除DNA核酸抽提不符合要求的女性,共获取有效样本2500份。排除标准:对患严重的肝肾疾病,血液系统疾病,恶性肿瘤,自身免疫性疾病以及近期有手术、外伤和严重感染者予以排除。本研究经院伦理委员会批准,所有女性研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器

一次性乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝真空采血管(浙江拱东医疗器械股份有限公司);亚甲基四氢叶酸还原酶MTHFR C677T基因检测试剂盒(深圳泰乐德医疗有限公司);Cobas z480全自动荧光定量PCR分析仪(德国罗氏公司);SIGMA1-4高速离心机(德国Sigma公司);GL-1800干式恒温器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);BSC-1500 II A2-X生物安全柜(济南鑫贝西生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 DNA提取

采集受检者静脉血2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。按深圳泰乐德医疗有限公司MTHFR C677T基因检测试剂盒说明书提取DNA。

1.3.2 实时荧光PCR检测

根据MTHFR C677T基因检测试剂盒说明书配制扩增体系:10 μL PCR混合液;0.25 μL探针;5.75 μL双蒸水;4 μL DNA模板;反应体积20 μL应用Cobas z480上进行扩增反应,反应条件:50℃ 2 min;95℃ 2 min;95℃ 15 s;60℃ 60 s(45个循环)。

1.3.3 结果判定:

①严格按照试剂盒说明书进行MTHFR C677T基因型别结果判定。②质量控制:阴性质控应靠近原点附近;阳性质控应位于中线附近,如果上述条件之一不符,则应按照试剂盒检测方法重新检测。

1.4 统计学方法

用HaploView 4.2软件进行单核苷酸多态性(SNPs)Hardy-Weinberg遗传平衡检验,Jamovi-2.3.18.0软件进行数据处理。计数资料n(%)表示,多组间比较采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传平衡检验

Hardy-Weinberg平衡分析:MTHFR C677T基因位点多态性检测结果符合Hardy-Weinberg遗传平衡($\chi^2=3.25, P=0.17$),说明纳入标准检测的样本具有群体代表性。

2.2 MTHFR C677T基因多态性的分布结果

呼伦贝尔地区女性MTHFR C677T基因型和等位基因频率分布情况与长春、西安、郑州、北京比较差异无统计学意义(P>0.05),与温州、杭州、昆明、上海、珠海、海口、深圳比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

3 讨论

近年来随着精准医学的快速发展,尤其是精准诊断技术

表1 呼伦贝尔地区女性与其他地区女性MTHFR C677T位点基因型频数和频率比较[n(%)]

地区	总例数	MTHFR基因677位点分型			χ^2 值	P值	MTHFR基因677位点分型频率		χ^2 值	P值
		CC例数	CT例数	TT例数			C	T		
呼伦贝尔	2500	451(18.04)	1266(50.64)	783(31.32)			2168(43.36)	2832(56.64)		
温州 ^[20]	1896	779(41.10)	862(45.60)	255(13.40)	16.41	<0.01	2420(63.80)	1372(36.20)	8.43	<0.01
长春 ^[16]	3405	648(19.03)	1676(49.22)	1081(31.75)	0.04	0.97	2972(43.65)	3838(56.35)	0.01	0.96
杭州 ^[21]	905	375(41.40)	470(52.00)	60(6.60)	25.32	<0.01	1220(67.41)	590(32.59)	11.72	<0.01
昆明 ^[22]	454	189(41.63)	216(47.58)	49(10.79)	19.47	<0.01	594(65.42)	314(34.58)	9.81	<0.01
西安 ^[17]	1966	428(21.78)	982(49.95)	556(28.27)	0.51	0.77	1838(46.74)	2094(53.25)	0.23	0.63
上海 ^[23]	995	328(33.00)	490(49.20)	177(17.80)	8.13	0.01	1146(57.59)	844(42.41)	4.05	0.04
郑州 ^[18]	1253	201(16.04)	542(43.26)	510(40.70)	1.92	0.38	944(37.67)	1562(62.33)	0.67	0.41
珠海 ^[24]	2138	1288(60.24)	728(34.05)	122(5.71)	43.73	<0.01	3304(77.32)	972(22.70)	24.13	<0.01
深圳 ^[25]	2466	1406(57.00)	670(27.20)	390(15.80)	32.41	<0.01	3482(70.60)	1450(29.40)	15.14	<0.01
海口 ^[26]	2852	1735(60.83)	930(32.61)	187(6.56)	43.32	<0.01	4400(77.14)	1304(22.86)	23.81	<0.01
北京 ^[19]	3945	912(23.10)	1976(50.10)	1057(26.80)	0.97	0.61	3800(48.16)	4090(51.84)	0.46	0.49

在临床检验中的应用愈发广泛,使得根据个体基因组型别或基因位点多态性指导临床个体化、精准化用药成为临床精准治疗所必须。通过对基因多态性的深入研究,可揭示其影响个体生理功能及疾病易感性的遗传密码,为疾病的精准预防、早期诊断与个性化医疗方案提供科学依据,从而在个体健康关怀与疾病防控中发挥至关重要的作用。

全球4%~5%的婴儿出生时患有严重的先天性异常,我国出生缺陷患病率为0.715%~19.184%^[10]。叶酸代谢障碍与多种出生缺陷密切相关,*MTHFR*是叶酸-甲硫氨酸代谢途径中的关键酶^[11-13],*MTHFR*基因位点突变导致*MTHFR*酶活性降低^[14],造成叶酸代谢障碍。叶酸代谢酶的基因多态性决定着个体利用叶酸的能力,根据*MTHFR 677C>T*位点基因多态性测定结果可以对个体叶酸利用能力进行综合评估,在制订叶酸补服方案时,做到个性化补充,避免过量补充带来的健康风险^[15]。

本研究中呼伦贝尔地区女性人群*MTHFR C677T*基因CC、CT、TT型分别为18.04%、50.64%和31.32%,C和T等位基因频率分别为43.36%和56.64%。本次研究发现,呼伦贝尔地区女性*MTHFR C677T*的基因型和等位基因频率与同处秦岭、淮河线以北的长春^[16]、西安^[17]、郑州^[18]、北京^[19]比较差异无统计学意义,与南方地区温州^[20]、杭州^[21]、昆明^[22]、上海^[23]、珠海^[24]、深圳^[25]、海口^[26]相比具有显著地区差异,与有关文献报道*MTHFR C677T*位点T等位基因频率呈现北方高南方低的趋势相一致。研究数据显示呼伦贝尔地区育龄女性人群*MTHFR C677T*基因位点突变率高达82.96%,提示本区五分之四以上育龄期妇女存在不同程度叶酸代谢障碍,应提高对叶酸制剂和膳食叶酸的补充剂量及时长,以降低新生儿出生缺陷和孕产期疾病风险。

综上所述,呼伦贝尔地区女性*MTHFR C677T*的基因多态性存在显著地域特征,育龄期女性存在中、高度叶酸代谢障碍占比较高,提示本地区育龄女性有必要将叶酸基因多态性检测纳入孕早期必要检查项目,实现叶酸补充剂量个体化、精准化,从而达到一级预防的目的。

参考文献

- [1] Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status[J]. *Congenital Anomalies*, 2017.
- [2] Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(6):1286-94.
- [3] 徐慧敏,孙可丰. *MTHFR* 基因多态性对妇产科疾病影响的研究进展[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2024, 22(1):92-96.
- [4] 焦鹏,张小印,孙可,等. 陕西西安地区育龄期女性叶酸代谢基因多态性分布:单中心研究[J]. *生殖医学杂志*, 2025, 34(2):192-198.
- [5] 权秋宁,屈萍,罗少龙,等. *MTHFR* 基因多态性及血清 AFP 水平与胎儿神经管畸形的关系[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(18):2737-2740.
- [6] 吴鑫.*MTHFR* 基因多态性与血清叶酸水平对妊娠期糖尿病患者及其妊娠结局的影响[J]. *中国药业*, 2024, 33(S01):137-139.
- [7] 王生兰,黄军兰,李洁,等. 高龄孕妇*MTHFR* 基因多态性与血清 UA, Hcy 水平及出生缺陷影响因素分析[J]. *生殖医学杂志*, 2024, 33(11):1450-1456.
- [8] 王淑媛,黄京希,王静,等. *MTHFR*、*MTRR* 基因多态性及 Hcy 水平与胎儿先天性心脏病的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(11):2519-2522.
- [9] 张春红,霍军生,孙静,等. 中国人群母亲 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与子代神经管畸形易感性关系的 Meta 分析[J]. *卫生研究*, 2018, 47(2):312-317.
- [10] 常庆宁,锁耀宇,彭莹,等. 4063 例叶酸代谢关键酶基因多态性特点及其与同型半胱氨酸的相关性[J]. *宁夏医科大学学报*, 2024, 46(6):604-611.
- [11] 高雪莹,张迪,孙博谦. *MTHFR* 基因多态性及其他相关因素与 Hhcy 的相关性研究[J]. *临床个性化医学*, 2024, 3(4):1659-1664.
- [12] Sowndarya K, Manjrekar PA, Shenoy R, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism as a Risk Factor for Coronary Artery Disease[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2025(1):40.
- [13] Song J, Lan R, Yin D, et al. Influence of different forms of folic acid supplementation on pregnancy outcomes under various exposure factors[J]. *Technol Health Care*, 2025, 33(1).
- [14] 袁红霞,刘长金,李彦黎,等. 重庆市主城区育龄期女性叶酸代谢酶*MTHFR*、*MTRR* 基因多态性研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(11):2695-2700.
- [15] Song J, Lan R, Yin D, et al. Influence of different forms of folic acid supplementation on pregnancy outcomes under various exposure factors[J]. *Technol Health Care*, 2025, 33(1).
- [16] 田红雨,鲁衍强,付敏,等. 长春市汉族妇女*MTHFR* 与*MTRR* 基因多态性分布研究[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(9):1962-1965.
- [17] 杨文方,王加丽,张彤,等. 陕西西安地区汉族孕龄女性*MTHFR* 基因多态性的分布研究[J]. *中国生育健康杂志*, 2017, 28(3):243-247.
- [18] 崔会玲,鲁衍强,马少杰,等. 郑州市汉族女性*MTHFR* 和*MTRR* 基因多态性分布[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(7):710-714.
- [19] 李丹丹,叶阿里,甘勇,等. 北京地区汉族人群*MTHFR C677T* 基因多态性分析[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(2):156-160.
- [20] 童郁,陈磊,邵展,等. 温州地区汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的频率特征[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(14):3249-3252.
- [21] 王贤军,罗丽,王莉,等. 不明原因复发性流产与*MTHFR C677T* 突变的关系[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(4):243-246.
- [22] 皮婷,夏洪颖,古曦,等. 昆明地区妊娠女性*MTHFR* 基因多态性分布研究[J]. *药物生物技术*, 2017, 24(2):137-140.
- [23] 方绮雯,刘振球,王俊,等. 上海地区孕妇*MTHFR C677T* 基因多态性与血浆同型半胱氨酸水平的关联性分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(7):702-705.
- [24] 尹保民,鲁衍强,汤萍,等. 珠海市汉族女性*MTHFR*、*MTRR* 基因多态性调查[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(11):2348-2351.
- [25] 薛丽霞,赖晓燕,郑定容. 深圳地区孕妇甲硫氨酸合成酶还原酶和亚甲基四氢叶酸还原酶的基因多态性分布[J]. *医疗装备*, 2019, 32(06):16-18.
- [26] 莫亚虹,许琼军,李立康. 海南省女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分布特征研究[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(21):3899-3902.

低强度抗阻训练联合八段锦在老年慢性心力衰竭患者中的应用及对BNP、IL-6的影响

于巧玉* 赵立新 赵赞 吴海燕 冯玉晶

[摘要] **目的** 探讨低强度抗阻训练联合八段锦在老年慢性心力衰竭(CHF)患者中的应用效果及对脑钠肽(BNP)、白介素-6(IL-6)的影响。**方法** 回顾性选取2021年1月至2024年6月唐山市中医医院收治的120例老年CHF患者临床资料,根据资料中的不同康复方法分入单一组(低强度抗阻训练, $n=60$)和联合组(低强度抗阻训练联合八段锦, $n=60$)。比较两组临床疗效、心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心房内径(LA)]、BNP、IL-6、运动能力[6分钟步行实验(6MWT)]、生存质量[明尼苏达心衰生活质量量表(MLHFQ)]及不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 联合组的总有效率为91.67%(55/60),高于单一组的76.67%(46/60),差异有统计学意义($P<0.05$)。干预后,联合组LVEF显著高于单一组,LVEDD、LA显著低于单一组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预后,联合组血清BNP、IL-6水平显著低于单一组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预后,联合组6MWT高于单一组,MLHFQ低于单一组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组的MACE总发生率为3.34%(2/60),低于单一组的15.00%(9/60),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 低强度抗阻训练联合八段锦可显著改善老年CHF患者的心功能、运动能力及生存质量,有效降低血清BNP及IL-6水平,并减少MACE的发生。

[关键词] 低强度抗阻训练;八段锦;慢性心力衰竭;老年;脑钠肽;白介素-6

Application of low-intensity resistance training combined with Baduanjin (Eight Pieces of Brocade) in elderly patients with chronic heart failure and Its effects on BNP and IL-6

YU Qiaoyu*, ZHAO Lixin, ZHAO Zan, WU Haiyan, FENG Yujing

(Department of Geriatrics, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application effect of low-intensity resistance training combined with Baduanjin in elderly cases with chronic heart failure (CHF) and its influence on brain natriuretic peptide (BNP) and interleukin-6 (IL-6). **Methods** Clinical data from 120 elderly patients with CHF admitted to Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to June 2024 were selected for the study. Based on the different rehabilitation methods documented, they were divided into a single-modality group (low-intensity resistance training, $n=60$) and a combined group (low-intensity resistance training combined with Baduanjin, $n=60$). The clinical efficacy, cardiac function indicators (LVEF, LVEDD, LA), BNP, IL-6, exercise capacity (6MWT), quality of life (MLHFQ), and the incidence of MACE were analyzed. **Results** The total effective rate of the combined group was 91.67% (55/60), which was higher than that of the single group (76.67%, 46/60), with a statistically significant difference ($P<0.05$). After the intervention, the LVEF of the combined group was higher compared to the single group, and the LVEDD and LA were significantly lower than those in the single group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). After the intervention, the serum BNP and IL-6 levels in the combined group were significantly lower than those in the single group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). After the intervention, the 6MWT in the combined group was higher compared to the single group, and the MLHFQ was significantly lower than that in the single group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The rate of MACE in the combined group (3.34%) was lower compared to the single group (15.00%), with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Low-intensity resistance training combined with Baduanjin can significantly improve cardiac function, exercise capacity, and quality of life in elderly CHF patients. This approach effectively reduces serum BNP and IL-6 levels, as well as the occurrence of MACE.

基金项目:河北省中医药类计划课题项目(2018331)

作者单位:唐山市中医医院老年病科,河北,唐山 063000

*通信作者:于巧玉, E-mail: Yuqiaoyu666@163.com

[KEY WORDS] Low-intensity resistance training; Baduanjin; Chronic heart failure; Elderly; Brain natriuretic peptide; Interleukin-6

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损而引起的一种复杂临床综合征^[1]。CHF常表现为呼吸困难、体力受限和体液滞留等,严重威胁老年人群生命健康。在治疗中,心脏康复是CHF二级预防的重要组成部分,其临床价值与药物治疗相当^[2]。抗阻训练是心脏康复的重要运动疗法之一,能够根据患者病情个体化地设定强度,低强度抗阻训练常被用于老年CHF患者中^[3]。然而,单一使用低强度抗阻训练可能存在训练方式单调、心肺功能改善不显著等局限,影响整体康复效果。八段锦是我国传统的身心运动方式,其融合调身、调息与调心于一体,动作柔和缓慢,强调意念与气血协调,适合老年及慢性病患者进行练习^[4]。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)可评估老年CHF患者病情严重程度和预后,在临床诊断和治疗中发挥重要作用^[5]。本研究旨在探讨低强度抗阻训练联合八段锦在老年CHF患者中的应用效果,并观察其对BNP、IL-6的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2021年1月至2024年6月唐山市中医医院收治的120例老年CHF患者。根据临床诊疗决策及患者个人意愿,分为单一组(低强度抗阻训练, $n=60$)和联合组(低强度抗阻训练联合八段锦, $n=60$)。单一组中男32例,女28例;年龄61~79岁,平均(68.87±3.59)岁;病程5~43个月,平均(20.74±7.92)个月;心功能分级:Ⅱ级26例,Ⅲ级34例。联合组中男33例,女27例;年龄62~80岁,平均(69.41±4.08)岁;病程4~45个月,平均(21.39±7.84)个月;心功能分级:Ⅱ级25例,Ⅲ级35例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合CHF诊断标准^[6],且病程>3个月;②年龄>60岁;③NYHA分级Ⅱ~Ⅲ级;④临床资料齐全。排除标准:①合并严重肝肾功能障碍;②合并恶性肿瘤者;③合并先天性心脏病、严重心律失常或心脏瓣膜病者;④存在肢体功能障碍等影响康复运动效果的疾病;⑤存在慢性阻塞性肺疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,豁免患者知情同意,所有数据均作匿名化处理。

1.2 方法

两组患者均参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[7]接受标准化CHF药物治疗,同时积极治疗原发病。

单一组进行低强度抗阻训练干预,训练前,采用间接测定法评估单次最大负荷(one-repetition maximum, 1-RM),通过测定患者可连续完成10次标准动作的最大负荷,依据Brzycki公式 $[1-RM=10-RM/(1.0278-0.0278\times 10)]$ 换算预测1-RM值,初始运动强度设定为预测1-RM的40%,遵循循序渐进原则,每2周依据患者耐受情况增加5%~10%负荷,于

8周内逐步增至60% 1-RM。每次训练含5~10 min热身及等时放松活动。训练采用哑铃及弹力带、沙包等重量设施,针对心功能分级予以个体化安排,具体为:心功能Ⅱ级者进行提膝、单臂弯举、推胸练习、腿外展等动作,30次/组,每次30 min,一周3次;心功能Ⅲ级者进行站姿腿外展、小腿抬高、腹部紧缩等动作,20次/组,每次20 min,一周2次。训练全程配备心电监护与无创血压监测系统,密切观察患者心率、心律及血压变化,若出现异常情况立即中断训练。

联合组进行低强度抗阻训练联合八段锦干预,由专业医护人员进行一对一教学,直至患者可自行运动。具体动作:①左右开弓似射雕;②五劳七伤往后瞧;③两手托天理三焦;④背后七颠百病消;⑤攒拳怒目增气力;⑥摇头摆尾去心火;⑦调理脾胃须单举;⑧两手攀足固肾腰,1次/d,30 min/次,低强度抗阻训练方案同单一组。

两组均干预6个月评价疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

显效:症状/体征基本消失,心功能改善2级或恢复到1级;有效:症状/体征得到改善,心功能分级改善1级;无效:未达到以上标准^[8]。

1.3.2 心功能指标

干预前后采用飞利浦心悅IE33型彩色多普勒超声仪测定左心室射血分数(left atrial diameter, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心房内径(left atrial diameter, LA)。

1.3.3 血清BNP、IL-6水平

干预前后采集空腹静脉血2 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,采用酶联免疫吸附方法检测BNP、IL-6水平,人BNP ELISA试剂盒(货号:JN22512)和人IL-6 ELISA试剂盒(货号:JN18468)均购于上海纪宁实业有限公司。

1.3.4 运动能力

干预前后使用6分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)^[9]评估运动能力,测试前,患者于起点处充分休息,若无明显不适,以尽可能快的速度在平直走廊中行走6 min,记录其最长步行距离。

1.3.5 生存质量

干预前后使用明尼苏达心力衰竭生活质量量表(Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ)^[10]评估生存质量,该量表含21个条目,总分105分,得分与生活质量呈负相关。

1.3.6 不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)

干预结束后随访6个月,通过电话、微信和门诊复查等形式,记录患者心源性死亡、新发急性心肌梗死、急性冠状动脉再次血运重建等MACE情况^[11]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较行两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 描述, 行 χ^2 检验, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组总有效率高于单一组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
单一组	60	21(35.00)	25(41.67)	14(23.33)	46(76.67)
联合组	60	37(61.67)	18(30.00)	5(8.33)	55(91.67)
χ^2 值					5.065
<i>P</i> 值					0.024

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LA(mm)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
单一组	60	41.06±5.28	47.82±4.71 ^a	60.81±5.46	53.97±4.21 ^a	42.35±6.57	39.18±3.45 ^a
联合组	60	41.39±5.04	53.97±3.92 ^a	60.28±5.73	47.41±4.78 ^a	42.79±6.36	37.06±3.52 ^a
<i>t</i> 值		0.350	7.774	0.519	7.977	0.373	3.332
<i>P</i> 值		0.727	<0.001	0.605	<0.001	0.710	0.001

注: 与同组干预前比较, ^a*P*<0.05。

表 3 两组血清 BNP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(ng/L)		IL-6(ng/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
单一组	60	402.39±52.10	366.20±32.05 ^a	72.11±6.54	51.18±4.73 ^a
联合组	60	401.13±51.36	304.68±27.43 ^a	71.82±6.71	43.05±3.56 ^a
<i>t</i> 值		0.133	11.296	0.240	10.638
<i>P</i> 值		0.894	<0.001	0.811	<0.001

注: 与同组干预前比较, ^a*P*<0.05。

表 4 两组 6MWT、MLHFQ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	6MWT(m)		MLHFQ(分)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
单一组	60	292.06±45.18	345.86±56.13 ^a	65.29±5.48	41.16±4.05 ^a
联合组	60	294.58±47.09	394.61±61.27 ^a	64.77±5.26	33.08±4.29 ^a
<i>t</i> 值		0.299	4.544	0.530	10.609
<i>P</i> 值		0.765	<0.001	0.597	<0.001

注: 与同组干预前比较, ^a*P*<0.05。

表 5 两组 MACE 发生率比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	心源性死亡	新发急性心肌梗死	急性冠状动脉再次血运重建	总计
单一组	60	4(6.67)	3(5.00)	2(3.33)	9(15.00)
联合组	60	1(1.67)	0(0.00)	1(1.67)	2(3.34)
χ^2 值					4.904
<i>P</i> 值					0.027

动形式, 在整体功能改善方面存在局限。因此, 寻找更安全、有效且具有协同作用的 心脏康复模式成为目前研究的热点。

2.2 两组心功能指标比较

干预后, 联合组 LVEF 高于单一组, LVEDD、LA 低于单一组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组血清 BNP、IL-6 水平比较

干预后, 联合组血清 BNP、IL-6 水平低于单一组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 3。

2.4 两组运动能力、生存质量比较

干预后, 联合组 6MWT 高于单一组, MLHFQ 低于单一组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 4。

2.5 两组 MACE 发生率比较

联合组 MACE 总发生率低于单一组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 5。

3 讨论

目前, 临床对老年 CHF 主要采用综合治疗, 包括药物、器械和心脏康复等手段^[12]。然而, 传统心脏康复多采用单一运

低强度抗阻运动是指运动强度在 40%~60% 1-RM 范围内的训练方式, 具有安全性高、依从性好等特点, 适用于老年或伴有多种合并症的患者。近年来, 国内心血管康复相关共识推荐将阻力训练与有氧运动结合, 以协同提升整体疗效。在众多有氧运动中, 八段锦是一项中医传统运动疗法, 以阴阳五行学说和经络学说为纲, 已广泛应用于多种疾病的运动治疗中^[13]。本研究将低强度抗阻训练联合八段锦应用于老年 CHF 患者, 结果显示, 联合组总有效率、LVEF 高于单一组, LVEDD、LA 低于单一组, 这一结论与 Ma 等^[14]的研究结果一致。低强度抗阻训练主要通过增强肌力减轻心脏后负荷; 同时, 八段锦通过有节律的运动与深慢呼吸调节自主神经功能, 抑制过度交感兴奋, 并可能影响炎症通路, 从而延缓心肌纤维化与心室重构。两者结合在生理、心理层面及运动依从性方面发挥积极作用, 促进心功能恢复。

BNP 是重要的 心衰标志物, 心室壁张力增加会促进其合成与释放, 致外周血 BNP 升高; IL-6 是一种关键的促炎因子, 可加剧心肌纤维化与细胞凋亡, 其水平与心衰严重程度相关^[15]。本研究中, 干预后联合组 BNP、IL-6 低于单一组, 提示联合干预可更有效地改善患者的心功能状态和炎症水平。低强度抗阻训练通过改善外周循环、减轻心脏负荷以降低心室壁张力; 八段锦则可能调节神经免疫机制, 协同减轻心肌应激与全身炎症, 从而发挥心功能保护作用。本研究中, 干预后联合组 6MWT 高于单一组, MLHFQ 评分低于单一组,

(下转第 481 页)

子宫肌瘤患者血清 PINK1、Parkin 及炎症因子水平与术后慢性疼痛的相关性

何群 温馨*

[摘要] **目的** 研究子宫肌瘤患者血清 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PINK1) 和帕金蛋白 (Parkin) 及炎症因子水平与术后慢性疼痛的相关性。**方法** 选择 2023 年 3 月至 2024 年 12 月在于承德市中心医院行腹腔镜下肌瘤剔除术的子宫肌瘤患者进行研究, 术后第 3 个月时评价术后慢性疼痛及视觉模拟评分 (VAS), 根据评估结果分为疼痛组 ($n=38$) 和非疼痛组 ($n=80$)。比较两组间临床资料及血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 的差异, 采用 Pearson 检验分析血清 PINK1、Parkin 与 TNF- α 、IL-6、CCL2、VAS 评分的相关性, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 对术后慢性疼痛的预测价值。**结果** 两组间年龄、病程、肌瘤类型、肌瘤直径、首次按压镇痛泵时间、24 h 内按压镇痛泵次数、术后下床活动时间比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 疼痛组术后第 3 d 时的血清 PINK1、Parkin 水平低于非疼痛组, TNF- α 、IL-6、CCL2 水平高于非疼痛组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 血清 PINK1、Parkin 水平与血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 水平及 VAS 评分呈负相关 ($P<0.05$); 血清 PINK1、Parkin 与 TNF- α 、IL-6、CCL2 预测术后慢性疼痛的 ROC 曲线下面积分别为 0.811、0.776、0.811、0.762、0.765 ($P<0.05$)。**结论** 子宫肌瘤患者术后第三天血清 PINK1、Parkin 降低及炎症因子 TNF- α 、IL-6、CCL2 升高与术后慢性疼痛相关, 上述五项血清指标对术后慢性疼痛具有预测价值。

[关键词] 子宫肌瘤; 术后慢性疼痛; PINK1; Parkin; 炎症因子

Correlation between the levels of serum PINK1, Parkin, and inflammatory factors and postoperative chronic pain in patients with uterine fibroids

HE Qun, WEN Xin*

(Gynecology Department of Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between the levels of PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1), Parkin, inflammatory factors in the serum and postoperative chronic pain in uterine fibroids patients. **Methods** Patients with uterine fibroids who underwent laparoscopic myomectomy from March 2023 to December 2024 were selected for the study. The levels of serum PINK1, Parkin, TNF- α , IL-6, and CCL2 were measured on the 3rd day after the operation. Postoperative chronic pain and Visual Analogue Scale (VAS) were assessed at the 3rd month after the operation. Based on the assessment results, the patients were divided into the pain group ($n=38$) and the non-pain group ($n=80$). The differences in clinical data and serum PINK1, Parkin, TNF- α , IL-6, and CCL2 between the two groups were compared. The Pearson test was used to analyze the correlations between serum PINK1, Parkin, TNF- α , IL-6, CCL2, and VAS score. The predictive value of serum PINK1, Parkin, TNF- α , IL-6, and CCL2 for postoperative chronic pain was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were no statistically significant differences between the two groups in terms of age, disease duration, type of fibroids, diameter of fibroids, time of first compression of the analgesic pump, number of compressions of the analgesic pump within 24 hours and time of getting out of bed after surgery ($P>0.05$). On the 3rd day after surgery, the levels of serum PINK1 and Parkin in the pain group were lower than those in the non-pain group, while the levels of TNF- α , IL-6, and CCL2 were higher than those in the non-pain group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum PINK1 and Parkin were negatively correlated with the levels of serum TNF- α , IL-6, CCL2, and VAS score ($P<0.05$). The areas under the ROC curves of serum PINK1, Parkin, TNF- α , IL-6, and CCL2 for predicting postoperative chronic pain were 0.811, 0.776, 0.811, 0.762, and 0.765 respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The decrease in serum levels of PINK1 and Parkin, along with an increase in inflammatory factors TNF- α , IL-6, and CCL2 in patients with uterine fibroids is associated with postoperative chronic

基金项目:承德市科技计划项目(202501A011)

作者单位:承德市中心医院妇科,河北,承德 067000

*通讯作者:温馨, E-mail: 1124570325@qq.com

pain. These five serum indicators have predictive value for postoperative chronic pain.

[KEY WORDS] Uterine fibroids; Postoperative chronic pain; PINK1; Parkin; Inflammatory factors

子宫肌瘤是临床常见的妇科良性肿瘤之一,腹腔镜下肌瘤剔除术是治疗该病的常用微创手术方式。术后慢性疼痛是常见术后并发症之一,不仅影响术后康复,还会引起不良情绪、影响生活质量^[1-2]。目前,术后慢性疼痛尚缺乏有效的治疗方法,寻找血清标志物对疾病进行早期预测有助于深入认识术后慢性疼痛的发展规律及分子机制,为疾病的防治提供依据。手术创伤导致的炎症反应激活是神经敏感化及痛觉产生密切相关的生物学因素,线粒体自噬通过调控线粒体能量代谢、清除受损细胞器和大分子等方式发挥组织保护、抑制炎症反应等效应^[3-4]。PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) 和帕金蛋白 (Parkin) 是调控线粒体自噬的关键分子,相关动物实验结果显示^[5]:慢性炎症性疼痛模型中 PINK1、Parkin 的表达水平降低,针刺治疗可上调 PINK1、Parkin 表达并减轻慢性疼痛。为认识 PINK1、Parkin 在术后慢性疼痛中的作用,本研究分析了子宫肌瘤患者血清 PINK1、Parkin 及炎症因子水平与术后慢性疼痛的相关性,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2023 年 3 月至 2024 年 12 月于承德市中心医院行腹腔镜下肌瘤剔除术的子宫肌瘤患者,纳入标准:①符合子宫肌瘤诊断标准^[6];②接受腹腔镜下肌瘤剔除术;③术后行自控静脉镇痛;④术后第 3d 时留取血清样本待测;⑤临床资料、包括术后慢性疼痛评估资料均完整。排除标准:①术前存在慢性疼痛;②长期使用镇痛药物;③合并恶性肿瘤、急慢性感染;④既往有其他手术病史。共纳入 118 例患者,年龄 (45.82±6.62) 岁,病程 (5.86±0.98) 年,肌壁间肌瘤 72 例、浆膜下肌瘤 46 例。研究经医院临床伦理委员会批准,入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集子宫肌瘤患者年龄、病程、肌瘤类型(肌壁间肌瘤和浆膜下肌瘤)、肌瘤直径、首次按压镇痛泵时间、24 h 内按压镇痛泵次数、术后下床活动时间等临床资料。

1.2.2 术后慢性疼痛的评估及分组

参照《中国慢性创伤后疼痛诊疗指南(2023 版)》^[7],于术后 3 个月时进行评估,术后慢性疼痛的定义为与手术创伤相关的术后疼痛、疼痛持续时间 3 个月以上。38 例患者发生术后慢性疼痛,纳入研究的疼痛组($n=38$),80 例患者未发生术后慢性疼痛,纳入研究的非疼痛组($n=80$)。评估术后慢性疼痛当天对患者进行视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS),VAS 评分越高,疼痛程度越剧烈。

1.2.3 术后第 3 d 时血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 检测

术后第 3 d 时清晨采集空腹静脉血 3 mL 并放入离心

机,设置参数:温度 4℃、半径 80 mm、转速 3 000 r/min、时间 10 min。离心结束后分离血清,采用人 PINK1 酶联免疫吸附法试剂盒、人 Parkin 酶联免疫吸附法试剂盒、人肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫吸附法试剂盒、人白细胞介素-6 (IL-6) 酶联免疫吸附法试剂盒、人 C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2) 酶联免疫吸附法试剂盒对血清中的对应指标进行检测。上述检测操作均由同一人员按照试剂盒说明书完成。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件录入数据,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;相关性分析行 Pearson 检验;预测价值行受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组的年龄、病程、肌瘤类型、肌瘤直径、首次按压镇痛泵时间、24 h 内按压镇痛泵次数、术后下床活动时间比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

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

临床资料	疼痛组 ($n=38$)	非疼痛组 ($n=80$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	46.01±7.38	45.73±6.69	0.205	0.838
病程(年)	5.98±1.07	5.80±0.89	0.961	0.339
肌瘤类型				
肌壁间肌瘤	27(71.05)	59(73.75)	0.385	0.496
浆膜下肌瘤	11(28.95)	21(26.25)		
肌瘤直径(cm)	4.35±0.72	4.21±0.59	1.120	0.265
首次按压镇痛泵时间(min)	33.52±8.51	36.03±6.60	1.754	0.082
24 h 内按压镇痛泵次数	4.12±0.85	3.94±0.77	1.147	0.254
术后下床活动时间(h)	30.12±5.68	29.37±6.12	0.636	0.254

2.2 两组术后第 3 d 时血清 PINK1、Parkin 比较

疼痛组术后第 3 d 时的血清 PINK1、Parkin 水平低于非疼痛组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组术后第 3 d 时血清 PINK1、Parkin 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	PINK1 (ng/mL)	Parkin (ng/mL)
疼痛组	3.51±0.62	1.95±0.32
非疼痛组	5.04±0.79	2.88±0.45
t 值	10.494	11.429
P 值	<0.001	<0.001

2.3 两组术后第 3 d 时血清炎症因子比较

疼痛组术后第 3 d 时的血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 水平高于非疼痛组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 PINK1、Parkin 与炎症因子的相关性

术后第 3 d 时的血清 PINK1、Parkin 水平与血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 水平呈负相关 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 PINK1、Parkin、炎症因子与术后慢性疼痛的相关性

术后第 3 d 时的血清 PINK1、Parkin 水平与 VAS 评分呈

表3 两组术后第3 d时血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	CCL2(ng/mL)
疼痛组	17.67 \pm 2.91	72.55 \pm 10.42	106.58 \pm 16.58
非疼痛组	13.04 \pm 2.14	60.57 \pm 8.14	81.42 \pm 11.75
<i>t</i> 值	9.741	6.809	9.474
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

表4 血清 PINK1、Parkin 与炎症因子的相关性

指标	PINK1		Parkin	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TNF- α	-0.394	<0.05	-0.446	<0.05
IL-6	-0.418	<0.05	-0.357	<0.05
CCL2	-0.377	<0.05	-0.391	<0.05

负相关($r=-0.385, -0.371$), 术后第3 d时的血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 水平与 VAS 评分呈正相关($r=0.315, 0.348, 0.355$), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 血清 PINK1、Parkin、炎症因子对术后慢性疼痛的预测价值

以是否发生术后慢性疼痛作为状态变量, 绘制术后第3 d时血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 的 ROC 曲线, 曲线下面积分别为 0.811、0.776、0.811、0.762、0.765, 五项血清指标均对术后慢性疼痛具有预测价值($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 的预测价值

预测指标	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i> 值
PINK1	0.811	0.725-0.896	83.75	71.05	<0.001
Parkin	0.776	0.690-0.862	70.00	71.05	<0.001
TNF- α	0.811	0.728-0.894	71.25	73.68	<0.001
IL-6	0.762	0.667-0.858	78.75	73.68	<0.001
CCL2	0.765	0.665-0.866	75.00	67.57	<0.001

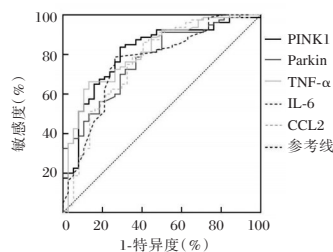


图1 ROC 曲线图

3 讨论

炎症反应异常激活是参与慢性创伤后疼痛多个病理生理机制的生物学因素, 炎症因子生成增多会使神经元兴奋性增高、痛觉阈值下降, 进而持续产生并传递痛觉信号、引起慢性疼痛^[8-10]。TNF- α 、IL-6、CCL2 是参与神经病理性疼痛的炎症因子, TNF- α 、IL-6 具有促炎活性, 能够在局部招募炎症细胞、激活炎症通路、促进炎症介质释放; CCL2 具有趋化活性, 与细胞膜受体 C-C 基序趋化因子受体 2 结合后招募巨噬细胞、刺激神经元放电^[11-12]。相关临床研究显示^[13-14]: 血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 水平升高与漏斗胸手术、胸腔镜手术后慢性疼痛相关。

本研究对子宫肌瘤患者术后慢性疼痛进行分析, 结果显示: 发生术后慢性疼痛的子宫肌瘤患者术后第3 d时的血清

TNF- α 、IL-6、CCL2 水平显著升高, 与既往其他研究中术慢性疼痛与血清 TNF- α 、IL-6、CCL2 水平关系的结果一致^[13-14], 提示术后炎症反应激活参与术后慢性疼痛的产生, 可能机制是炎症反应导致痛觉敏化、引起痛觉信号持续向中枢传递并最终发生慢性疼痛^[9-10]。

Zhang 和 Chen^[15-16]的研究认为, 线粒体自噬是维持线粒体功能和细胞稳态的生物学机制, PINK1 和 Parkin 是调控线粒体自噬的关键蛋白, 当 PINK1 和 Parkin 表达不足以清除受损线粒体及大分子时, 线粒体自噬发生障碍并使受损线粒体聚集, 进而促进炎症反应激活、加重组织损伤。动物实验结果显示^[5]: 增加 PINK1 和 Parkin 的表达水平能够抑制炎症反应、减轻慢性疼痛。本研究将 PINK1 和 Parkin 作为血清标志物进行分析, 结果显示: 发生术后慢性疼痛的子宫肌瘤患者术后第3 d时的血清 PINK1 和 Parkin 水平显著降低, 且与血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、CCL2 以及疼痛 VAS 评分均呈正相关。上述结果提示手术创伤后 PINK1 和 Parkin 水平降低代表线粒体自噬不足, 进而在术后慢性疼痛中引起炎症反应激活、疼痛程度加剧^[15-16]。

最后, 本研究将上述血清标志物用于术后慢性疼痛的预测, 结果显示: 术后第3 d时的血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 水平均对术后慢性疼痛具有预测价值。上述结果提示术后第3 d时检测血清指标能够预测术后慢性疼痛, 进而筛选可能发生术后慢性疼痛的患者并制定个体化预防方案、为术后康复创造有利条件并提高生活质量。研究资料显示^[17-18]: 利多卡因贴剂、神经阻滞等手段对术后慢性疼痛具有预防作用。结合本研究的分析, 通过检测血清 PINK1、Parkin、TNF- α 、IL-6、CCL2 水平预测术后慢性疼痛并个体化给予预防手段, 有助于减少术后慢性疼痛、改善术后康复。

综上所述, 子宫肌瘤患者血清 PINK1、Parkin 减少及炎症因子 TNF- α 、IL-6、CCL2 增多与术后慢性疼痛相关, 上述五项血清指标对术后慢性疼痛具有预测价值。

参考文献

- [1] Liu Z, Ren L, Zhang J, et al. Surgical Outcomes in Laparoscopic vs Open Diverting Colostomy for Radiation-Related Rectovaginal Fistula[J]. Med Sci Monit, 2025, 18(31): e947487.
- [2] Zhao L, Zhang Y, Chen X, et al. Influence of intercostal nerve block preemptive analgesia and incisional infiltration anesthesia on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. Langenbecks Arch Surg, 2025, 410(1):233.
- [3] Giordano R, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al. Pain mechanistic networks: the development using supervised multivariate data analysis and implications for chronic pain [J]. Pain, 2025, 166(4): 847-857.
- [4] Yi H, Zhu B, Zheng C, et al. CXCL13/CXCR5 promote chronic postsurgical pain and astrocyte activation in rats by targeting NLRP3[J]. Neuroreport, 2024, 35(6):406-412.
- [5] 刘光华, 傅文, 吴贻森, 等. “疏肝调神”针刺调控 PINK1/Parkin 介导的海马神经元线粒体自噬改善慢性炎性痛与抑郁共病 [J/OL]. 中国针灸. <https://doi.org/10.13703/j.0255->

- 2930.20241115-k0006.
- [6] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.
- [7] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组. 中国慢性创伤后疼痛诊疗指南(2023版)[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(11): 964-967.
- [8] Zeng X, Li L, Ye H, et al. Transumbilical single-site laparoscopic parallel mattress suturing prevents bleeding and chronic pelvic pain in myomectomy: a retrospective cohort study of 124 cases with intramural fibroids [J]. BMC Surg, 2022, 22(1):175.
- [9] Freeman J, Salberg S, Noel M, et al. Examining the epigenetic transmission of risk for chronic pain associated with paternal post-traumatic stress disorder: a focus on veteran populations[J]. Transl Psychiatry, 2025, 15(1):42.
- [10] Lewis J, Pride LC, Lee S, et al. Examining the role of post-traumatic stress disorder, chronic pain and opioid use in burn patients: A multi-cohort analysis[J]. Scars Burn Heal, 2024, 11(10): 20595131241288298.
- [11] Zhang C, Chen D, Wan Q, et al. From trauma to chronicity: Understanding the incidence and early immune changes of chronic complications in polytrauma patients [J]. Sci Prog, 2024, 107(4): 368504241305901.
- [12] Soma K, Hitomi S, Hayashi Y, et al. Neonatal Injury Modulates Incisional Pain Sensitivity in Adulthood: An Animal Study[J]. Neuroscience, 2023, 21(519): 60-72.
- [13] 王华昕, 郭妍, 卫琼琼, 等. 血清 TNF- α 、IL-6、PGE2 水平单项及联合检测预测非小细胞肺癌术后患者发生慢性疼痛的价值[J]. 中国民康医学, 2025, 37(4): 119-121.
- [14] 杨帆, 赵令, 岳芳, 等. CCL2、IGF-1、CX3CR1 与漏斗胸 NUSS 术后慢性疼痛的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(6): 1143-1145+1149.
- [15] Zhang Y, Gao Y, Liu S, et al. VMP1 attenuates ferroptosis and mitochondrial dysfunction in nucleus pulposus cells through the PINK1/Parkin-mediated mitophagy pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1):630.
- [16] Chen TH, Hsu CC, Chang CP, et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates carbon monoxide-induced lung injury by restoring mitochondrial dynamics and suppressing Pink1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Environ Pollut, 2025, 1(380): 126521.
- [17] 张艳利, 王舟一, 王颖, 等. 胸椎旁神经阻滞对预防乳腺癌术后慢性疼痛影响的 Meta 分析[J]. 医学信息, 2021, 34(24): 51-56.
- [18] 史春雨, 周森, 高献忠, 等. 利多卡因联合塞来昔布预防开胸术后慢性疼痛的疗效[J]. 中国疼痛医学杂志, 2025, 31(2): 110-115.

(上接第 477 页)

提示联合干预可进一步提升患者运动耐力与生活质量,分析可能与八段锦调和气血、舒畅情志的全身调节作用有关。本研究还显示,联合组 MACE 总发生率低于单一组,进一步证实该联合模式对老年 CHF 患者具有远期心血管保护作用。

综上所述,低强度抗阻训练联合八段锦可显著改善老年 CHF 患者的心功能、运动能力及生存质量,有效降低血清 BNP、IL-6 水平,并减少 MACE 的发生,具有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. Circ Res, 2021, 128(10):1421-1434.
- [2] 苑强涛,姜鹏,何磊. 比索洛尔不同用药剂量对老年慢性心力衰竭患者心肌重构和血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4):217-220.
- [3] Saeidi M, Ravanbod R, Pourgharib Shahi MH, et al. The Acute Effects of 2 Different Intensities of Resistance Exercise on Autonomic Function in Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial[J]. Anatol J Cardiol, 2023, 27(5):266-273.
- [4] Mei B, Yuan L, Shu Y. Quantitative Evidence of the effect of Baduanjin exercise on quality of life and cardiac function in adults with chronic heart failure [J]. Complement Ther Clin Pract, 2023, 53(1):101775.
- [5] 杨晓梅,方明明,王艳,等. 老年慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平变化及其与心衰标志物和心功能指标的相关性分析[J]. 微循环学杂志, 2020, 30(4):60-63.
- [6] 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.
- [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] 徐静,许俊英,侯国清. 芪冬颐心颗粒辅助治疗对慢性心力衰竭患者心功能及 VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 转化医学杂志, 2025, 14(5):126-131.
- [9] Ziegl A, Rzepka A, Kastner P, et al. mHealth 6-minute walk test - accuracy for detecting clinically relevant differences in heart failure patients [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2021, 2021(1):7095-7098.
- [10] Cong J, Zhu Y, Du J, et al. Mapping the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) to SF-6Dv2 in Chinese patients with heart failure [J]. Health Qual Life Outcomes, 2022, 20(1):98.
- [11] Zhang L, Ou X, Lin J, et al. Red Blood Cell Membrane Lipidomics: Potential Biomarkers Detecting Method for Plasma Volume Overload and Major Adverse Cardiovascular Events in Chronic Heart Failure Patients[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(33):e02893.
- [12] Wang H, Shi JJ, Shi SQ, et al. Bibliometric analysis on the progress of chronic heart failure[J]. Curr Probl Cardiol, 2022, 47(9):101213.
- [13] Wu Y, Wang H. Effects of traditional Chinese exercises on the rehabilitation of patients with chronic heart failure: A meta-analysis[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2025, 60(1):101778.
- [14] Ma C, Zhou W, Jia Y, Tang Q. Effects of home-based Baduanjin combined with elastic band exercise in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2022, 21(6):587-596.
- [15] Chaikijurajai T, Rincon-Choles H, Tang WHW. Natriuretic peptide testing strategies in heart failure: A 2023 update [J]. Adv Clin Chem, 2024, 118(1):155-203.

血清 BMP-2、Runx2、OPG 水平检测在踝关节骨折患者术后并发骨质疏松中的预测价值

骆明星 张宏斌 王丙刚 荣锦*

[摘要] **目的** 研究血清骨形态发生蛋白-2(BMP-2)、Runx2相关转录因子2(Runx2)、骨保护素(OPG)水平检测在踝关节骨折患者术后并发骨质疏松(OP)中的预测价值。**方法** 选取2022年9月至2024年9月唐山市第二医院骨科收治的踝关节骨折患者109例,根据术后是否发生OP分为OP组(44例)和非OP组(65例),比较两组临床特征及血清BMP-2、Runx2、OPG水平;采用多因素logistic分析血清BMP-2、Runx2、OPG水平与踝关节骨折患者术后并发OP的关系,并采用ROC曲线分析三者对踝关节骨折患者术后并发OP的预测价值。**结果** 两组年龄、术后并发OCS、抗OP干预、BMP-2、Runx2、OPG水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic分析显示:年龄 ≥ 60 岁及血清BMP-2、Runx2水平降低为踝关节骨折患者术后并发OP的独立危险因素,抗OP干预、OPG水平升高则为并发OP的保护因素;ROC曲线显示:血清BMP-2、Runx2、OPG水平联合预测踝关节骨折患者术后并发OP的AUC值(0.905)显著优于上述指标单独预测($P<0.05$)。**结论** 血清BMP-2、Runx2水平降低为踝关节骨折患者术后并发OP的独立危险因素,OPG水平升高则为并发OP的保护因素,三者联合检测对踝关节骨折患者术后并发OP具有更高的预测价值。

[关键词] 骨形态发生蛋白-2;核心结合因子2;骨保护素;踝关节骨折;骨质疏松

Predictive value of serum BMP-2, Runx2, and OPG levels in postoperative osteoporosis in patients with ankle fractures

LUO Mingxing, ZHANG Hongbin, WANG Binggang, RONG Jin*

(Creates Five Departments, Tangshan Second Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the predictive value of serum bone morphogenesis protein-2 (BMP-2), core binding factor 2 (Runx2) and osteoprotegerin (OPG) in postoperative osteoporosis (OP) in patients with ankle fractures. **Methods** 109 patients with ankle fractures who were admitted to the orthopedics department of Tangshan Second People's Hospital from September 2022 to September 2024 were selected for this study. They were divided into two groups based on whether OP occurred after surgery: the OP group (44 cases) and the non-OP group (65 cases). The clinical characteristics of both groups and their serum levels of BMP-2, Runx2, and OPG were compared. The relationship between serum levels of BMP-2, Runx2, OPG, and the development of postoperative OP in patients with ankle fractures was analyzed using multi-factor logistic analysis. **Results** The age difference, postoperative OCS, anti-OP intervention, BMP-2, Runx2, and OPG levels between the two groups are statistically significant ($P<0.05$). Multi-factor logistic analysis indicates that being 60 years old, reduced serum BMP-2 and Runx2 levels are independent risk factors for postoperative OP in patients with ankle fractures. On the other hand, anti-OP intervention and elevated OPG levels are protective factors for concurrent OP. The ROC curve demonstrates that the combined AUC value of serum BMP-2, Runx2, and OPG levels in predicting postoperative OP in patients with ankle fractures (0.905) is significantly better than individual indicators ($P<0.05$). **Conclusion** The decrease in serum BMP-2 and Runx2 levels is an independent risk factor for postoperative concurrent OP in patients with ankle fractures, while the increase in OPG levels is a protective factor against concurrent OP. The combined detection of all three factors has a higher predictive value for postoperative concurrent OP in patients with ankle fractures.

[KEY WORDS] Bone morphogenesis protein-2; Runt-related transcription factor 2; Osteoprotegerin; Ankle fracture; Osteoporosis

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20201451)

作者单位:唐山市第二医院创五科,河北,唐山 063000

*通信作者:荣锦, E-mail: 1184314234@qq.com

踝关节骨折是成年人常见的一种骨折类型,占骨折总病例数的4%以上^[1]。踝关节骨折术后,患者通常需要较长时间恢复,导致肢体制动和骨骼机械负荷减少,易引起破骨细胞被激活并抑制成骨细胞,导致骨吸收与骨形成失衡,引发骨质疏松症(osteoporosis, OP)^[2]。OP是骨折患者的常见并发症,不仅会延迟骨折愈合,还增大了患者再次骨折的风险。但骨折术后OP发病隐匿,易被忽视,延误治疗。因此寻求骨折术后OP发病的预测方法尤为重要。骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)是一种强效骨诱导因子,可通过诱导软骨细胞和成骨细胞分化促进骨形成^[3];Runt相关转录因子2(Runt related transcription factor 2, Runx2)可通过促进成骨分化加速骨形成和参与调控BMP,促进骨重建^[4];骨保护素(osteoprotegerin, OPG)通过抑制破骨细胞的生成和促使其凋亡,从而影响骨形成^[5]。本研究将检测踝关节骨折患者血清BMP-2、Runx2、OPG水平,探讨三者踝关节骨折患者术后并发OP中的预测价值,以期对骨折术后并发OP的预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年9月至2024年9月唐山市第二医院骨科收治的踝关节骨折患者109例,纳入标准:①均符合《外科学(第8版)》^[6]中踝关节骨折诊断标准;②均为手术治疗者,且年龄 ≥ 18 岁;③签署知情同意书。排除标准:①合并其他骨折者;②合并代谢或免疫系统疾病者;③合并OP或风湿性关节炎者;④术后出现感染、下肢静脉血栓等并发症者。本研究通过院伦理委员会审评。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、合并疾病、骨折类型、手术类型、术后并发症、抗OP干预及血清BMP-2、Runx2、OPG水平。

1.2.2 BMP-2、Runx2、OPG水平检测

术前6 h内采集患者空腹肘静脉血5 mL,置于离心半径10 cm的离心机上,以3 000 r/min的速率离心10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测BMP-2和Runx2水平,采用双抗体夹心化学发光法OPG水平。检测试剂盒购自河南天驰生物技术科技有限公司。

1.2.3 骨质疏松判定^[7]及分组

根据WHO推荐的骨密度分级标准评估:骨密度 $\geq 1SD$ 为骨量正常,在 $-2.5 \sim -1SD$ 间为骨量减少, $< -2.5SD$ 则为骨质疏松。将“骨量正常”者纳入非OP组,“骨量减少”者和“骨质疏松”者均纳入OP组。

1.2.4 骨密度测定

采用美国GE公司双能X线骨密度仪分别测定患者腰椎正位L2~L4骨和右侧股骨密度,取两个部位的骨密度值小者用于分级结果评定。

1.3 统计学方法

采用Spss 26.0统计学软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行t检验;计数资料以计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析踝关节骨折患者术后并发OP的影响因素;采用ROC曲线分析BMP-2、Runx2、OPG水平对踝关节骨折患者术后并发OP的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及BMP-2、Runx2、OPG水平比较

本次研究踝关节骨折患者中,纳入OP组44例,纳入非OP组65例,两组年龄、术后并发OCS、抗OP干预、BMP-2、Runx2、OPG水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料及BMP-2、Runx2、OPG水平比较
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

临床资料	OP组 (44例)	非OP组 (65例)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	25(56.82)	37(56.92)	0.394	0.612
女	19(43.18)	28(43.08)		
年龄				
<60岁	21(47.73)	46(70.77)	14.609	<0.001
≥ 60 岁	23(52.27)	19(29.23)		
BMI(kg/m ²)	24.85 \pm 1.74	24.37 \pm 1.68	0.945	0.521
高血压				
是	9(20.45)	12(18.46)	0.715	0.843
否	35(79.55)	53(81.54)		
糖尿病				
是	7(15.91)	9(13.85)	0.482	0.536
否	37(84.09)	56(86.15)		
骨折类型				
旋前外展型	15(34.09)	20(30.77)	0.764	0.238
旋前外旋型	11(25.00)	19(29.23)		
旋后内收型	9(20.45)	12(18.46)		
旋后外旋型	9(20.45)	14(21.54)		
手术类型				
内固定	18(40.91)	26(40.00)	0.873	0.406
外固定	26(59.09)	39(60.00)		
手术时间(min)	50.36 \pm 6.95	48.97 \pm 7.08		0.192
术后感染				
是	5(11.36)	7(10.77)	0.935	0.337
否	39(88.64)	58(89.23)		
术后并发OCS				
是	8(18.18)	6(9.23)	6.047	0.005
否	36(81.82)	59(90.77)		
抗OP干预				
是	15(34.09)	43(66.15)	20.442	0.000
否	29(65.91)	22(33.85)		
BMP-2(ng/mL)	59.15 \pm 7.62	88.63 \pm 7.94	9.358	0.007
Runx2(ng/mL)	0.32 \pm 0.02	0.47 \pm 0.05	16.011	<0.001
OPG(ng/mL)	0.93 \pm 0.11	2.05 \pm 0.23	13.754	<0.001

2.2 踝关节骨折患者术后并发OP的多因素分析

以表1中两组有差异有统计学意义的年龄、术后并发OCS、抗OP干预、BMP-2、Runx2、OPG等作为自变量,以术后发生OP为因变量,进行多因素Logistic分析。结果显示:年龄 ≥ 60 岁及血清BMP-2、Runx2水平降低为踝关节骨折患者术后并发OP的独立危险因素,抗OP干预、OPG水平升高则为并发OP的保护因素。见表2。

2.3 BMP-2、Runx2、OPG水平对踝关节骨折患者术后并发OP的预测价值

ROC曲线显示:血清BMP-2、Runx2、OPG水平联合预测踝关节骨折患者术后并发OP的AUC值(0.905)、95%CI

表2 踝关节骨折患者术后并发OP的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE (β)值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	<60岁=0, ≥60岁=1	1.532	0.718	5.642	4.482(3.845~6.069)	0.010
抗OP干预	是=0,否=1	1.172	0.416	6.294	3.256(1.946~5.266)	0.002
BMP-2	连续变量	1.416	0.383	10.053	4.120(0.172~5.895)	<0.001
Runx2	连续变量	0.947	0.852	17.543	2.564(1.126~5.037)	0.002
OPG	连续变量	1.352	0.695	12.176	3.865(3.017~5.924)	<0.001

(0.857~0.968)、灵敏度(91.72%)、特异度(87.96%)均显著优于上述指标单独预测($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 BMP-2、Runx2、OPG水平对踝关节骨折患者术后并发OP的预测价值

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P值
BMP-2	69.47(ng/mL)	0.812	0.782~0.894	81.25	69.72	0.007
Runx2	0.44(ng/mL)	0.635	0.597~0.742	84.36	75.25	0.021
OPG	1.27(ng/mL)	0.714	0.608~0.763	80.33	75.68	0.012
三者联合		0.905	0.857~0.968	91.72	87.96	0.000

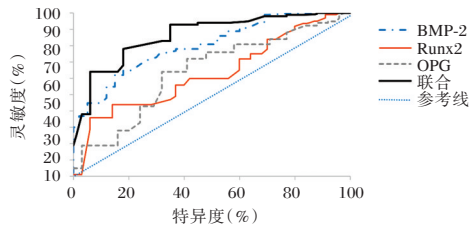


图1 ROC曲线图

3 讨论

踝关节骨折患者术后并发OP的病理原因复杂,除了肢体制动和骨骼负荷减少以外,骨折的创伤性因素也是OP发病的重要因素。有研究^[8]显示:骨折造成的创伤对骨折部位血管组织造成损伤,不仅使骨折位置的骨骼与肌肉组织的营养缺乏、代谢受阻,而且使得骨细胞来源减少,导致肢体成骨能力减弱,骨量减少,以至于引发OP。还有研究^[9]显示:多数骨折患者伴随骨折周围肌肉组织损伤,骨骼肌的肌细胞合成和分泌“肌因子”能力受损,影响了骨代谢,引发OP。众多研究^[10-15]表明:BMP-2、Runx2、OPG参与了骨重建,对骨折患者的骨愈合及骨质疏松均有预测价值。

本次研究多因素 Logistic 分析结果显示:年龄≥60岁及血清BMP-2、Runx2水平降低为踝关节骨折患者术后并发OP的独立危险因素,抗OP干预、OPG水平升高则为并发OP的保护因素。老年人肌肉力量和平衡能力减弱,术后运动训练的依从性、长期肢体制动和骨骼负荷减少,更容易引发OP^[16]。因此对于踝关节骨折患者尤其是年龄≥60岁的患者应尽早给予抗OP干预。李明艳等^[17]研究显示:鲑降钙素联合碳酸钙D₃治疗踝关节骨折术后废用性骨质疏松患者能够显著提高其骨密度,改善骨代谢。姚苗苗等^[18]研究也表明:脉冲电磁场综合康复训练可改善足踝部骨折患者骨质疏松症的疼痛症状和

骨代谢。说明对踝关节骨折患者进行抗OP干预,有助于改善骨密度,抗OP干预是踝关节骨折患者术后并发OP的保护因素。BMP-2是一种骨诱导细胞因子,通过刺激间质细胞分化为骨细胞,促进骨基质的合成和分泌,从而促进骨重建;它还能抑制破骨细胞活性,减少骨量流失,减轻骨质疏松程度^[10]。血清BMP-2水平下降,阻碍了间质细胞向成骨细胞分化,抑制了骨形成,引起骨密度下降,严重时易导致OP。Ren C等^[12]则认为:一方面BMP-2通过经典的BMP-2/SMAD通路实现骨重建;另一方面BMP-2可激活Runx2等因子的表达,进而启动成骨细胞的特异性基因转录,促进骨重建进程。Runx2是成骨细胞特异性转录因子,在成骨细胞分化、软骨细胞成熟、骨形成和重塑中起核心作用^[19]。有研究^[12]显示:骨折OP大鼠组织中Runx2的表达明显低于正常大鼠,且骨折愈合慢。OPG是一种破骨细胞生成抑制因子,通过抑制破骨细胞的生成和促使其凋亡,从而影响骨形成,是成骨过程中的关键因子^[14]。有研究^[15]显示:绝经后骨质疏松患者血清OPG水平随着OP严重程度增加而下降。本次研究ROC曲线分析表明,血清BMP-2、Runx2、OPG水平联合预测踝关节骨折患者术后并发OP较上述指标单独预测的价值更高。

综上,血清BMP-2、Runx2水平降低为踝关节骨折患者术后并发OP的独立危险因素,OPG水平升高则为并发OP的保护因素,三者联合检测对踝关节骨折患者术后并发OP具有更高的预测价值。

参考文献

- [1] 黄春桂,马亚飞,王军全.影响旋后外旋型II度及以上踝关节骨折术后功能恢复的多因素分析[J].中国骨伤,2024,37(9):910-916.
- [2] 李明艳,刘子豪,董桂贤,等.鲑降钙素联合碳酸钙D₃治疗踝关节骨折术后废用性骨质疏松患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2025,41(7):927-931.
- [3] Zhang L, Luo Q, Shu Y, et al. Transcriptomic landscape regulated by the 14 types of bone morphogenetic proteins (BMPs) in lineage commitment and differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. Genes Dis, 2022, 6(3):258-275.
- [4] 党丽君,闫荣亮,高岩,等.血清MMP13、Runx2与踝关节骨折严重程度及预后功能的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(2):1033-1035、1040.
- [5] Huang Z, Chu L, Liang JN, et al. H19 promotes HCC bone phosphatase 1 catalytic subunit Alpha/p38 Mitogen-activated protein Kinase - dependent manner and sponging microRNA 200b-3p[J]. Hepatology, 2021, 74(1):214-232.
- [6] 郝学伟,武富明,苏敬阳,等.多层螺旋CT与X射线摄影评估股骨粗隆骨折分型及应用价值分析[J].中国医学装备,2023,20(7):62-65.
- [7] 刘堂龙,蒲彝,许威加,等.血清骨保护素、25(OH)D及骨钙素水平与精神分裂症合并骨质疏松的关系研究[J].浙江医学,2024,46(111):1197-1199.
- [8] Supakul S, Yao K, Ochi H, et al. Pericytes as a source of osteogenic cells in bone fracture healing[J]. Int J Mol Sci, 2023, 20(5):1079-1092.

(下转第488页)

血清 RAGE、sCD163 对老年脑梗死患者血管介入术后预后的预测价值

牟素花 常琪 李海燕*

[摘要] **目的** 探究血清晚期糖基化终产物受体(RAGE)、可溶性白细胞分化抗原 163(sCD163)对老年脑梗死(ACI)患者血管介入术后预后的预测价值。**方法** 选择2021年7月至2023年7月安阳市人民医院收治的老年ACI患者(研究组)及体检健康者各125例(对照组)。比较研究组和对照组、研究组不同预后患者血清RAGE、sCD163水平。采用Logistic回归分析预后的影响因素;采用ROC曲线评估血清RAGE、sCD163水平对老预后的预测价值。**结果** 研究组血清RAGE、sCD163水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组患者的梗死体积、高血压比例及血清RAGE、sCD163水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。梗死体积、高血压、血清RAGE、sCD163水平均为老年ACI患者血管介入术后预后的影响因素($P<0.05$)。血清RAGE、sCD163联合预测老年ACI患者血管介入术后预后的AUC显著大于RAGE单独预测的AUC($Z=2.011, P=0.044$)及sCD163单独预测的AUC($Z=2.279, P=0.023$)。**结论** 老年ACI患者血清RAGE、sCD163水平均异常升高,两指标与患者预后不良有关,联合检测对老年ACI患者血管介入术后预后不良预测价值较高。

[关键词] 脑梗死;血管介入术;晚期糖基化终产物受体;可溶性白细胞分化抗原 163

Predictive value of serum RAGE and sCD163 for prognosis after vascular interventional procedures in elderly patients with cerebral infarction

MOU Suhua, CHANG Qi, LI Haiyan*

(Department of Neurology, the People's Hospital of Anyang City, Anyang, Henan, China, 455000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum the receptor of advanced glycation endproducts (RAGE) and soluble cluster of differentiation 163 (sCD163) for the prognosis of aged patients with acute cerebral infarction (ACI) after vascular intervention surgery. **Methods** 125 aged ACI patients were admitted to Anyang People's Hospital from July 2021 to July 2023 (study group), along with 125 healthy volunteers (control group). The study aimed to detect and compare changes in serum RAGE and sCD163 levels between the groups. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors on prognosis. Additionally, ROC curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of serum RAGE and sCD163 levels for the prognosis of elderly patients with ACI following vascular intervention. **Results** The levels of serum RAGE and sCD163 in the study group were significantly higher than those in the control group, showing statistically significant differences ($P<0.05$). Patients in the poor prognosis group had significantly higher infarct volume, prevalence of hypertension, and levels of serum RAGE and sCD163 compared to those in the good prognosis group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Infarct volume, hypertension, serum RAGE, and sCD163 levels were all significant predictors of postoperative prognosis in elderly ACI patients undergoing vascular intervention ($P<0.05$). The AUC for the combined prediction of serum RAGE and sCD163 levels in predicting the prognosis of elderly ACI patients after vascular intervention was significantly greater than the AUC for RAGE alone ($Z=2.011, P=0.044$) and the AUC for sCD163 alone ($Z=2.279, P=0.023$). **Conclusion** The serum levels of RAGE and sCD163 are both abnormally elevated in elderly ACI patients. Both markers are associated with a poor prognosis, and their combined detection demonstrates a high predictive value for poor prognosis after vascular intervention surgery in elderly patients with ACI.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Vascular intervention surgery; The receptor of advanced glycation endproducts; Soluble cluster of differentiation 163

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200932)

作者单位:安阳市人民医院神经内科,河南,安阳455000

*通信作者:李海燕, E-mail:lihaiyan1718@163.com

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)具有发病急、病情进展迅速的特点,因治疗时间窗极窄且早期鉴别诊断流程复杂,患者易错失最佳治疗时机,导致致残率和死亡率较高^[1]。血管内介入治疗在恢复血栓和实现再通方面效果较佳,能显著改善患者预后,但仍有部分患者面临预后不佳的情况^[2]。目前,临床实践中仍缺乏有效的术后预后生物标志物。晚期糖基化终产物受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)是免疫球蛋白超家族的多配体受体,在脑内高表达,与动脉粥样硬化、神经退行性疾病和神经炎症性疾病密切相关,其介导的炎症反应可加重脑缺血损伤^[3]。可溶性 CD163(soluble leukocyte differentiation antigen, sCD163)作为先天免疫细胞来源的可溶性受体,主要由单核细胞和巨噬细胞分泌。sCD163与ACI病情严重程度相关,其水平可反映血管损伤后的免疫激活状态^[4]。鉴于RAGE和sCD163在脑梗死发生发展中的重要作用,本研究旨在探讨二者对老年ACI患者血管介入术后预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年7月至2023年7月安阳市人民医院收治的125例老年ACI患者作为研究组,纳入标准:①符合ACI的诊断标准^[5];②符合血管介入术指征^[6];③年龄 ≥ 60 岁;④美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分 ≥ 6 分;⑤临床资料完整;⑥签署知情同意书。排除标准:①合并急性冠脉综合征;②主动脉夹层、脑血管狭窄($\geq 70\%$)、顽固性高血压、深度昏迷或短暂性脑缺血发作;③收缩压 ≥ 220 或舒张压 ≥ 120 mmHg;④严重肝肾功能损害;⑤合并恶性肿瘤;⑥预期生存时间 < 3 个月。另选取125例同期体检健康者作为对照组,两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有ACI患者的临床资料,包括性别、年龄、BMI、糖尿病、吸烟史、饮酒史、房颤史、梗死部位、梗死体积、高血压、术前NIHSS评分、血管介入治疗方式等。

1.2.2 血清RAGE、sCD163水平检测

研究组于术前、对照组于体检当日采集静脉血5 mL,以3 000 r/min(离心半径为10 cm)离心12 min,取上层血清。随后,严格按照相应试剂盒说明书操作,使用人RAGE ELISA试剂盒(货号:ARD11534,广州奥瑞达生物科技有限公司)、人sCD163 ELISA试剂盒(货号:BLL107405E,上海佰利莱

生物科技有限公司)测定血清RAGE、sCD163水平。

1.2.3 预后评估及分组

术后通过电话、微信或复查等形式对ACI患者随访6个月,根据Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分^[7]评估患者神经恢复情况,mRS评分为0~2的患者纳入预后良好组,而得分为3~6分的患者纳入预后不良组。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件分析数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用ROC曲线评估血清RAGE、sCD163水平对患者血管介入术后预后的预测价值,AUC比较行Delong检验。采用Logistic回归分析预后的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清RAGE、sCD163水平比较

研究组血清RAGE、sCD163水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血清RAGE、sCD163水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RAGE($\mu\text{g/mL}$)	sCD163(U/mL)
研究组	125	754.33 \pm 82.16	80.21 \pm 16.87
对照组	125	298.56 \pm 32.45	51.43 \pm 11.52
t 值		57.685	15.751
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 老年ACI患者不同预后血清RAGE、sCD163水平比较

根据随访结果,预后良好组有79例,预后不良组有46例。预后不良组血清RAGE、sCD163水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 老年ACI患者不同预后血清RAGE、sCD163水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RAGE($\mu\text{g/mL}$)	sCD163(U/mL)
预后不良组	46	819.23 \pm 92.35	90.05 \pm 11.43
预后良好组	79	716.54 \pm 80.14	74.48 \pm 9.87
t 值		6.528	8.020
P 值		< 0.001	< 0.001

2.3 老年ACI患者术后预后不良的单因素分析

根据随访结果,预后良好组有79例,预后不良组有46例。不同预后患者的梗死体积、高血压比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 预后不良的多因素分析

以老年ACI患者血管介入术后预后为因变量(不良=1,

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

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	吸烟史	饮酒史	糖尿病史
		男	女					
研究组	125	67(53.60)	58(46.40)	69.24 \pm 9.97	22.68 \pm 2.25	48(38.40)	57(45.60)	41(32.80)
对照组	125	71(56.80)	54(43.20)	68.56 \pm 8.02	22.44 \pm 2.42	43(34.40)	51(40.80)	
t/χ^2 值		0.259		0.716	0.812	0.432	0.587	
P 值		0.611		0.475	0.418	0.511	0.444	

表4 预后不良的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	预后不良组(n=46)	预后良好组(n=79)	t/ χ^2 值	P值	
性别	男	25(54.35)	42(53.16)	0.016	0.898
	女	21(45.65)	37(46.84)		
年龄(岁)	69.60±8.24	69.03±7.13	0.407	0.685	
BMI(kg/m ²)	22.80±2.14	22.61±2.37	0.448	0.655	
梗死体积(cm ³)	7.43±1.58	6.15±1.42	4.662	<0.001	
糖尿病	14(30.43)	27(34.18)	0.185	0.667	
高血压	26(56.56)	22(27.85)	10.105	0.001	
吸烟史	19(41.30)	29(36.71)	0.260	0.610	
饮酒史	22(47.83)	35(44.30)	0.145	0.703	
房颤	3(6.52)	2(2.53)	1.205	0.272	
梗死部位	前循环	25(54.35)	44(55.70)	0.021	0.884
	后循环	21(45.65)	35(44.30)		
术前NIHSS评分(分)	13.58±2.14	12.87±2.53	1.599	0.112	
血管内机械取栓	16(34.78)	29(36.71)			
血管介入	急性血管成形术	11(23.91)	20(25.32)	0.135	0.935
	动脉溶栓	19(41.31)	30(37.97)		
使用抗血小板药物	22(47.83)	36(45.57)	0.060	0.807	

良好=0),以梗死体积、高血压、血清RAGE、sCD163水平为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,梗死体积、高血压、血清RAGE、sCD163水平均为老年ACI患者血管介入术后预后的影响因素($P<0.05$)。见表5。

表5 预后不良的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
梗死体积	连续变量	1.443	0.385	14.055	4.235	1.991~9.007	<0.001
高血压	是=1,否=0	1.264	0.359	12.399	3.540	1.752~7.155	<0.001
RAGE	连续变量	1.653	0.457	13.409	5.231	2.136~12.811	<0.001
sCD163	连续变量	1.438	0.413	12.118	4.211	1.874~9.461	<0.001

2.5 血清RAGE、sCD163水平对老年ACI患者血管介入术后预后的预测价值

以血清RAGE、sCD163水平为检验变量,预后良好组和预后不良组为状态变量,绘制ROC曲线。结果显示,血清RAGE、sCD163单独及联合预测老年ACI患者血管介入术后预后的AUC分别为0.808(95%CI:0.728~0.873)、0.778(95%CI:0.695~0.847)、0.901(95%CI:0.835~0.947),二者联合预测的AUC显著大于RAGE单独预测的AUC($Z=2.011, P=0.044$)及sCD163单独预测的AUC($Z=2.279, P=0.023$)。见表6,图1。

表6 血清RAGE、sCD163预测患者血管介入术后预后的ROC参数

变量	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
RAGE	747.29 μ g/mL	0.808	0.728~0.873	0.80	0.71	0.513
sCD163	84.73 U/mL	0.778	0.695~0.847	0.70	0.85	0.544
联合		0.901	0.835~0.947	0.98	0.84	0.814

3 讨论

缺血事件发生后,随之而来的是一连串的继发性损伤,这种级联反应包括生物能量衰竭、生态毒性、微血管损伤、氧化应激和炎症^[8],可进一步加重脑神经坏死,严重患者的生活质量。血管内介入术是治疗ACI的有效方法,可改善患者预后

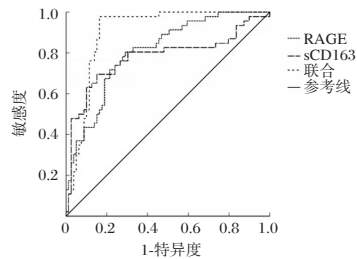


图1 ROC曲线图

结局,但仍有部分患者预后较差^[9]。因此,寻找有关ACI的血清指标对于提高临床评估患者预后具有重要意义。

本研究发现,老年ACI患者血清RAGE和sCD163水平显著高于健康人群,与Liu等^[10]和Aggerholm-Pedersen等^[11]研究结果类似。推测RAGE可与晚期糖基化终产物、高迁移率族蛋白B1等结合,激活血管内皮细胞内的NF- κ B通路,促进组织因子和纤溶酶原激活物抑制剂-1表达,加速血栓形成^[10]。ACI发生后,缺血区域巨噬细胞迅速激活并释放sCD163,但过度激活会导致抗炎与促炎失衡,加剧氧自由基生成,加重脑损伤^[11]。进一步预后分析发现,预后不良组血清RAGE、sCD163水平显著高于预后良好组,且两指标均为老年ACI患者血管介入术后预后不良的影响因素。RAGE激活可破坏血脑屏障完整性,增加血管通透性,导致脑水肿和神经细胞坏死,并阻碍神经干细胞增殖分化,延缓缺血区域的功能恢复,进而影响预后^[12]。ACI后,sCD163介导的铁离子过载会促进羟自由基生成,引发脂质过氧化,扩大梗死体积;同时,sCD163可抑制血管平滑肌细胞的正常表型转化,阻碍缺血后血管重构,导致脑组织灌注不足,进而增加预后不良风险^[13]。ROC曲线分析发现,血清RAGE、sCD163水平对老年ACI患者血管介入术后的预后均有一定的预测价值,且联合预测的AUC显著高于二者单独预测,明显提高了敏感性。分析可能是因为,RAGE和sCD163在ACI的病理生理过程中可能通过不同的机制发挥作用,RAGE主要启动早期炎症反应并加重血管损伤,sCD163则反映持续的免

疫激活状态及组织修复能力。这种时序上的互补性,使得联合检测能更全面评估病理进程。

此外,不同预后的患者梗死体积、高血压患者比例比较差异有统计学差异,且二者均为术后预后的影响因素,与尤志菲等^[14]的研究结果一致,表明老年ACI患者血管介入术后预后情况与梗死体积、高血压有关。分析其原因,梗死区域会引发局部炎症反应,释放大量的炎症因子,加重局部脑组织的损伤;同时,梗死引发的脑水肿会压迫脑组织,导致脑血流减少,进一步加重缺血性损伤,破坏脑组织的神经网络,影响神经再生和修复能力^[15]。高血压通过加速动脉粥样硬化、增加血管脆性影响预后^[16]。

综上所述,老年ACI患者血清RAGE、sCD163水平均异常升高,二指标与患者预后不良有关,联合检测能够更准确地预测老年脑梗死患者在接受血管介入手术后的预后情况。

参考文献

- [1] 包青滢,张玲玲,马松华,等.急性缺血性脑卒中患者血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白、脑钠肽与颈动脉粥样硬化程度的相关性[J].实用临床医药杂志,2024,28(8):70-74+78.
- [2] Jolugbo P, Ariens RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke [J]. Stroke, 2021, 52(3): 1131-1142.
- [3] Tang Z, Yang G, Liao Z, et al. Tanshinone IIA reduces AQP4 expression and astrocyte swelling after OGD/R by inhibiting the HMGB1/RAGE/NF- κ B/IL-6 pro-inflammatory axis [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 14110.
- [4] Sun H, Zhang X, Ma J, et al. Circulating Soluble CD163: A Potential Predictor for the Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke [J]. Front Neurol, 2021, 12(1): 1-8.
- [5] 中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [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,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):683-691.
- [7] 邓志奇. mRS评分、常规凝血试验联合高b值DW-MRI对预测急性脑梗死患者溶栓治疗预后的价值[J].中国现代手术学杂志,2020,24(5):385-390.
- [8] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6454-6486.
- [9] 王一超,张严.血管内介入治疗联合重组组织型纤溶酶原激活剂对急性脑梗死患者的动脉溶栓效果[J].实用临床医药杂志,2020,24(3):16-18.
- [10] Liu B, Ye X, Zhao G, et al. Association of RAGE with acute ischemic stroke prognosis in type 2 diabetes [J]. Ir J Med Sci, 2021, 190(2): 625-630.
- [11] Aggerholm-pedersen N, Friis HN, Baad-hansen T, et al. Macrophage Biomarkers sCD163 and sSIRP α in Serum Predict Mortality in Sarcoma Patients [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(5): 1544-1559.
- [12] Han C, Zhai L, Shen H, et al. Advanced Glycation End-Products (AGEs) Promote Endothelial Cell Pyroptosis Under Cerebral Ischemia and Hypoxia via HIF-1 α -RAGE-NLRP3 [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(5): 2355-2366.
- [13] Rezaee M, Foroutan F, Etemad L, et al. Clinical Utility of Soluble CD163 and its Diagnostic and Prognostic Value in a Variety of Neurological Disorders [J]. Mini Rev Med Chem, 2023, 23(16): 1592-1607.
- [14] 尤志菲,刘心仪,孙康云.血清GFAP、UCH-L1、NSE水平对急性脑梗死患者溶栓术后预后不良的预测价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(19):2419-2423.
- [15] Yedavalli V, Salim HA, Musmar B, et al. Predictive value of follow-up infarct volume on functional outcomes in middle cerebral artery M2 segment vessel occlusion stroke treated with mechanical thrombectomy [J]. Eur Stroke J, 2025, 10(2): 431-441.
- [16] Zhang C, Li Z, Liu L, et al. The role of hypertension and diabetes mellitus on the etiology of middle cerebral artery disease [J]. Brain Behav, 2022, 12(4): e2521.
- [9] Guo M, Yao J, Li J, et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(1): 391-405.
- [10] 冯红卫,李超,及宁.血清PTH、BLAP、BMP-2水平与老年骨质疏松性椎体压缩骨折患者经皮椎体成形术预后的关系[J].临床和实验医学杂志,2025,24(13):1418-1421.
- [11] 陈伟娜,王亮,陈立叶.血清miR-125a-3p、BMP-2水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折术后延迟愈合的关系[J].山东医药,2023,63(25):56-59.
- [12] Ren C, Gong W, Li F, et al. Pilose antler aqueous extract promotes the proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by stimulating the BMP-2/Smad1, 5/Runx2 signaling pathway [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(10): 756-767.
- [13] Gomathi K, Akshaya N, Sbrinath N, et al. Regulation of Runx2 by post-translational modifications in osteoblast differentiation [J]. LifeSci, 2020, 245(1): 117389-117398.
- [14] 付柏泉,吴蕾蕾,刘宇,等.骨质疏松性胸腰椎压缩骨折患者术前血清I型前胶原氨基末端原肽和骨保护素表达与术后延迟愈合的关系及预测价值[J].中国临床医生杂志,2025,53(27):892-895.
- [15] 王丹,王治洁.血清 β -胶原降解产物、组织蛋白酶K和骨保护素对绝经后骨质疏松患者诊断的研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1231-1234.
- [16] 夏晓妹,杨士鹏,葛若兰,等.中国老年男性骨质疏松症影响因素的Meta分析[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(2):198-202.
- [17] 李明艳,刘子豪,董桂贤,等.鲑降钙素联合碳酸钙D3治疗踝关节骨折术后废用性骨质疏松患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2025,41(7):927-931.
- [18] 姚苗苗,张于,张亚楠,等.脉冲电磁场综合康复训练改善足踝部骨折患者骨质疏松症的效果研究[J].护理管理杂志,2025,25(5):444-446.
- [19] 刘国樑,秦明照.miR-338-3p通过靶向RUNX2负调控人骨髓间充质干细胞成骨分化且促进骨质疏松[J].川北医学院学报,2022,36(5):551-58.

(上接第484页)

血清 SDF-1、CD147、CHI3L1 联合检测对颅内动脉粥样硬化狭窄患者介入术后再狭窄的预测价值

李卫月^{1*} 胡鹏飞² 王婷婷²

[摘要] **目的** 探讨血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、单次跨膜糖蛋白 147(CD147)、壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)联合检测对颅内动脉粥样硬化狭窄(ICAS)患者介入术后再狭窄的预测价值。**方法** 将 2022 年 5 月至 2025 年 1 月邢台市中心医院收治的 132 例 ICAS 患者纳入研究,所有患者均接受颅内动脉狭窄支架成形术治疗并接受持续 6 个月以上的随访。参照术后 6 个月发生颅内动脉再狭窄的情况将患者分为再狭窄组($n=25$)和未狭窄组($n=107$),比较两组的临床资料和血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平,分析 ICAS 患者介入术后再狭窄的危险因素,并经受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平预测 ICAS 患者介入术后再狭窄的效能。**结果** 再狭窄组的残余狭窄率和血清 SDF-1、CD147 与 CHI3L1 水平均高于未狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。残余狭窄率高和血清 SDF-1、CD147 与 CHI3L1 水平升高均为 ICAS 患者介入术后再狭窄的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析表明,血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平单独及联合预测 ICAS 患者介入术后再狭窄的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.810、0.770、0.859 和 0.927,上述指标联合预测的 AUC 显著高于单一指标($P<0.05$)。**结论** 血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平升高均与 ICAS 患者介入术后再狭窄的发生密切相关,上述指标联合检测对此类患者介入术后再狭窄具有较高的预测效能。

[关键词] 颅内动脉粥样硬化狭窄;支架;颅内动脉再狭窄;基质细胞衍生因子-1;单次跨膜糖蛋白 147;壳多糖酶 3 样蛋白 1

The predictive value of combined detection of serum SDF-1, CD147, and CHI3L1 for restenosis in patients after interventional surgery in patients with intracranial atherosclerotic stenosis

LI Weiyue^{1*}, HU Pengfei², WANG Tingting²

(1. Department of Neurology IV, 2. Department of Neurology III, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) combined with cluster of differentiation 147 (CD147) and chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) for restenosis in patients with intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) after interventional surgery. **Methods** A total of 132 patients with ICAS were admitted to Xingtai Central Hospital and enrolled as study subjects between May 2022 and January 2025. All patients underwent stent-assisted angioplasty and were followed up for more than 6 months. Based on the presence or absence of intracranial artery restenosis within 6 months after surgery, patients were divided into a restenosis group ($n=25$) and no restenosis group ($n=107$). Clinical data and levels of serum SDF-1, CD147, and CHI3L1 were compared between the two groups. The influencing factors of restenosis in ICAS patients after interventional surgery were analyzed by multivariate logistic regression analysis. The predictive value of serum SDF-1, CD147, and CHI3L1 for restenosis in ICAS patients after interventional surgery was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared to the non-stenosis group, the restenosis group had a higher residual stenosis rate and elevated levels of serum SDF-1, CD147, and CHI3L1, with statistically significant differences ($P<0.05$). High residual stenosis rate and increased serum levels of SDF-1, CD147, and CHI3L1 were identified as risk factors for restenosis in ICAS patients after interventional surgery ($P<0.05$). Analysis of ROC curves revealed that the area under the curve (AUC) values for serum SDF-1, CD147, CHI3L1 and combined detection in predicting restenosis were 0.810, 0.770, 0.859 and 0.927, respectively. The AUC of combined detection was significantly higher than that of any single indicator ($P<0.05$).

基金项目:邢台市市级科技计划项目(2025ZC359)

作者单位:1. 邢台市中心医院神经内四科,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院神经内三科,河北,邢台 054000

*通信作者:李卫月, E-mail:liweiyue1987@126.com

Conclusion The increased levels of serum SDF-1, CD147, and CHI3L1 are closely associated with the development of restenosis in ICAS patients after interventional surgery. The combined detection of these markers has shown to have a higher predictive accuracy for restenosis in these patients after interventional surgery.

[KEY WORDS] Intracranial atherosclerosis stenosis; Stent; Intracranial artery restenosis; Stromal cell-derived factor-1; Cluster of differentiation 147; Chitinase-3-like protein 1

研究表明,缺血性脑卒中在成年人中的发病率呈逐年攀升趋势,且男性的发病率上升幅度较大^[1]。颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是引发缺血性脑卒中的重要原因,可导致患者病情严重且反复发作^[2]。临床上针对 ICAS 常采取血管内介入术进行治疗,但部分患者术后可发生颅内动脉再狭窄的情况^[3]。据报道^[4],基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)可调控血管内皮功能并参与机体炎症反应过程,且其水平与冠心病患者的冠状动脉狭窄程度有关。单次跨膜糖蛋白 147(cluster of differentiation 147, CD147)和壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)在机体内均可引起炎症细胞浸润和血管内皮细胞受损,促进动脉粥样硬化的形成^[5]。基于此,本研究将探讨血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 联合检测用于预测 ICAS 患者介入术后再狭窄的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2022 年 5 月至 2025 年 1 月邢台市中心医院收治的 132 例 ICAS 患者纳入研究,其中男性 79 例,女性 53 例;年龄 43~81 岁,平均(61.36±13.29)岁;体质指数(BMI)为 20.73~25.19 kg/m²,平均(22.86±2.01)kg/m²。纳入标准:①合并头痛、眩晕、恶心、口角歪斜、一侧肢体麻木、运动障碍等症状且经数字减影血管造影检查可见颅内动脉血管狭窄率在 70% 及以上的 ICAS 患者^[6];②临床资料完整可查且按要求完成至少 6 个月的随访者;③入院后经评估符合颅内动脉狭窄支架成形术的指征且成功开展相关手术治疗者;④初次发病且未合并脑出血史和其他脑部疾病者;⑤经相关药物治疗无效者。排除标准:①因其他原因导致的颅内动脉狭窄或闭塞者;②入院前 3 个月内存在颅脑外伤史或接受过颅脑手术者;③存在神经系统疾病、自身免疫系统疾病、血液系统疾病或恶性肿瘤者;④入院前半年内使用过免疫抑制剂或激素者;⑤存在肝脏、肾脏、心脏等重大器官功能缺陷或严重疾病者;⑥入院时处于妊娠期或哺乳期的女性患者。本研究已获得邢台市中心医院伦理委员会的批准,所用患者均已知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集和整理 ICAS 患者临床资料,包括性别、年龄、BMI、慢性病史(糖尿病、高血压)、残余狭窄率和支架数量等。

1.2.2 血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平检测

所有患者于手术治疗后次日清晨分别采集空腹时静脉血 5 mL,对血样分别实施离心处理(离心半径 10 cm,转速 3 500 rpm,时间 10 min),收集血清,随后应用 ELISA 试剂盒分别测定其 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平,试剂盒均由上海

仁捷生物科技有限公司提供。

1.2.3 随访、预后评估及分组

所有患者入院后均接受双联抗血小板治疗、改善微循环、降血脂和控制血糖与血压等支持治疗及颅内动脉狭窄支架成形术治疗,出院后遵医嘱继续使用抗血小板药物治疗,并接受至少持续 6 个月的随访,随访采取门诊的方式进行,并通过开展头颅 CT、MRI 或 CTA 检查评估其预后。根据患者术后 6 个月的脑血管造影检查结果判断其是否发生颅内动脉再狭窄,判断标准^[7]:若患者支架内或远近端 5 mm 内的动脉血管狭窄程度达到 50% 以上则视为再狭窄。参照上述评估结果将患者分成再狭窄组($n=25$)和未狭窄组($n=107$)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数数据以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用 Logistic 回归探讨 ICAS 患者介入术后再狭窄的危险因素;利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平预测 ICAS 患者术后再狭窄的效能; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

再狭窄组的残余狭窄率高于未狭窄组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组性别、年龄、BMI、糖尿病史、高血压史及支架数量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

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

项目	再狭窄组 ($n=25$)	未狭窄组 ($n=107$)	χ^2/t 值	P 值
性别	男性	16(64.00)	0.221	0.638
	女性	9(36.00)		
年龄(岁)	62.92±12.53	60.99±13.46	0.654	0.514
BMI(kg/m ²)	23.19±1.83	22.78±2.03	0.925	0.357
糖尿病	有	8(32.00)	0.806	0.369
	无	17(68.00)		
高血压	有	13(52.00)	2.925	0.087
	无	12(48.00)		
残余狭窄率(%)	34.78±7.22	29.59±6.03	3.728	<0.001
支架数量(个)	1.36±0.24	1.29±0.22	1.408	0.162

2.2 两组血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平比较

再狭窄组的血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平均显著高于未狭窄组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 ICAS 患者介入术后再狭窄的多因素 Logistic 回归分析

将 ICAS 患者介入术后发生再狭窄的情况作为因变量(未发生=0,发生=1),以残余狭窄和血清 SDF-1、CD147 和 CHI3L1 水平为自变量(原值输入),开展多因素 Logistic 回

表2 两组血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDF-1(ng/mL)	CD147(ng/L)	CHI3L1(ng/L)
再狭窄组	25	39.40±4.15	500.72±31.17	72.97±6.63
未狭窄组	107	31.27±6.23	396.76±80.25	58.77±9.59
t值		6.202	6.351	7.012
P值		<0.001	<0.001	<0.001

归分析。分析结果显示,残余狭窄率高和血清SDF-1、CD147与CHI3L1水平升高均为ICAS患者介入术后再狭窄的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 ICAS患者介入术后再狭窄的多因素Logistic回归分析

变量	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
残余狭窄率	0.679	0.291	5.444	1.972	1.115~3.488	0.020
SDF-1	1.021	0.343	8.861	2.776	1.417~5.437	0.003
CD147	0.856	0.227	14.220	2.354	1.508~3.673	<0.001
CHI3L1	1.137	0.315	13.029	3.117	1.681~5.780	<0.001

2.4 血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平对ICAS患者介入术后再狭窄的预测效能

ROC曲线分析表明,血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平单独及联合预测ICAS患者介入术后再狭窄的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.810、0.770、0.859和0.927,上述指标联合预测的AUC显著高于单一指标($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平对ICAS患者介入术后再狭窄的预测效能

项目	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
SDF-1	37.06	0.810	0.732~0.873	0.7200	0.8131	<0.001
CD147	444.56	0.770	0.689~0.839	0.7600	0.6636	<0.001
CHI3L1	69.75	0.859	0.787~0.913	0.6800	0.9065	<0.001
联合指标		0.927	0.869~0.965	0.9600	0.7944	<0.001

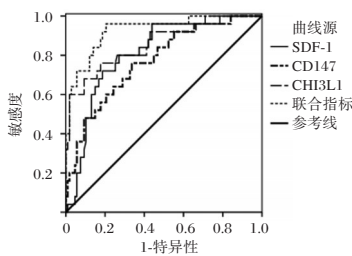


图1 ROC曲线图

3 讨论

缺血性脑卒中好发于中老年人,其中有70%以上的病例因脑动脉狭窄或闭塞而发病,致死率可达20%,致残率可达60%^[8]。脑动脉狭窄的发生与机体的代谢异常、血流动力学改变、炎症反应等因素均有关^[9]。颅内动脉狭窄支架成形术能减轻ICAS患者临床症状,但部分患者术后可发生支架内再狭窄,进而威胁其生命安全^[10]。为有效预防此类事件的发生,探索与ICAS患者介入术后再狭窄密切相关的因素并评估其预测效能具有重要意义。

研究表明^[11],CD147属于细胞外基质金属蛋白酶的诱导

因子,可通过上调基质金属蛋白酶-9的表达参与机体血管重构过程,与动脉粥样硬化的发生有关。CHI3L1是一种新型肌肉因子,可参与机体的炎症反应、组织修复、细胞凋亡等生物学过程^[12]。本研究显示,再狭窄组血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平均高于未狭窄组,且上述指标水平升高是ICAS患者介入术后再狭窄的危险因素,同时其对其介入术后再狭窄具有一定的预测价值,这表明血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平升高均与ICAS患者介入术后再狭窄的发生密切相关。既往研究也显示^[13],ICAS患者介入术后再狭窄的发生与血清CD147水平升高高度相关。分析原因:①作为C-X-C趋化因子受体4的配体,SDF-1可调控机体的炎症反应,并通过SDF-1/C-X-C趋化因子受体4轴参与与机体动脉粥样硬化相关的多种反应,进而促进动脉粥样硬化的形成^[14],因而与ICAS患者术后再狭窄的发生有关;②在ICAS患者体内,CD147能通过与受体亲环蛋白A发生结合而起到趋化作用,加快炎症反应进程并促进单核细胞在血管内斑块处的聚集,进而促进动脉粥样硬化的发生与发展,从而诱导颅内动脉血管术后再狭窄的发生^[15];③相关研究显示^[16],CHI3L1在机体内可促进内皮细胞炎症反应并对血管平滑肌细胞进行活化,进而导致动脉粥样硬化程度加重,其水平升高与炎症因子表达量增加和动脉狭窄加重均有关。因此,CHI3L1水平升高可促进机体内炎症反应的发展,引发血管内皮细胞严重受损,进而使颅内动脉粥样硬化加重,从而造成ICAS患者介入术后发生再狭窄的风险升高。

本研究中,血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平联合预测ICAS患者介入术后再狭窄的AUC为0.929,明显高于单一指标,提示血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平的联合检测在预测ICAS患者介入术后发生再狭窄方面具有较高的效能,对于临床上实施早期预测和采取相关措施防范此类事件的发生具有一定的指导价值。

综上所述,介入术后发生再狭窄的ICAS患者血清SDF-1、CD147和CHI3L1水平均显著升高,上述指标的水平异常升高均与此类患者介入术后再狭窄的发生密切相关,且其联合检测对患者介入术后再狭窄的发生具有较高的预测价值,可为临床上早期预测此类事件的发生提供重要参考。

参考文献

- [1] 郝广志,董玉书,张冰莹,等. 1990至2021年全球中年人群缺血性脑卒中发病趋势及年龄-时期-队列模型分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(6): 8-14.
- [2] Park SC, Cho SH, Kim MK, et al. Long-term outcome of angioplasty using a wingspan stent, post-stent balloon dilation and aggressive restenosis management for intracranial arterial stenosis[J]. Clin Neuroradiol, 2020, 30(1): 159-169.
- [3] 罗静,孙祥荣,徐霁充,等. NOVA支架在症状性大脑中动脉粥样硬化性狭窄患者中的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2025, 34(5): 496-499.
- [4] 赵文心,祁新坤,李雅欣. 血清GDF-15、SDF-1和CXCL16水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉狭窄的关系研究[J]. 感染、炎症、修复, 2025, 26(1): 49-52.

(下转第495页)

IGF-1/IGFBP-3 联合 ProGRP 检测在早期肺癌诊断中的应用价值

陈恒¹ 伍湘铃² 高嘉敏¹ 王春菊¹ 唐萍^{1*}

[摘要] 目的 探究胰岛素样生长因子1(IGF-1)/胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)联合胃泌素释放肽前体(ProGRP)检测在肺癌早期诊断中的应用价值。方法 收集2023年7月至2024年9月114例就诊于中江县人民医院呼吸科以及胸外科收治的有肺部结节的患者的临床资料,根据病理诊断将其分为肺癌组($n=51$)及良性组($n=63$)。比较两组血清 ProGRP、IGF-1、IGFBP-3 水平。采用多元 logistic 回归分析 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平与肺癌发生的危险因素,并以多元回归模型构建联合诊断模型,采用 ROC 曲线分析该模型对肺癌的诊断价值。统计肺癌患者中 TNM 分期、淋巴结转移及病理分类,分析患者 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平与临床病理特征的关联。结果 肺癌组男性患者比例高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肺癌组 IGF-1、ProGRP 水平高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$),IGF-1/IGFBP-3 比值大于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IGF-1、IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平与肺癌发生相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析,IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平联合检测诊断肺癌的 AUC 值为 0.875。小细胞肺癌及鳞癌患者的 IGF-1、IGFBP-3 水平高于腺癌患者,小细胞肺癌患者的 ProGRP 水平高于腺癌及鳞癌患者,腺癌患者的 ProGRP 水平高于鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。TNM 分期 III~IV 期患者的 IGF-1、IGFBP-3 水平高于 I~II 期患者,ProGRP 水平低于 I~II 期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 IGF-1/IGFBP-3 比值对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。淋巴结转移组的 IGF-1、IGFBP-3 水平高于未转移组,ProGRP 水平低于未转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 IGF-1/IGFBP-3 比值对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 联合检测对肺癌及肺良性病变具有诊断鉴别价值,同时,肺癌患者 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平变化与肺癌病理类型、淋巴结转移及临床分期有关。

[关键词] 肺癌;胰岛素样生长因子1;胰岛素样生长因子结合蛋白3;胃泌素释放肽前体;病理特征;联合诊断

Application value of IGF-1/IGFBP-3 combined with ProGRP detection in the early diagnosis of lung cancer

CHEN Heng¹, WU Xiangling², GAO Jiamin¹, WANG Chunju¹, TANG Ping^{1*}

(1. Department of Laboratory Medicine, Sichuan Zhongjiang County People's Hospital, Deyang, Sichuan, China, 618100; 2. Panzhihua University, Panzhihua, Sichuan, China, 617000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of combining insulin-like growth factor-1 (IGF-1)/insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) with pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) for the early detection of lung cancer. **Methods** Clinical data were collected from 114 patients with pulmonary nodules admitted to the Department of Respiratory Medicine and Department of Thoracic Surgery at Zhongjiang County People's Hospital between July 2023 and September 2024. Based on pathological diagnosis, patients were divided into a lung cancer group ($n=51$) and a benign group ($n=63$). Serum levels of ProGRP, IGF-1, and IGFBP-3 were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors for lung cancer associated with IGF-1/IGFBP-3 and ProGRP levels. A combined diagnostic model was constructed based on the multivariate regression model, and its diagnostic efficacy for lung cancer was evaluated using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis. TNM stage, lymph node metastasis, and pathological type were summarized in the lung cancer patients, and the associations between IGF-1/IGFBP-3 and ProGRP levels with these clinicopathological characteristics were analyzed. **Results** The proportion of

基金项目:四川省医院协会县级医院科研专项项目(2023LC017)

作者单位:1. 四川省德阳市中江县人民医院检验科,四川,中江 618100

2. 攀枝花学院康养学院,四川,攀枝花 617000

*通信作者:唐萍, E-mail: Tp163163@163.com

male patients in the lung cancer group was higher than that in the benign group ($P<0.05$). Levels of IGF-1 and ProGRP in the lung cancer group were higher than those in the benign group ($P<0.05$), and the IGF-1/IGFBP-3 ratio was greater than that in the benign group ($P<0.05$). Levels of IGF-1, IGF-1/IGFBP-3, and ProGRP were associated with the occurrence of lung cancer ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the combined detection of IGF-1/IGFBP-3 ratio and ProGRP levels achieved an AUC of 0.875 for diagnosing lung cancer. Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in patients with small cell lung cancer and squamous cell carcinoma were higher than those in patients with adenocarcinoma ($P<0.05$). ProGRP levels in patients with small cell lung cancer were higher than those in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($P<0.05$), and ProGRP levels in patients with adenocarcinoma were higher than those in patients with squamous cell carcinoma ($P<0.05$). Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in patients with TNM stage III~IV were higher than those in patients with stage I~II, while ProGRP levels were lower than those in patients with stage I~II. However, no statistically significant difference was observed in the IGF-1/IGFBP-3 ratio between the two groups ($P>0.05$). Levels of IGF-1 and IGFBP-3 in the lymph node metastasis group were higher than those in the non-metastasis group ($P<0.05$), while ProGRP levels were lower than those in the non-metastasis group ($P<0.05$). No statistically significant difference was observed in the IGF-1/IGFBP-3 ratio between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combined test of IGF-1 / IGFBP-3 and ProGRP changes has diagnostic differential value for lung cancer and benign lung lesions. The changes in IGF-1 / IGFBP-3 and ProGRP levels in lung cancer patients are related to the pathological type, lymph node metastasis and clinical stage.

[KEY WORDS] Lung cancer; Insulin-like growth factor 1; Insulin-like growth factor-binding protein 3; Gastrin-releasing peptide precursor; Pathological features; Combined diagnosis

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,早期诊断对于改善患者预后至关重要。目前推荐常用的原发性肺癌标志物有癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)等,但仍需要联合病理检查才能确诊,因此寻找更有效的联合诊断指标具有重要临床意义^[1]。既往研究表明^[2],胃泌素释放肽前体(Pro-Gastrin-Releasing Peptide, ProGRP)对小细胞肺癌具有较高的诊断灵敏度和特异性。此外,胰岛素样生长因子-1(Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1)及其主要结合蛋白(Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3, IGFBP-3)在多种肿瘤发生发展中起重要作用,可参与细胞增殖、分化和凋亡调控^[3],还可通过独立于IGF的途径影响血管生成及肿瘤进展^[4]。IGF-1和IGFBP-3在宫颈癌等恶性肿瘤中已显示出辅助诊断价值^[5]。本研究将IGF-1、IGFBP-3与ProGRP进行联合检测,构建多元logistic回归模型,旨在评估多指标联检对肺癌的早期诊断效能,并分析其与患者病理特征的关系,以期对肺癌的早期筛查和诊断提供新策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年7月至2024年9月中江县人民医院的肺部占位病变的患者114例,根据其临床症状以及病理诊断分为肺癌组51例及良性组63例。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,肺癌组患者符合肺癌诊断标准^[6-7];②肺部X片或者CT提示有肺部阴影或肺部结节或肺占位性病变的患者;③临床资料完整者;④卡氏功能量表评分^[8] >60 分;⑤采样前未进行化疗或靶向治疗等;⑥预计生存期 >6 个月。排除标准:①严重肝肾功能异常者;②合并糖尿病患者;③合并其他内分泌疾病患者;④合并心脑血管疾病患者;⑤合并免疫系统疾病患者;⑥合并其他类型恶性肿瘤疾病患者;⑦合并血液系统疾病患者;

⑧伴有感染性疾病者。本研究经中江县人民医院伦理委员会批准同意,所有作者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史等。吸烟史为患者至少每天吸烟1支,连续1年以上,或者已戒烟不足1年。

1.2.2 血清指标检测

1.2.2.1 血清标本采集 于患者入院24h采集其晨起空腹静脉血6mL,分为两管,应用蜀科DD-5G离心机进行离心处理,离心速率为3000r/min,半径10cm,离心时间5min,取血清标本备用。

1.2.2.2 血清IGF-1/IGFBP-3水平检测 采用新产业MAGLUMI X8型化学发光分析仪检测患者血清IGF-1、IGFBP-3水平。

1.2.2.3 血清ProGRP水平检测 采用新产业MAGLUMI X8型化学发光分析仪检测患者血清ProGRP水平。

1.3 统计学处理

数据均用SPSS 22.0统计学软件进行处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料经正态检验后用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 t 检验。采用ROC曲线分析各项指标的诊断灵敏度和特异性,联合指标先建立多因素logistic回归模型,再通过模型中的概率值拟合ROC曲线,曲线下面积(area under curve, AUC),AUC值大于0.7时提示具有诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

肺癌组男性患者比例高于良性组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组年龄、吸烟史比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	性别		年龄(岁)	吸烟史
		男	女		
肺癌组	51	37(72.55)	14(27.45)	64.24±8.75	29(56.86)
良性组	63	30(47.62)	33(52.38)	63.20±11.04	26(41.27)
χ^2/t 值		7.229		0.548	2.744
P值		0.007		0.585	0.098

2.2 两组 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较

肺癌组的 IGF-1、ProGRP 水平高于良性组, IGF-1/IGFBP-3 比值大于良性组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组 IGF-1/IGFBP-3 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)	IGF-1/IGFBP-3	ProGRP (pg/mL)
肺癌组	51	103.86±47.91	2.12±0.75	46.72±14.83	430.82±39.38
良性组	63	84.07±37.34	2.09±0.76	41.60±10.45	76.62±12.28
t值		2.057	0.138	2.158	67.512
P值		0.039	0.788	0.033	<0.001

2.3 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平与肺癌发生的多元 logistic 回归分析

以肺癌或者肺部良性病变作为因变量(肺癌=0, 良性病变=1), 以 IGF-1、IGFBP-3、IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 作为因变量进行 logistic 回归分析, 结果显示 IGF-1、IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平升高是肺癌发生的独立危险因素(P 值分别为<0.001、0.028、0.019)。见表3。

表3 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平与肺癌发生的多元 logistic 回归分析

指标	赋值	OR 值	95% CI	P 值
IGF-1	以原数值输入	1.476	1.211~1.799	<0.001
IGFBP-3	以原数值输入	1.752	0.987~3.112	0.056
IGF-1/IGFBP-3	以原数值输入	0.107	0.015~0.782	0.028
ProGRP	以原数值输入	2.406	1.156~5.008	0.019

2.4 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平联合检测对肺癌的诊断价值分析

ROC 曲线分析, IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平联合检测诊断肺癌的 AUC 值为 0.875, SE 为 0.034, $P<0.001$, 95%CI 为 0.809~0.941。见图1。

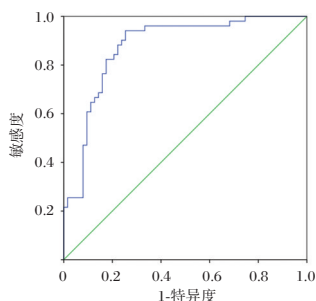


图1 ROC 曲线图

2.5 不同病理类型患者 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较

小细胞肺癌及鳞癌患者的 IGF-1、IGFBP-3 水平高于腺

癌患者, 小细胞肺癌患者的 ProGRP 水平高于腺癌及鳞癌患者, 且腺癌患者的 ProGRP 水平高于鳞癌患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 不同病理类型患者 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

分类	n	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)	IGF-1/IGFBP-3	ProGRP (pg/mL)
鳞癌	13	106.64±21.39	2.21±0.43	46.51±3.79	33.77±9.81
腺癌	30	99.29±10.02 ^{ab}	1.99±0.25 ^{ab}	46.14±6.21	315.11±56.02 ^{ab}
小细胞肺癌	8	116.48±13.54	2.46±0.46	49.21±4.79	1509.93±117.26
F值		10.189	4.985	0.997	1472.921
P值		<0.001	0.011	0.377	<0.001

注: 与小细胞肺癌比较, ^a $P<0.05$; 与鳞癌比较, ^b $P<0.05$ 。

2.6 不同 TNM 分期患者 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较

TNM 分期 III~IV 期患者的 IGF-1、IGFBP-3 水平高于 I~II 期患者, ProGRP 水平低于 I~II 期患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组 IGF-1/IGFBP-3 比值对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 不同 TNM 分期患者 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

分类	n	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)	IGF-1/IGFBP-3	ProGRP (pg/mL)
I~II 期	8	98.27±7.61	1.95±0.28	47.58±5.13	547.22±59.68
III~IV 期	43	104.90±8.05	2.15±0.21	46.56±4.37	409.16±62.24
t值		2.155	2.347	0.332	5.794
P值		0.036	0.023	0.784	<0.001

2.7 淋巴结转移组及未转移组的 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较

淋巴结转移组的 IGF-1、IGFBP-3 水平高于未转移组, ProGRP 水平低于未转移组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组 IGF-1/IGFBP-3 比值对比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 淋巴结转移组及未转移组的 IGF-1/IGFBP-3 及 ProGRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

分类	n	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)	IGF-1/IGFBP-3	ProGRP (pg/mL)
淋巴结转移组	34	108.89±15.63	2.25±0.32	46.52±1.86	227.28±59.46
未转移组	17	93.8±12.7	1.86±0.26	47.11±2.13	837.9±106.31
t值		3.769	3.013	1.676	33.265
P值		<0.001	0.003	0.107	<0.001

3 讨论

我国肺癌发病日趋年轻化, 早诊对改善预后至关重要。针对现有标志物 CEA 等性能的局限, 本研究探讨 IGF 系统 (IGF-1、IGFBP-3 及其比值) 与 ProGRP 在肺癌诊断及分型中的价值, 并构建联合诊断模型, 以期为早期诊断提供新依据。

本研究显示, 肺癌组男性比例显著高于良性组, 与男性吸烟率较高相符^[9]。然而两组在年龄和吸烟史上无显著差异, 可能与样本量小有关。此外, 肺癌患者血清 IGF-1 水平及

IGF-1/IGFBP-3 比值均显著升高,提示 IGF 系统信号通路异常激活可能与肺癌发生发展相关。现有研究表明^[10],IGF-1 可通过与细胞膜表面受体结合,激活下游信号通路,进而促进细胞增殖、分化和血管生成,并抑制细胞凋亡,从而在肿瘤形成过程中起关键作用。本研究还发现,IGFBP-3 单项指标与肺癌风险无关,但在晚期或淋巴结转移患者中水平升高,此结果与部分研究不符^[4,11]。IGFBP-3 功能具双重性:既可结合 IGF-1 抑制其活性从而抑制细胞增殖^[12],又能延长 IGF-1 作用时间增强其效应^[11],这种复杂性或是导致不同研究结论不一的原因。

ProGRP 是小细胞肺癌(SCLC)的高特异性标志物。本研究证实其在肺癌组中显著升高,且于 SCLC 中表达最高,符合其神经内分泌起源^[13]。但值得注意的是,ProGRP 在晚期和淋巴结转移组中表达反而较低,提示其表达可能受疾病微环境或蛋白酶降解增强影响^[14],具体机制尚待研究。

本研究构建了包含 IGF-1/IGFBP-3 比值和 ProGRP 的联合诊断模型。该模型 AUC 达 0.875,表明联合检测可显著提升肺癌诊断效能,尤其适用于早期筛查和高危人群鉴别。

本研究存在一定局限:首先,样本量较小且来源单一,可能影响结果的泛化性;其次,未针对不同肺癌亚型展开分层分析,难以揭示指标与病理类型的细致关联;此外,缺乏随访数据,无法评估标志物对预后的预测价值。

未来研究需扩大样本并进行多中心验证,细化肺癌亚型分析,结合影像学与其他传统标志物(如 CEA、NSE 等)以及新型标志物(如 ctDNA、外泌体^[15]等)构建更全面的诊断预测体系。同时,应通过前瞻性队列研究评估这些指标在筛查与预后监测中的临床应用价值。

综上所述,IGF-1/IGFBP-3 比值联合 ProGRP 检测对肺癌具有良好诊断价值,且二者表达与病理类型、淋巴结转移及 TNM 分期相关。该血清学组合策略有望成为肺癌早期诊断的有效辅助手段,为改善预后提供新途径。

参考文献

[1] International BR. Retracted: Serum markers CA125, CA153,

and CEA along with inflammatory cytokines in the early detection of lung cancer in high-risk populations [J]. *Biomed Res Int*, 2024, 9(1):9827549.

- [2] 周小果,郭娜,段秋立,等.血清 MMP-9,ProGRP 及内皮素的水平与非小细胞肺癌分期的相关性分析[J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(9):1443-1445.
- [3] 李冯洋,赵兵,饶钟鸣. IGF-1,IGFBP-3 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(3):373-377.
- [4] 翁伟,胡仁静,夏刚. MicroRNA-196b,IGFBP-3 在非小细胞肺癌组织中的表达及与预后关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2):31-37.
- [5] 牛杜娟,赵鲁豫,程呈. 血清 PCNA,IGF-1 的表达与肺癌患者预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(7):1084-1086.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4):549-570.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(6):457-490.
- [8] 雷彬花,田春桃,苏静. 免疫治疗联合抗血管生成治疗在晚期非小细胞肺癌患者中的应用效果[J]. *癌症进展*, 2024, 22(4):395-399.
- [9] Tammemagi MC. Time to quit using quit time as a lung cancer screening eligibility criterion[J]. *Cancer*, 2024, 130(2):182-185.
- [10] Sun M, Wang L, Ge L, et al. IGF2BP1 facilitates non-small cell lung cancer progression by regulating the KIF2A-mediated Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 24(1):4-5.
- [11] 高海锋,马娜奇. 血清 VEGF,IGF-1/IGFBP-3 在结直肠癌肝转移患者中的表达及其诊断价值[J]. *肿瘤研究与临床*, 2023, 35(10):750-754.
- [12] Venuto S, Coda ARD, González-Pérez R, et al. IGFBP-6 network in chronic inflammatory airway diseases and lung tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4804.
- [13] 白味红,崔雅婷,魏宝,等. 胃泌素释放肽前体,鳞状细胞癌抗原在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2024, 22(1):68-71.
- [14] 王英英,关珊珊,全建峰,等. 小细胞肺癌患者血清 LDH 和 proGRP 与血浆 D-D 水平评估化疗疗效及预后的效能[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(3):398-403.
- [15] 张灏,赵立波,叶国栋. 外泌体研究、转化和临床应用专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(6):321-325.

(上接第 491 页)

- [5] 黄婷,王义刚,张燕燕,等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A、CD147 水平与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(1):30-33.
- [6] 中国医师协会神经介入专业委员会. 颅内动脉粥样硬化性狭窄影像学评价专家共识[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(8):575-584.
- [7] 韩雅玲. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)解读[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(z2):5-8.
- [8] 杜杰,王建民,杨建彬. 血栓通注射液联合奥拉西坦对老年缺血性脑卒中的作用[J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(3):153-157.
- [9] 郑晶晶,李俐杭,冯超,等. 大脑中动脉狭窄患者超声下血流动力学与血清 Hcy、VEGF 及侧支循环状态的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9):1691-1695.
- [10] 龙树海,余笋,时程程,等. Neuroform EZ 支架与 Enterprise 2 代支架在症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄治疗中的临床应用对比[J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(1):27-36.
- [11] 宋伟伟,刘景峰,段丽娟,等. 外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147

及 VWF 水平与短暂性脑缺血发作患者早期临床转归的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(7):1169-1172+1177.

- [12] 杜庆蕾,李俊叶,王峙. 慢性肾小球肾炎患者血清 CHI3L1、HSP60 表达水平及其临床意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(3):432-435.
- [13] 张在行,汪宁,张奇,等. 血清 CysC、CD147 水平对颅内动脉狭窄支架成形术后再狭窄的预测价值[J]. *天津医药*, 2025, 53(6):599-603.
- [14] 周明,汪家文,路艳林,等. SDF-1/CXCR4 轴通过 NF- κ B 信号通路调控炎症反应减轻动脉粥样硬化的形成[J]. *重庆医科大学学报*, 2025, 50(2):237-243.
- [15] 罗德钦,刘婷婷,熊青,等. CD147/MMP-9 通路与 2 型糖尿病合并高血压患者发生颈动脉粥样硬化的关系[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2023, 63(2):50-53, 79.
- [16] 杨银雪,刘义锋,康梅娟,等. 血清 FGF23、CHI3L1 对缺血性脑卒中患者行颈动脉支架成形术后再狭窄的预测价值研究[J]. *中国临床神经科学*, 2025, 33(4):407-413.

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数联合血清 *miR-26a* 对胃腺癌淋巴结转移中的诊断价值

张奕昕¹ 王佳艳² 李景锋³ 余小燕^{2*}

[摘要] 目的 探讨¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(FDG)正电子发射断层扫描(PET)/计算机断层扫描(CT)代谢参数联合血清微小RNA-26a(*miR-26a*)对胃腺癌淋巴结转移的诊断价值。方法 纳入于2022年3月至2025年3月上海健康医学院附属嘉定区中心医院160例术后病理资料完整的胃腺癌患者,按淋巴结转移情况分为转移组($n=86$)和非转移组($n=74$),比较两组一般资料、病理特征、¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数及血清*miR-26a*水平,采用多因素Logistic回归分析独立危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断效能,Hosmer-Lemeshow检验验证模型校准度,决策曲线分析临床净获益。结果 转移组低分化程度、肿瘤最大径 ≥ 5 cm占比及代谢肿瘤体积(MTV)、最大标准化摄取值(SUV_{max})、糖酵解总量(TLG)水平均高于非转移组,而*miR-26a*水平低于非转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素分析显示,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、MTV、 SUV_{max} 及TLG升高是淋巴结转移的独立危险因素,而中高分化程度、*miR-26a*高表达是独立保护因素($P<0.05$);Hosmer-Lemeshow检验提示模型校准度优($\chi^2=5.126, P=0.763$),决策曲线显示模型阈值概率0.03~0.89时临床净获益更高;ROC曲线显示,联合检测诊断效能优于单一指标检测($AUC=0.978, P<0.05$)。结论 分化程度、肿瘤最大径、MTV、 SUV_{max} 、TLG及*miR-26a*均为胃腺癌患者淋巴结转移的独立影响因素,联合检测具有较高的诊断价值。

[关键词] ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描/计算机断层扫描;微小RNA-26a;胃腺癌;淋巴结转移

Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters combined with serum *miR-26a* in lymph node metastasis of gastric adenocarcinoma

ZHANG Yixin¹, WANG Jiayan², LI Jingfeng³, YU Xiaoyan^{2*}

(1. General Practice, 2. Department of Gastroenterology, 3. Department of Cardiology, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai Health Medical University, Shanghai, China, 201800)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) / computed tomography (CT) metabolic parameters combined with serum *microRNA-26a* (*miR-26a*) in lymph node metastasis of gastric adenocarcinoma. **Methods** From March 2022 to March 2025, a total of 160 gastric adenocarcinoma patients with complete postoperative pathological data were included in a study conducted at Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai Health Medical University. These patients were divided into two groups based on their lymph node metastasis status; a metastasis group ($n=86$) and a non-metastasis group ($n=74$). General data, pathological features, ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters and serum *miR-26a* levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to identify independent risk factors, receiver operating characteristic (ROC) curves were employed to assess diagnostic efficacy, the Hosmer-Lemeshow test was conducted to confirm model calibration, and decision curve was used to evaluate clinical net benefit. **Results** The metastatic group had higher proportions of poor differentiation and tumors with maximum diameter ≥ 5 cm, as well as higher levels of metabolic tumor volume (MTV), maximum standardized uptake value (SUV_{max}), and total lesion glycolysis (TLG), but lower levels of *miR-26a* compared to the non-metastatic group ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that tumors with maximum diameter ≥ 5 cm, elevated MTV, SUV_{max} and TLG were independent risk factors for

基金项目:上海市嘉定区卫生健康委员会科研项目(2021-QN-01)

作者单位:1.上海健康医学院附属嘉定区中心医院全科医学科,上海 201800

2.上海健康医学院附属嘉定区中心医院消化内科,上海 201800

3.上海健康医学院附属嘉定区中心医院心血管内科,上海 201800

*通信作者:余小燕, E-mail:yanyanyufeidongzhi@163.com

lymph node metastasis, while moderate to high differentiation and high *miR-26a* expression were independent protective factors ($P<0.05$). The Hosmer-Lemeshow test indicated that the model's calibration was excellent ($\chi^2=5.126, P=0.763$). The decision curve demonstrated a higher clinical net benefit when the model's threshold probability ranged from 0.03 to 0.89. ROC curve analysis showed that combined detection had a better diagnostic efficacy than single indexes (AUC=0.978, $P<0.05$). **Conclusion** The degree of differentiation, maximum tumor diameter, MTV, SUVmax, TLG, and *miR-26a* are independent influencing factors for lymph node metastasis in gastric adenocarcinoma. Combined detection of these factors has high diagnostic value.

[KEY WORDS] ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography; *microRNA-26a*; Gastric adenocarcinoma; Lymph node metastasis

胃腺癌是全球常见的恶性肿瘤,其高发发病率和死亡率严重威胁公众健康。淋巴结转移是胃腺癌进展的关键环节,直接影响分期、治疗方案选择及预后评估。目前计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)和病理活检是评估淋巴结转移的主要手段,但存在灵敏度有限或有创等不足^[1]。因此,开发无创、高效的生物学标志物联合影像学体系,对提高胃腺癌淋巴结转移早期诊断水平具有重要意义。 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(Fluorodeoxyglucose, FDG)正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, PET)/CT作为先进分子影像技术,可依据肿瘤糖酵解代谢特征,无创评估并可视化肿瘤代谢活性,在肿瘤早期检测、分期及疗效监测中具有独特价值^[2]。微小RNA(*microRNA, miRNA*)在肿瘤发生与转移中发挥重要调控作用,其中*miR-26a*异常表达与多种恶性肿瘤进展及转移密切相关^[3]。本研究探讨二者联合诊断效能,旨在构建更精准的无创诊断策略。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年3月至2025年3月上海健康医学院附属嘉定区中心医院收治的172例胃腺癌患者,剔除12例临床病理资料不全、检查图像质量不达标患者,最终纳入160例,根据术后病理结果分为转移组($n=86$)和非转移组($n=74$)。纳入标准:①胃癌根治术后病理确诊为胃腺癌;②年龄>18岁;③术前2周内完成 ^{18}F -FDG PET/CT检查,且有可测量病灶;④临床病理资料完整;⑤签署知情同意书。排除标准:①合并活动性严重感染或其他恶性肿瘤者;②术前接受过放疗;③合并血液系统疾病或自身免疫性疾病。本研究经上海健康医学院附属嘉定区中心医院伦理委员会审核,伦理编号:2022K13。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者一般资料、病理特征、 ^{18}F -FDG PET/CT代谢参数及血清*miR-26a*水平。其中,病理特征包括肿瘤最大径、组织分化程度、淋巴结转移情况及Lauren分型等^[4-6]。

1.2.2 ^{18}F -FDG PET/CT检测

检查前患者禁食6~8 h,控制血糖<8.3 mmol/L^[7]。以4.0 MBq/kg剂量静脉注射 ^{18}F -FDG显像剂(原子高科)后,避光静卧50~70 min;扫描前15 min肌注盐酸消旋山莨菪碱10 mg(华润双鹤,1 mL:10 mg,国药准字H11021696),嘱患

者排空膀胱并饮用500 mL清水充盈胃腔。采用GE Discovery PET/CT扫描仪,吸气末行低剂量CT扫描(120 kV, 100 mA)用于定位与衰减校正,随后平静呼吸下全身PET三维采集(2~3 min/床位)。由2名资深核医学科医师独立分析图像,使用3D Slicer(v5.3.0)及SlicerRadiomics插件完成病灶分割与特征提取。图像经VUE Point迭代算法(Edge核)重建,PET与CT图像分别重采样至 $3\times 3\times 3\text{ mm}^3$ 和 $1\times 1\times 1\text{ mm}^3$,FBS法离散化灰度(0.1 SUV和25 HU),直径<10 mm病灶行恢复系数校正。参照文献^[8],采用40% SUVmax阈值法自动分割病灶,排除SUVmax<2.0病灶,自动提取代谢肿瘤体积(Metabolic Tumor Volume, MTV)、最大标准化摄取值(Maximum Standardized Uptake Value, SUV_{max})及糖酵解总量(Total Lesion Glycolysis, TLG)等代谢参数。

1.2.3 *miR-26a*检测

采集患者入院后24 h内空腹外周静脉血3 mL于促凝管中,离心(4 000 r/min,半径8 cm)10 min分离血清,-80℃保存,冻融≤2次。采用Trizol试剂(Invitrogen,货号:15596026)提取血清总RNA,排除溶血样本(OD414>0.2),以TaKaRa逆转录试剂盒(货号:RR037A)合成cDNA。实时荧光定量聚合酶链式反应条件:95℃预变性5 min,40个循环(55℃ 1 min,72℃ 10 s,55℃ 10 s)。引物由上海生工生物合成,序列如下:*miR-26a*上游ACACTCCAGCTGGGTTCAAGTAATCCAGGA,下游TGGTGTCTGGAGTTCG;U6上游CTCGCTTCGGCAGCACA,下游AACGCTTCACGAATTTGCGT。以U6为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算*miR-26a*相对表达量,转移组为校准样本,混合样本平行验证。每样本均设置3个复孔,复孔Ct差<0.5,Ct>35判为无表达。操作严格按说明书进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0分析。年龄等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验并进行Bonferroni校正;共5次检验,校正 $\alpha=0.05/5=0.01$,故当 $P<0.01$ 时,才认定上述指标的差异具有统计学意义;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。将单因素分析 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归,分析淋巴结转移独立危险因素,采用全样本集验证和Bootstrap重抽样(1 000次)进行模型内部验证;ROC曲线评估诊断价值,DeLong检验比较AUC;使用决策曲线分析联合检测优势。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响胃腺癌患者淋巴结转移的单因素分析

转移组患者低分化程度、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 占比及 MTV、SUV_{max}、TLG 水平均高于非转移组,而 miR-26a 水平低于非转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 胃腺癌患者淋巴结转移的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	n	转移组 (n=86)	非转移组 (n=74)	t/ χ^2 值	P 值
性别				0.365	0.546
男	97	54(62.79)	43(58.11)		
女	63	32(37.21)	31(41.89)		
年龄(岁)		59.67 \pm 11.26	58.23 \pm 10.91	0.818	0.415
高血压				0.172	0.678
是	48	27(31.40)	21(28.38)		
否	112	59(68.60)	53(71.62)		
高血糖				0.509	0.476
是	32	19(22.09)	13(17.57)		
否	128	67(77.91)	61(82.43)		
肿瘤最大径				6.705	0.010
<5 cm	69	29(33.72)	40(54.05)		
≥ 5 cm	91	57(66.28)	34(45.95)		
分化程度				33.421	<0.001
低分化	67	54(62.79)	13(17.57)		
中高分化	93	32(37.21)	61(82.43)		
Lauren 分型				3.558	0.169
肠型	55	24(27.91)	31(41.89)		
弥漫型	59	34(39.53)	25(33.78)		
混合型	46	28(32.56)	18(24.32)		
肿瘤位置				3.070	0.216
贲门/胃底	48	26(30.23)	22(29.73)		
胃窦	84	49(56.98)	35(47.30)		
胃体	28	11(12.79)	17(22.97)		
¹⁸ F-FDG PET/CT 代谢参数					
SUV _{max}		12.28 \pm 4.72	10.62 \pm 2.43	2.729	0.007 ^a
MTV(cm ³)		14.39 \pm 3.53	8.94 \pm 3.16	10.217	<0.001 ^a
TLG(g)		159.27 \pm 42.73	117.62 \pm 30.14	7.015	<0.001 ^a
miR-26a		1.62 \pm 0.53	2.56 \pm 0.74	9.326	<0.001 ^a

注:^a表示若 P 值< α ,结果在 Bonferroni 校正后仍然显著。

2.2 影响胃腺癌患者淋巴结转移的多因素分析

多因素分析显示,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、MTV、SUV_{max} 及 TLG 升高均是影响胃腺癌患者淋巴结转移的独立危险因素,而中高分化程度、miR-26a 高表达是独立保护因素($P < 0.05$)。见表 2。经多重共线性检验,各变量的方差膨胀因子均<10,表明模型不存在显著共线性问题。

2.3 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数联合血清 miR-26a 诊断胃腺癌患者淋巴结转移的 ROC 特征

基于 160 例样本构建预测模型,联合模型拟合方程 $P=1/[1+e^{-(0.709 \times \text{SUV}_{\text{max}}+0.859 \times \text{MTV}+0.047 \times \text{TLG}+(-5.136) \times \text{miR-26a}+2.026 \times \text{肿瘤最大径}+(-3.581) \times \text{分化程度})}]$,采用 Bootstrap 重抽样验证,其判别 C-index 为 0.813 (95%CI:0.801~0.874)。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验表明,该模型的校准度较优($\chi^2=5.126, P=0.763$)。决策曲线分析显示,模型阈值概率 0.03~0.89 时临床净获益更高。见图 1。

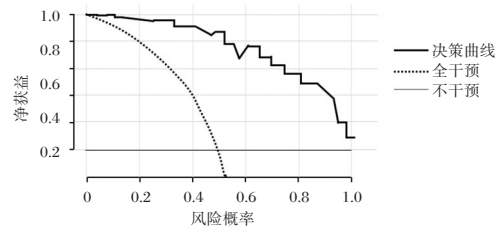


图 1 决策曲线

ROC 曲线显示,MTV、SUV_{max}、TLG 及 miR-26a 诊断胃腺癌患者淋巴结转移的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.886、0.657、0.788、0.857,四项联合检测对胃腺癌患者淋巴结转移的诊断效能优于单一指标检测(AUC=0.978, $P < 0.05$)。见表 3、图 2。

3 讨论

本研究多因素分析显示,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、MTV、SUV_{max} 及 TLG 升高是影响胃腺癌患者淋巴结转移的独立危险因素,而中高分化程度、miR-26a 高表达是独立保护因素。从肿瘤生物学特性分析,病灶直径增大可使肿瘤细胞总数

表 2 影响胃腺癌患者淋巴结转移的多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E. 值	Wald 值	OR 值	95% CI 值	P 值
SUV _{max}	原值输入	0.709	0.223	10.108	2.031	1.312~3.144	0.001
MTV	原值输入	0.859	0.256	11.300	2.361	1.431~3.895	0.001
TLG	原值输入	0.047	0.017	8.153	1.048	1.015~1.083	0.004
miR-26a	原值输入	-5.136	1.507	11.618	0.006	<0.001~0.113	0.001
肿瘤最大径	<5 cm=0; ≥ 5 cm=1	2.026	0.642	9.959	7.584	2.155~26.691	0.002
分化程度	低分化=0;中高分化=1	-3.581	1.248	8.233	0.028	0.002~0.321	0.004

表 3 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数联合血清 miR-26a 诊断胃腺癌患者淋巴结转移的 ROC 特征

指标	截断值	敏感度	特异性	AUC	95% CI	P 值
SUV _{max}	12.25	0.616	0.797	0.657	0.571~0.744	0.001
MTV	11.43 cm ³	0.826	0.851	0.886	0.834~0.937	<0.001
TLG	147.73 g	0.605	0.865	0.788	0.719~0.857	<0.001
miR-26a	2.17	0.860	0.743	0.857	0.798~0.917	<0.001
四项联合	0.38	0.988	0.919	0.978	0.955~1.000	<0.001

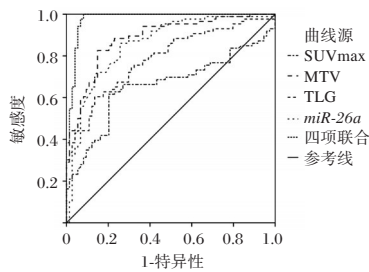


图2 ROC曲线

增,中心缺血缺氧微环境诱导上皮-间质转化,增强侵袭转移能力,且体积增大与血管浸润、淋巴结转移等恶性潜能密切相关^[9]。低分化肿瘤因有丝分裂活跃、细胞异型性高,更易突破组织屏障,加之异常增殖导致的血供不足形成液化坏死,转移潜能更高^[10]。*miR-26a*作为抑癌*miRNA*,可通过特异性结合靶基因*mRNA*的3'-非翻译区发挥肿瘤抑制作用。分子机制上,*miR-26a*通过调控细胞周期检查点激酶Chk1和Wee1的表达抑制肿瘤细胞增殖,并经由p53依赖性信号通路调控细胞凋亡过程,其表达下调会降低肿瘤细胞程序性死亡^[11]。同时,*miR-26a*可抑制肿瘤相关炎症反应,并与长链非编码RNA和环状RNA形成竞争性内源RNA调控网络参与肿瘤微环境调控^[12]。当*miR-26a*表达下调会削弱上述调控作用,增强肿瘤细胞侵袭转移能力并升高淋巴结转移风险。

¹⁸F-FDG作为葡萄糖类似物,可被高代谢肿瘤组织选择性摄取并在PET显像中呈特征性放射性浓聚^[13]。MTV、SUV_{max}、TLG是¹⁸F-FDG PET/CT的核心代谢参数:SUV_{max}反映肿瘤局部最高葡萄糖代谢活性,与肿瘤恶性程度相关,但仅代表局部代谢峰值^[14]。本研究中其AUC为0.657($P=0.001$),虽与淋巴结转移存在关联,但因仅聚焦肿瘤局部最高代谢点、易受多种因素影响,单独诊断效能有限。MTV是达到设定阈值的高代谢肿瘤体积总和,直接反映具有高侵袭性、高转移潜能的肿瘤细胞群体大小,与肿瘤负荷、增殖活性及侵袭能力密切相关。TLG通过整合代谢强度与受累体积,可更全面地反映肿瘤整体糖酵解总量与生物学活性,被认为是评估肿瘤侵袭、进展及转移风险更稳定的指标^[15]。三者升高均提示肿瘤糖代谢增强、负荷增大、侵袭性升高,进而增加淋巴管侵犯及淋巴结转移风险。此外,本研究ROC曲线表明,MTV、SUV_{max}、TLG联合*miR-26a*可提升胃腺癌淋巴结转移的诊断效能。本研究首次将三项PET/CT代谢参数与血清*miR-26a*联合构建胃腺癌淋巴结转移预测模型,经决策曲线分析证实其在0.03~0.89阈值概率区间内具有良好临床净获益,弥补了单一指标不足,为术前精准评估提供多模态依据。临床可于术前1~2周同步完成检测,不延长诊疗周期;该联合策略兼顾成本与诊断效能,有助于减少诊疗偏差,优化基层医疗资源配置。

综上所述,分化程度、肿瘤最大径、MTV、SUV_{max}、TLG及*miR-26a*均是影响胃腺癌患者淋巴结转移的独立影响因素,¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数联合血清*miR-26a*检测具有较好的诊断效能。

参考文献

- [1] 李靖,高剑波,王睿,等.能谱CT碘基值预测及评估胃腺癌淋巴结转移的价值[J].临床放射学杂志,2022,41(6):1083-1088.
- [2] Shilai Z, Shaozhou M, Linlin W, et al. Predictive significance of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters for the expression level of HER2 in gastric cancer [J]. Front Oncol, 2025, 15:1580166.
- [3] Guan W, Chen Y, Fan Y. *miR-26a* is a Key Therapeutic Target with Enormous Potential in the Diagnosis and Prognosis of Human Disease [J]. Curr Med Chem, 2024, 31(18):2550-2570.
- [4] AMIN MB, EDGE SB, GREENE FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York-Springer, 2016:203-220.
- [5] Arends MJ, Fukayama M, Klimstra DS, et al. WHO classification of tumours of the digestive system [M]. 5th ed, Lyon: IARC Press, 2019:1-635.
- [6] Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simões M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach [J]. Pathol Res Pract, 1995,191(6):571-84.
- [7] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0.[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015,42(2):328-354.
- [8] 王萍,谢丽璇.¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数联合血清FOX M1在诊断结直肠癌淋巴结转移中的应用[J].影像科学与光化学,2022,40(6):1570-1575.
- [9] 高利雄,任显坤,李贵全,等.基于肿瘤浸润深度及大小的TTS评分系统对可切除胃癌患者预后判断的价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(15):2763-2767.
- [10] 李奎德,陈海霞,蒋瑾,等.磁共振扩散加权成像感兴趣区的选择在直肠癌术前分化程度和淋巴结转移评估中的应用价值[J].临床放射学杂志,2020,39(2):341-345.
- [11] Huangfu L, Fan B, Wang G, et al. Novel prognostic marker LINC00205 promotes tumorigenesis and metastasis by competitively suppressing miRNA-26a in gastric cancer [J]. Cell Death Discov, 2022,8(1):5.
- [12] 赵倩义,闫永彬,郑海涛,等.儿童幽门螺杆菌阳性消化性溃疡胃黏膜组织miR-497-3p和miR-181a与miR-26a表达[J].中华医院感染学杂志,2023,33(14):2170-2174.
- [13] Liang B, Na Z, Wang K. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters for gastric cancer patients' microsatellite instability status[J]. BMC Cancer, 2025,25(1):1457.
- [14] 秦莉淋,易贺庆,王夏婉,等.¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数联合肿瘤标志物预测胃腺癌PD-L1表达状态的初步探索[J].临床放射学杂志,2024,43(7):1141-1146.
- [15] Ma D, Zhang Y, Shao X, et al. PET/CT for Predicting Occult Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer [J]. Curr Oncol, 2022,29(9):6523-6539.

清肺化痰解毒汤联合西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的疗效及对血清OSM、TLR9的影响

周亮亮¹ 任红伟¹ 李梦云¹ 周红梅¹ 李芳² 王伟³ 布周周¹ 孙伟晴^{1*}

[摘要] **目的** 探讨清肺化痰解毒汤联合西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的疗效及对血清抑瘤素 M(OSM)、Toll 样受体 9(TLR9)的影响。**方法** 将 2022 年 3 月至 2023 年 6 月河北省第七人民医院收治的 60 例支气管扩张伴感染患者随机分为对照组(西医治疗)和观察组(清肺化痰解毒汤联合西医治疗),每组 30 例。治疗 14 d 后,比较两组临床疗效、中医证候积分、临床症状体征消失时间、肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁/用力肺活量(FVC)]、免疫炎症指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(Neut%)、OSM、TLR9、C 反应蛋白(CRP)]、呼吸困难程度[改良呼吸困难量表评分(mMRC)]及痰培养结果。**结果** 观察组总有效率为 93.33%(28/30),高于对照组的 73.33%(22/30),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组中医证候积分主症、次症和总分均降低,且观察组上述评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组咳嗽咳痰消失、肺部湿啰音消失及体温恢复正常时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 FEV₁、FEV₁/FVC 均升高,WBC、Neut%、OSM、TLR9、CRP 及 mMRC 评分均降低,且观察组上述指标优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组痰培养结果阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 清肺化痰解毒汤联合西医治疗能有效提高支气管扩张伴感染患者的临床总有效率,改善患者中医证候、肺功能及呼吸困难程度,并降低炎症免疫指标水平及痰培养阳性率。

[关键词] 清肺化痰解毒汤;支气管扩张;感染;抑瘤素 M;Toll 样受体 9

The efficacy of Qingfei Huatan Jiedu Decoction combined with Western medicine in treating patients with bronchiectasis and infection (phlegm - heat obstructing the lung syndrome) and Its effect on serum OSM and TLR9

ZHOU Liangliang¹, REN Hongwei¹, LI Mengyun¹, ZHOU Hongmei¹, LI Fang², WANG Wei³, BU Zhouzhou¹, SUN Weiqing^{1*}

(1. Department of Pulmonary Disease, 2. Department of Pharmacy, 3. Department of Surgery, Hebei Seventh People's Hospital/The Second Affiliated Hospital with Hebei University of Chinese Medicine, Dingzhou, Hebei, China, 073000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the therapeutic effect of Qingfei Huatan Jiedu Decoction and Western medicine for bronchiectasis complicated with infection (phlegm-heat obstructing the lung syndrome) and its influence on serum oncostatin M (OSM) and Toll-like receptor 9 (TLR9). **Methods** Sixty patients with bronchiectasis complicated by infection were admitted to the Seventh People's Hospital of Hebei Province from March 2022 to June 2023. They were randomly divided into two groups: the control group receiving Western medicine and the observation group receiving Qingfei Huatan Jiedu Decoction in addition to Western medicine. After 14 days of treatment, the clinical efficacy, TCM syndrome scores, time for clinical symptoms and signs to disappear, pulmonary function indicators (FEV₁, FEV₁/FVC), serum immune inflammatory indicators (WBC, Neut%, OSM, TLR9, CRP), degree of dyspnea (mMRC score), and sputum culture results were analyzed in both groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.33% (28/30), significantly higher than 73.33% (22/30) in the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups saw a decrease in main/secondary TCM syndrome scores and total scores, with lower values in the observation group ($P < 0.05$). The observation group also had a shorter disappearance time of cough/sputum, rales, and fever resolution

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022134)

作者单位:1. 河北省第七人民医院/河北中医药大学第二附属医院肺病科,河北,定州 073000

2. 河北省第七人民医院/河北中医药大学第二附属医院药剂科,河北,定州 073000

3. 河北省第七人民医院/河北中医药大学第二附属医院外科,河北,定州 073000

*通信作者:孙伟晴, E-mail:sunweiqing68@163.com

(all $P < 0.05$). FEV_1 and FEV_1/FVC increased, while WBC, Neut%, OSM, TLR9, CRP levels, and mMRC score decreased in both groups, with more favorable outcomes in the observation group ($P < 0.05$). The positive rate of sputum culture in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingfei Huatan Jiedu Decoction combined with Western medicine can effectively improve the total clinical effectiveness rate in patients with bronchiectasis and infection. It can also ameliorate their TCM syndromes, lung function and degree of dyspnea, as well as reduce the levels of inflammatory and immune indicators and the positive rate of sputum culture.

[KEY WORDS] Qingfei Huatan Jiedu Decoction; Bronchiectasis; Infection; Oncostatin M; Toll-like receptor 9

支气管扩张是临床常见的呼吸系统疾病,当合并感染时,气道防御功能进一步受损,形成感染、炎症、组织损伤的恶性循环^[1]。西医治疗以控制感染、促排痰及对症支持为主,但部分患者症状缓解不彻底。中医学认为^[2],痰热壅肺证是支气管扩张急性感染期的核心病机,治当以清热化痰、解毒排脓为原则。清肺化痰解毒汤具有清肺泻火、化痰排脓、解毒散结之效,可应用于肺部感染性疾病中。研究显示^[3],慢性气道炎症是支气管扩张病理进程的核心。抑瘤素 M (oncostatin-M, OSM) 是 IL-6 细胞因子家族的成员,其升高可加剧气道组织损伤与重塑^[4]。Toll 样受体 9 (toll-like receptor 9, TLR9) 是天然免疫系统的模式识别受体,其过度活化会引发剧烈的炎症反应^[5]。本研究拟探讨清肺化痰解毒汤联合西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的疗效及对血清 OSM、TLR9 的影响,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将 2022 年 3 月至 2023 年 6 月河北省第七人民医院收治的 60 例支气管扩张伴感染患者随机分为对照组(西医治疗)和观察组(清肺化痰解毒汤联合西医治疗),每组 30 例。纳入标准:①符合支气管扩张伴感染标准^[6],且中医辨证为痰热壅肺证^[7];②处于急性加重期;③患者/家属签署知情同意书。排除标准:①支气管扩张稳定期者;②合并严重心、肝、肾功能障碍者;③合并恶性肿瘤者;④合并其他呼吸系统疾病者;⑤已知对研究药物过敏者;⑥其他疾病引起的支气管扩张者;⑦精神或意识障碍者。观察组男 20 例,女 10 例;年龄 29~70(47.33±8.01)岁;支气管扩张 1~10(5.36±1.78)年。对照组男 17 例,女 13 例;年龄 32~69(47.15±7.13)岁;支气管扩张 1~11(5.46±1.79)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组患者接受常规西医治疗。静脉滴注注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(国药准字 H20073378,华北制药集团先泰药业有限公司)4.5 g,每日一次;静脉注射盐酸氨溴索注射液(国药准字 H20183532,石家庄四药有限公司)15 mg,每日两次。若治疗过程中痰培养结果显示病原菌对当前抗生素不敏感,依据药敏结果调整。

观察组在对照组基础上加用清肺化痰解毒汤:(生)黄芪、黄芩、冬瓜子、桑白皮、桔梗、瓜蒌各 15 g,当归、金荞麦、

芦根、葶苈子、苏子各 10 g,薏苡仁 12 g,金银花、鱼腥草、浙贝母各 20 g,甘草 6 g。全部中药均由本院中药房统一制备,每剂加 800 mL 水煎煮浓缩至 400 mL,每日一剂,分两次口服,早晚各 200 mL。两组疗程 14 天。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

于治疗 14 天后参照《中医病证诊断疗效标准》^[8]制定。治愈:症状/体征基本消失,中医证候总积分减少至少达到 95%;显效:症状/体征明显改善,总积分减少 70%~<94%;有效:症状/体征有所好转,总积分减少 30%~69%;无效:症状/体征未见改善,总积分减少未达 30%。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总治疗例数×100%。

1.3.2 中医证候积分^[9]

于治疗前后进行评价:主症按无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分;次症及体征按无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。各项目分值相加为证候总积分,分值越高代表证候越严重。

1.3.3 临床症状体征消失时间

记录两组患者从治疗开始至咳嗽咳痰消失、肺部湿啰音消失及体温恢复正常所需的时间。

1.3.4 肺功能指标

于治疗前后,采用迈瑞肺功能仪检测第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV_1)、 FEV_1 /用力肺活量(ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity, FEV_1/FVC)。

1.3.5 免疫炎症指标

于治疗前后,采集空腹肘静脉血 6 mL。分成 2 等份,一份采用迈瑞 BC-6800 全自动血液分析仪检测白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, Neut%);另一份经 3 000 r/min 离心 10 min 后,离心半径为 8 cm,取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测血清 OSM(货号 EH0249)、TLR9(货号 EH1019),试剂盒购于武汉菲恩生物科技有限公司;采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP),试剂盒购于上海基恩科技有限公司。所有操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.3.6 呼吸困难程度

于治疗前后,采用改良呼吸困难量表(modified medical research council, mMRC)^[10]进行评估。该量表根据出现气短时的活动强度分为 0~4 级,以 0~4 计分,评分越高表示呼吸困难程度越严重。

1.3.7 痰培养结果

于治疗前后,采集患者晨起漱口后深部痰液标本,采用哥伦比亚血琼脂培养基进行细菌分离培养,痰培养阳性、阴性判断标准依据《微生物检测方法的标准化操作程序》^[11]制定。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据,计量数据经 Shapiro-Wilk 检验均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组中医证候积分比较

治疗后两组中医证候积分均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	30	7(23.33)	6(20.00)	9(30.00)	8(26.67)	22(73.33)
观察组	30	13(43.33)	10(33.33)	5(16.67)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2 值						4.320
P 值						0.038

2.3 两组临床症状体征比较

观察组咳嗽咳痰及肺部湿啰音消失、体温恢复正常时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组肺功能指标比较

治疗后,两组 FEV_1 、 FEV_1/FVC 均升高,且观察组上述指标高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组免疫炎症指标比较

治疗后,两组 WBC、Neut%、OSM、TLR9、CRP 均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.6 两组呼吸困难程度比较

治疗后两组 mMRC 评分均降低,且观察组 mMRC 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

表2 两组中医证候积分比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	主症积分		次症积分		总积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	10.35±1.47	5.97±0.75 ^a	9.86±1.97	6.06±0.78 ^a	20.21±1.78	12.03±0.85 ^a
观察组	30	10.03±1.36	3.28±0.52 ^a	9.64±1.82	3.57±0.43 ^a	19.67±1.59	6.85±0.72 ^a
t 值		0.875	16.144	0.449	15.312	1.239	25.470
P 值		0.385	<0.001	0.655	<0.001	0.220	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组临床症状体征消失时间比较 [$(\bar{x} \pm s)$,d]

组别	n	咳嗽咳痰消失时间	肺部湿啰音消失时间	体温恢复正常时间
对照组	30	9.25±1.47	9.47±1.62	6.86±1.31
观察组	30	7.43±1.29	7.16±1.09	5.08±1.27
t 值		5.097	6.480	5.343
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$FEV_1(L)$		$FEV_1/FVC(\%)$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	1.94±0.28	2.32±0.34 ^a	54.81±6.46	60.97±5.21 ^a
观察组	30	1.90±0.25	2.89±0.31 ^a	55.28±6.73	68.41±5.68 ^a
t 值		0.584	6.785	0.279	5.287
P 值		0.562	<0.001	0.784	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组免疫炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)		Neut%(%)		OSM(ng/L)		TLR9(ng/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	12.85±2.16	8.70±1.47 ^a	78.36±6.40	66.24±5.81 ^a	52.39±6.10	37.20±4.05 ^a	1.58±0.24	1.12±0.16 ^a	8.59±1.08	4.76±0.85 ^a
观察组	30	12.51±2.05	6.28±1.26 ^a	77.98±6.35	59.78±4.57 ^a	51.13±6.36	30.68±3.43 ^a	1.61±0.21	0.85±0.12 ^a	8.77±1.02	2.08±0.69 ^a
t 值		0.564	6.874	0.231	4.787	0.783	6.729	0.515	7.394	0.664	13.408
P 值		0.575	<0.001	0.818	<0.001	0.437	<0.001	0.608	<0.001	0.510	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表6 两组呼吸困难程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mMRC(分)	
		治疗前	治疗后
对照组	30	3.12±0.38	2.48±0.25 ^a
观察组	30	3.08±0.36	1.93±0.14 ^a
t值		0.419	10.514
P值		0.677	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.7 两组痰培养结果比较

治疗后,观察组痰培养结果阳性率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表7。

表7 两组痰培养结果比较 [n(%)]

组别	n	治疗前		治疗后	
		阳性	阴性	阳性	阴性
对照组	30	18(60.00)	12(40.00)	8(26.67)	22(73.33)
观察组	30	16(53.33)	14(46.67)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2 值		0.271		4.320	
P值		0.602		0.038	

3 讨论

支气管扩张伴感染是呼吸系统的常见疾病,病程迁延,急性加重期感染控制难度大。中医药治疗具有整体调节、多靶点干预优势。中医学将支气管扩张归属于“肺癆”、“咳嗽”、“咯血”等范畴,肺叶萎弱不用、宣肃失常是其核心病机。该病本虚标实,本虚为肺脾气虚,卫外不固;标实为痰、热、瘀互结,壅阻肺络。急性发作期多由外邪引动内伏痰热,形成痰热壅肺证,治疗以清热化痰、解毒排脓、宣肺平喘为原则。

清肺化痰解毒汤是中医经典方剂组合,由黄芪、当归、黄芩、薏苡仁、桔梗等十六味药物组成。本研究中,观察组总有效率、中医证候积分改善、临床症状与体征消失时间均优于对照组,提示该方剂联合西医方案能增强疗效,加速临床症状体征缓解,在整体证候调节方面有明确优势,与胡俊芳等^[12]研究一致,但后者额外联用穴位贴外治,本研究侧重口服中药与西医基础治疗的协同作用。方中黄芪补气固表,当归活血养血,金银花、鱼腥草、黄芩、瓜蒌清热解暑,桑白皮、葶苈子、浙贝母、苏子止咳化痰平喘,金荞麦、桔梗清热解毒、排脓祛瘀,芦根清肺胃之热,生津止渴,薏苡仁补肺清热,冬瓜子清肺化痰,甘草调和诸药,共奏养阴清肺、解毒散结之效。

WBC、NEUT%、CRP是评价感染及炎症程度的标志物^[13]。OSM是连接免疫与组织修复的关键介质,其过度表达可促进中性粒细胞炎症及气道重塑^[14]。TLR9高表达易加重内质网应激、增加细菌感染风险^[15]。本研究中,治疗后,观察组WBC、Neut%、OSM、TLR9及CRP更低,其机制可能是药物黄芩苷、绿原酸抑制TLR-NFκB信号通路,减少炎症介质释放,黄芪甲苷与阿魏酸双向调节免疫,形成多靶点抗炎效应。本研究中,治疗后,观察组FEV₁、FEV₁/FVC水平提升,mMRC评分降低,提示该方可通过减轻气道黏膜水肿、抑制

黏液分泌、缓解气道痉挛改善气道通畅度,同步提升肺功能、缓解呼吸困难。本研究中,观察组痰培养阳性率低于对照组,提示其与西医联用可协同抗感染,增强病原菌清除能力。

综上所述,清肺化痰解毒汤治疗支气管扩张伴感染能改善支气管扩张伴感染患者中医证候、肺功能及呼吸困难程度,同时可降低免疫炎症指标水平及痰培养阳性率。

参考文献

- [1] Mac Aogáin M, Dicker AJ, Mertsch P, et al. Infection and the microbiome in bronchiectasis[J]. Eur Respir Rev, 2024, 33(173):240038.
- [2] 任红伟,曹国芸,李梦云,等.清肺化痰解毒汤联合西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(5):84-88.
- [3] 钟瑜琳,黄崇明,钟恺昕.支气管肺泡灌洗对支气管扩张患者动脉血气及炎症指标水平的影响[J].感染、炎症、修复,2023,24(2):96-98.
- [4] Hoagland DA, Rodríguez-Morales P, Mann AO, et al. Macrophage-derived oncostatin M repairs the lung epithelial barrier during inflammatory damage[J]. Science, 2025, 389(6756):169-175.
- [5] Ni W, Ma YF, Chen T, et al. Toll-Like Receptor 9 Signaling Pathway Contributes to Intestinal Mucosal Barrier Injury in Mice With Severe Acute Pancreatitis[J]. Pancreas, 2022, 51(9):1194-1200.
- [6] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):311-321.
- [7] 中华中医药学会内科分会,中国民族医药学会肺病分会,中华中医药学会肺系病分会.支气管扩张症中医证候诊断标准(2019版)[J].中医杂志,2020,61(15):1377-1380.
- [8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.
- [10] Sunjaya A, Poulos L, Reddel H, et al. Qualitative validation of the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnoea scale as a patient-reported measure of breathlessness severity[J]. Respir Med, 2022,203(1):106984.
- [11] 王伟军.微生物检测方法的标准化操作程序[J].中华医院感染学杂志,2009,19(8):1017.
- [12] 胡俊芳,黄盛,郭桂香.清肺化痰解毒汤联合穴位贴及西医治疗支气管扩张伴感染(痰热壅肺证)患者的临床疗效[J].内蒙古中医药,2025,44(1):112-114.
- [13] 曹飞,孔成成,宋静静,等.LYM、PLT、NLR、LMR、LYM×PLT及CRP联合对成人甲型流感合并肺炎的筛查价值[J].转化医学杂志,2025,14(6):7-12.
- [14] Kokkotis G, Filidou E, Tarapatzi G, et al. Oncostatin M Induces a Pro-inflammatory Phenotype in Intestinal Subepithelial Myofibroblasts[J]. Inflamm Bowel Dis, 2024,30(11):2162-2173.
- [15] Yu L, Li Q, Jiang N, et al. Toll-like receptor 9 signaling is associated with immune responses to Trypanosoma brucei infection[J]. Int Immunopharmacol, 2024,134(1):112250.

血清 GP-2 α 、8-OHdG 及 Apelin-13 对重症急性胰腺炎患者 28 d 生存状态的预测价值

余祖启* 朱文亮 朱宁

【摘要】目的 探讨血清糖蛋白-2 α (GP-2 α)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)及 Apelin-13 对重症急性胰腺炎(SAP)患者 28 d 生存状态的预测价值。**方法** 选取 88 例 2022 年 5 月至 2025 年 6 月由河南省人民医院重症医学科接诊的 SAP 患者为研究对象,根据发病 28 d 时的生存状态分为生存组($n=53$)和死亡组($n=35$)。比较两组血清 GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13;采用多因素 Logistic 回归分析影响 SAP 患者 28 d 生存状态的相关因素;使用受试者工作特征曲线(ROC)分析 GP-2 α 、8-OHdG 及 Apelin-13 对 SAP 28 d 生存状态的预测价值。**结果** 死亡组二胺氧化酶、D-乳酸、GP-2 α 、8-OHdG 高于生存组,血钙水平、Apelin-13 低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经多因素 Logistic 分析,可见 GP-2 α 、8-OHdG 升高是 SAP 患者 28 d 内死亡的独立危险因素,Apelin-13 升高是 SAP 患者 28 d 内死亡的独立保护因素($P<0.05$)。GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13 单独及联合预测 SAP 患者 28 d 生存状态的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.833、0.848、0.955,联合预测的效能高于单一预测($P<0.05$)。**结论** 血清 GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13 与 SAP 28 d 生存状态密切相关,三者联合对 SAP 患者 28 d 生存状态的预测价值更高。

【关键词】 糖蛋白-2 α ;8-羟基脱氧鸟苷;Apelin-13;重症急性胰腺炎;28 天生存状态

Predictive value of serum GP-2 α , 8-OHdG, and apelin-13 for 28-day survival in patients with severe acute pancreatitis

YU Zuqi*, ZHU Wenliang, ZHU Ning

(Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 462000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the predictive value of serum glycoprotein-2 α (GP-2 α), 8-hydroxy-2-deox (8-OHdG), and apelin-13 for 28-day survival in patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** 88 patients with SAP who were admitted to the Intensive Care Unit of Henan Provincial People's Hospital from May 2022 to June 2025 were selected as the research subjects. They were divided into the survival group ($n=53$) and the death group ($n=35$) based on their survival status at 28 days after the onset of the disease. Serum levels of GP-2 α , 8-OHdG, and apelin-13 were compared between the two groups of patients. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the factors influencing the 28-day survival status of patients with SAP. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the predictive value of GP-2 α , 8-OHdG, and apelin-13 for the 28-day survival status of patients with SAP. **Results** The diamine oxidase, D-lactic acid, GP-2 α , and 8-OHdG levels in the death group were higher than those in the survival group, while the blood calcium levels and apelin-13 level was lower than that in the survival group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis revealed that GP-2 α , and 8-OHdG elevation were independent risk factors for death within 28 days in patients with SAP, while apelin-13 elevation was an independent protective factor for death within 28 days in these patients ($P<0.05$). The areas under the ROC curves (AUC) for predicting the 28-day survival status of patients with SAP using GP-2 α , 8-OHdG, and apelin-13 alone or in combination were 0.739, 0.833, 0.848, and 0.955, respectively. Combined prediction showed a higher efficacy than individual predictions ($P<0.05$). **Conclusion** Serum GP-2 α , 8-OHdG, and apelin-13 are closely related to the 28-day survival status of patients with SAP. The combination of these three indicators has a higher predictive value for the 28-day survival status of patients with SAP.

【KEY WORDS】 Glycoprotein-2 α ; 8-hydroxy-2-deox; Apelin-13; Severe Acute Pancreatitis; 28-day survival status

基金项目:河南省卫生健康委员会基金项目(LHGJ2030566)

作者单位:河南省人民医院重症医学科,河南,郑州 462000

*通信作者:余祖启, E-mail:16638161560@163.com

急性胰腺炎是消化系统常见危急重症,以血清脂肪酶 \geq 正常值3倍、腹部疼痛并放射至背部等为主要临床特征^[1-2]。重症急性胰腺炎(Severe Acute Pancreatitis, SAP)患者的死亡风险明显高于轻中度患者,合并多器官功能衰竭是死亡率高达30%,因此早期识别高危患者阻断疾病进展、改善预后至关重要^[3]。现有Ranson评分、急性生理与慢性健康评分等工具因评估延迟、参数复杂等原因,在基层或急诊高压环境中应用受限,因此目前仍迫切需要更简便的早期评估指标^[4]。糖蛋白-2 α (Glycoprotein-2 α , GP-2 α)是一种在胰腺外分泌酶原颗粒上表达的膜蛋白,其血清含量与SAP患者病情严重程度相关^[5]。8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxy-8-OHdG)为DNA氧化应激损伤产物,在SAP等多种消化系统疾病中升高^[6]。Apelin-13是Apelin家族中的一种生物活性肽,高水平Apelin-13可通过减轻胰腺损伤、抑制细胞自噬来避免急性胰腺炎病情恶化^[7]。28天时间窗可覆盖SAP两大致死阶段,即早期的全身炎症反应综合征、后期的感染坏死或器官衰竭致死阶段,因此该时间点可用于全面评估SAP患者的死亡风险。本研究以88例SAP患者为研究对象,旨在探讨血清GP-2 α 、8-OHdG及Apelin-13对SAP患者28d生存状态的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取88例2022年5月至2025年6月由河南省人民医院重症医学科接诊的SAP患者为研究对象,根据发病28d的生存状态分为生存组($n=53$)和死亡组($n=35$)。纳入标准:①临床表现和生化特征符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[8]中的标准;②出现其他脏器功能障碍超过48h,发病72h内入院;③患者及家属签署知情同意书。排除标准:①伴有胰腺癌或胰腺癌相关手术史;②合并恶性肿瘤、严重肝肾功能不全;③合并胰腺外急性感染。本研究已通过河南省人民医院医学伦理委员会审核,批号:[2022]伦审0126。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集两组性别、年龄、饮酒史、吸烟史,使用体温计测量腋下体温,使使用心电监护仪检测心率、呼吸频率;使用无弹性皮尺,以患者的脐部为中心,水平绕腹一周长度即为腹围;入院第一天,收集两组外周静脉血2mL,静置2h后,在转速3000rpm、离心半径10cm的条件下离心10min,取血清,采用全自动生化分析仪检测血钙水平;入院第一天,收集两组外周静脉血2mL,在转速2500rpm、离心半径10cm条件下离心10min,取上清液,采用酶学分光光度试验检测D-乳酸水平,采用分光光度试验检测二胺氧化酶水平。

1.2.2 GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13检测

入院第一天,收集两组外周静脉血2mL,转速2500rpm、离心半径10cm条件下离心10min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测GP-2 α (武汉赛培生物科技有限公司,货号:SP11725)、8-OHdG(abcam,货号ab201734),Apelin-13(上海江莱生物科技有限公司,货号JL13565-48T)。

1.3 统计学处理

使用SPSS 27.0软件对本研究数据进行统计学分析,所有计量资料均经Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料,以 $[M(P25, P75)]$ 表示,两组间比较行Mann-Whitney U检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析影响SAP患者28d生存状态的相关因素;绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析GP-2 α 、8-OHdG及Apelin-13对SAP28d生存状态的预测价值;以Delong检验比较曲线下面积(Area Under the Curve, AUC);采用双侧检验,显著性水平均设为 $\alpha=0.05$;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征比较

两组性别、年龄、体温、静息心率、呼吸频率、饮酒史、吸烟史情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);死亡组二胺氧化酶、D-乳酸、GP-2 α 、8-OHdG高于生存组,血钙水平、Apelin-13低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料比较 [$n(\%), M(P25, P75), (\bar{x}\pm s)$]

项目	生存组 ($n=53$)	死亡组 ($n=35$)	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别				
男	26(49.06)	19(54.29)	0.231	0.631
女	27(50.94)	16(45.71)		
年龄 $[M(P25, P75)]$	47(40, 68)	44(42, 69)	1.134	0.257
体温($^{\circ}C$)	36.42 \pm 1.22	36.84 \pm 1.17	1.606	0.112
静息心率(bpm)	101.24 \pm 20.88	103.37 \pm 19.92	0.477	0.635
呼吸频率(次/min)	22.56 \pm 6.29	24.71 \pm 5.44	1.654	0.102
血钙水平(mg/L)	8.54 \pm 1.31	7.32 \pm 1.26	4.341	<0.001
饮酒史				
是	23(43.40)	17(48.57)	0.228	0.633
否	30(56.60)	18(51.43)		
吸烟史				
是	24(45.28)	20(57.14)	1.186	0.276
否	29(54.72)	15(42.86)		
二胺氧化酶(mg/L)	3.06 \pm 0.67	3.45 \pm 0.61	2.768	0.007
D-乳酸(EU/mL)	3.86 \pm 0.59	4.34 \pm 0.47	4.038	<0.001
GP-2 α (U)	4.78 \pm 1.03	5.74 \pm 1.12	4.963	<0.001
8-OHdG(ng/L)	49.24 \pm 6.37	58.46 \pm 7.52	6.182	<0.001
Apelin-13(ng/L)	20.56 \pm 3.32	15.94 \pm 3.18	5.426	<0.001

2.2 Logistic回归分析影响SAP患者28d生存状态的相关因素

将有SAP患者28d内死亡作为因变量(未发生=0,发生=1),以血钙水平、二胺氧化酶、D-乳酸、GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13为自变量。经多因素Logistic分析,可见腹围、GP-2 α 、8-OHdG升高是SAP患者28d内死亡的独立危险因素,Apelin-13升高是SAP患者28d内死亡的独立保护因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13对SAP患者28d生存状态的预测价值

根据多因素Logistic回归分析结果,将GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13纳入预测模型Logit(P)= $-4.498+0.693\times GP-2\alpha+0.223\times OHdG-0.298\times(Apelin-13)$ 。GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-

表2 Logistic 回归分析影响 SAP 患者 28 d 生存状态的相关因素

自变量	赋值	β 值	S.E 值	Wald χ^2 值	95% CI	OR 值	P 值
血钙水平	连续变量	0.043	0.011	1.924	0.982~1.109	1.044	0.165
二胺氧化酶	连续变量	0.179	0.118	2.301	0.949~1.507	1.196	0.129
D-乳酸	连续变量	0.429	0.135	2.115	0.861~2.738	1.536	0.146
GP-2 α	连续变量	0.693	0.280	6.126	1.155~3.462	2.000	0.013
8-OHdG	连续变量	0.223	0.062	12.937	1.107~1.411	1.250	<0.001
Apelin-13	连续变量	-0.298	0.093	10.268	0.619~0.891	0.742	<0.001

13 单独及联合预测 SAP 患者 28 d 生存状态的 AUC 分别为 0.739、0.833、0.848、0.955, 联合预测的效能高于单一预测 ($Z=5.129, 5.348, 6.068, P$ 均 <0.05)。见表 3、图 1。

表3 GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13 对 SAP 患者 28 d 生存状态的预测价值

因素	截点值	敏感性	约登指数	特异性	AUC	95% CI	P 值
GP-2 α	5.145U	0.714	0.374	0.626	0.739	0.633~0.845	<0.001
8-OHdG	51.20ng/L	0.886	0.603	0.717	0.833	0.745~0.920	<0.001
Apelin-13	19.27 ng/L	0.914	0.612	0.698	0.848	0.767~0.929	<0.001
联合预测		0.943	0.754	0.811	0.955	0.917~0.994	<0.001

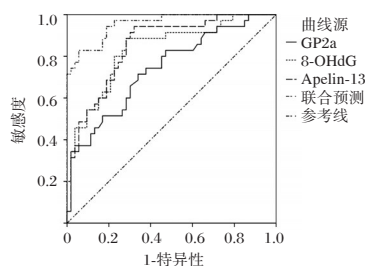


图1 ROC 曲线图

3 讨论

急性胰腺炎是一种常见的临床腹部疾病,发病率为 0.03~0.045%,病情复杂多变,主要病因是蛋白酶原异常激活、炎症细胞浸润、分泌细胞损坏^[9-10]。急性胰腺损伤可触发全身炎症反应综合征,导致全身器官功能障碍或衰竭,甚至休克死亡,严重影响患者的生命安全^[11]。SAP 病死亡率因患者病情严重程度和治疗效果而异,及早发现、评估病情、针对性治疗可大幅提高患者的生存率。因此,寻找一种有效、便捷、经济且无害的生物指标用于监测病情变化、早期识别高危患者、预测其 28d 生存状态,对于指导临床治疗、改善预后极为重要^[12]。

本研究结果显示,与 28 d 后存活的患者相比,死亡患者的血清 GP-2 α 、8-OHdG 更高,Apelin-13 更低。血清 GP-2 α 水平直接反映胰腺组织损伤程度。在 SAP 发病过程中,胰酶异常激活导致腺泡自溶与坏死,GP-2 α 等胞内特异性内容物大量释放入血清,其水平越高,胰腺自溶驱动的组织损伤越广泛,继发的全身炎症反应与多器官功能障碍越重,其 28 d 生存状态越差^[13-14]。8-OHdG 是 DNA 氧化产物,在 SAP 患者体内可作为反映胰腺细胞氧化损伤的生物标志物。SAP 患者伴发的胰岛 β 细胞损伤与胰岛素分泌不足与应激性血糖升高可共同加剧氧化应激,激活线粒体电子传递系统,超氧阴离子增加,导致活性氧大量生成,氧化与抗氧化

机制失衡,具有高度化学活性的活性氧会攻击胰腺细胞 DNA,使鸟嘌呤碱基发生羟基化,进而产生大量 8-OHdG,因此 8-OHdG 水平越高,患者胰腺氧化损伤越重,预示患者存在更差的器官功能和更高的 28 d 死亡率^[15]。Apelin-13 存在于包括胰腺在内的多种组织类型中,具有抑制胰腺细胞自噬的作用^[16]。在 SAP 发展过程中,自噬上游调控因子 Apelin-13 含量降低时,抑制自噬作用被削弱,可导致胰腺腺泡细胞中的自噬泡增多,诱发与凋亡相关的自噬性细胞凋亡,进而损伤胰腺,随着自噬活动增加,胰腺细胞内的氧化应激水平升高,核因子- κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B) 通路过度激活, SAP 病情加剧,导致患者 28 d 生存状态变差^[17]。

此外本研究还发现死亡组患者二胺氧化酶和 D-乳酸水平显著升高,血钙水平显著降低。低血钙症是 SAP 严重的经典并发症之一,其发生与脂肪坏死、甲状旁腺功能抑制有关,持续低钙往往提示预后不良。二胺氧化酶和 D-乳酸水平均为反映肠道屏障功能的敏感指标,其水平升高提示肠黏膜屏障通透性增加、细菌或内毒素易位密切相关, Li 等^[18]的 meta 分析研究显示,约有 59% 的急性患者可检测到肠黏膜屏障损伤,而 SAP 组患者的比例更高。

本研究中,GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13 联合预测的曲线下面积为 0.955,高于单一预测。分析原因为 GP-2 α 可直接反映胰腺组织损伤程度,8-OHdG 体现胰腺细胞 DNA 氧化损伤水平,Apelin-13 反映胰腺细胞自噬调控失衡,联合预测时可分别从三个不同但相互关联的病理生理环节反映 SAP 的严重程度,从而为临床评估提供理论依据,提高患者 28 d 生存状态的预测能力。

血清 GP-2 α 、8-OHdG、Apelin-13 与 SAP 28 d 生存状态密切相关,三者联合对 SAP 患者 28 d 生存状态的预测价值更高。

参考文献

- [1] 任东升,谭巨丹,廖海棠,等. 早期应用大陷胸汤改善急性胰腺炎重症化趋势的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 137-144.
- [2] 潘莹莹,展冠军,刘静. 大黄素联合奥曲肽对急性胰腺炎的疗效及血清水通道蛋白的影响[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(4): 659-664.
- [3] 段荣,赵晨,唐飞飞. qSOFA 联合血小板平均体积对老年急性重症胰腺炎预后的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(6): 1336-1339.
- [4] Rasch S, Pichlmeier EM, Phillip V, et al. Prediction of Outcome in Acute Pancreatitis by the qSOFA and the New ERAP

HPV感染对慢性宫颈炎患者生殖道微环境及 *miR-155*、*miR-125b*、*miR-21* 的影响

管业秋 成贇* 王传杰

[摘要] 目的 探讨人乳头状瘤病毒(HPV)感染对慢性宫颈炎患者生殖道微环境及微小核糖核酸(*miRNA*)-155、*miR-125b*、*miR-21*的影响。方法 选取2020年1月至2024年12月南京大学医学院附属苏州医院收治的慢性宫颈炎合并HPV感染患者128例作为研究组,依据HPV分型分为高危型组25例和低危型组103例,另选同期本院收治的单纯慢性宫颈炎患者130例作为对照组。比较各组生殖道微环境状况、血清*miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*水平,并分析辅助诊断价值。结果 研究组细菌性阴道病、滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎、微生态失衡、沙眼衣原体、解脲支原体检出率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组血清*miR-155*、*miR-21*水平高于对照组,血清*miR-125b*水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高危型组血清*miR-155*、*miR-21*水平高于低危型组,血清*miR-125b*水平低于低危型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)分析结果显示,血清*miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*联合检测辅助诊断慢性宫颈炎合并HPV感染的曲线下面积(AUC)值为0.932,敏感度为87.50%,特异度为85.38%,联合检测的AUC值高于三者单一检测($P<0.05$)。结论 慢性宫颈炎合并HPV感染患者存在生殖道微环境紊乱现象,患者血清*miR-155*、*miR-21*水平呈高表达,而血清*miR-125b*水平呈低表达,三项指标与患者HPV感染程度有关,且三项指标联合检测对慢性宫颈炎合并HPV感染的辅助诊断价值更高。

[关键词] 慢性宫颈炎;人乳头状瘤病毒;生殖道微环境;微小核糖核酸

The effect of HPV infection on the reproductive tract microenvironment and *miR-155*, *miR-125b* and *miR-21* in patients with chronic cervicitis

GUAN Yeqiu, CHENG Yun*, WANG Chuanjie

(Department of Obstetrics and Gynecology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing University, School of Medicine, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of human papillomavirus (HPV) infection on genital tract microenvironment and microRNA (*miRNA*)-155, *miR-125b* and *miR-21* in patients with chronic cervicitis. **Methods** A total of 128 patients with chronic cervicitis complicated by HPV infection were admitted to Suzhou Hospital, affiliated to Nanjing University, School of Medicine from January 2020 to December 2024 and were selected as the study group. They were divided into the high-risk group ($n=25$) and the low-risk group ($n=103$) based on HPV typing. Additionally, 130 patients with simple chronic cervicitis who were admitted to our hospital during the same period were chosen as the control group. The reproductive tract microenvironment status, serum levels of *miR-155*, *miR-125b*, and *miR-21* in each group were compared, and the auxiliary diagnostic value was analyzed. **Results** The detection rates of bacterial vaginosis, trichomonas vaginitis, mycotic vaginitis, microecological imbalance, chlamydia trachomatis, and ureaplasma urealyticum in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum *miR-155* and *miR-21* in the study group were higher than those in the control group, while the level of serum *miR-125b* was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum *miR-155* and *miR-21* in the high-risk group were higher than those in the low-risk group, and the level of serum *miR-125b* was lower than that in the low-risk group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve (AUC) value of combined detection of serum *miR-155*, *miR-125b*, and *miR-21* in the diagnosis of chronic cervicitis complicated with HPV infection was 0.932. The sensitivity was 87.50%, and the specificity was 85.38%. The AUC value of combined detection was higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with chronic cervicitis complicated by HPV in-

基金项目:江苏省卫生健康委员会项目(2023LK03150)

作者单位:南京大学医学院附属苏州医院妇产科,江苏,苏州 215000

*通信作者:成贇, E-mail: 347023052@qq.com

fection have a disorder in their reproductive tract microenvironment. The levels of serum *miR-155* and *miR-21* were found to be highly expressed, while the level of serum *miR-125b* was low. These three indicators were correlated with the severity of HPV infection in patients. The combined detection of these three indicators was deemed more valuable in the auxiliary diagnosis of chronic cervicitis complicated by HPV infection.

[KEY WORDS] Chronic cervicitis; Human papillomavirus; Reproductive tract microenvironment; *Microribonucleic acid*

慢性宫颈炎反复发作与迁延不愈不仅易导致患者下生殖道不适,更被认为是宫颈上皮内瘤变甚至宫颈癌的重要促进因素^[1]。研究^[2]发现,人乳头状瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染与宫颈炎的发生有关,而慢性宫颈炎合并持续性高危型HPV感染与宫颈癌的发生密切相关。阴道菌群是维持阴道微生态的重要屏障,生殖道微环境失调可在一定程度上增加HPV感染发生风险^[3]。因此,积极分析慢性宫颈炎合并HPV感染过程中的分子标志物水平变化及生殖道微环境状况尤为重要。微小核糖核酸(*Microribonucleic acid, miRNA*)作为基因表达的关键调控因子,在肿瘤发生、炎症反应及免疫调节等病理生理过程中发挥重要作用^[4-5]。现有研究^[6-8]表明,微小核糖核酸-155(*Microribonucleic acid-155, miR-155*)在HPV相关宫颈病变中常呈高表达,可能通过调控炎症信号通路促进病毒持续感染及细胞恶性转化;微小核糖核酸-125b(*Microribonucleic acid-125b, miR-125b*)作为潜在的肿瘤抑制因子,在HPV感染过程中可能被表观遗传沉默,从而削弱其抗病毒及抑癌功能;微小核糖核酸-21(*Microribonucleic acid-21, miR-21*)则被证实可通过抗凋亡、促增殖机制,为HPV感染后的细胞异常增生创造有利条件。基于此,本研究旨在探讨HPV感染对慢性宫颈炎患者生殖道微环境及*miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*的影响,以期为临床诊治该病提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2024年12月南京大学医学院附属苏州医院收治的慢性宫颈炎合并HPV感染患者128例作为研究组,另选同期本院收治的单纯慢性宫颈炎患者130例作为对照组。纳入标准:①两组均符合《妇产科学(第9版)》^[9]中关于慢性宫颈炎的诊断;②研究组符合《人乳头瘤病毒检测及其临床应用专家共识》^[10]中关于HPV感染的诊断,对照组连续两次HPV-脱氧核糖核酸(*Deoxyribonucleic acid, DNA*)检测阴性者;③年龄≥18岁者;④患者均自愿签署知情同意书等。排除标准:①合并其他急慢性感染者;②既往有盆腔创伤史及宫颈手术史者;③伴有免疫缺陷疾病者;④入组前3个月内应用过免疫抑制剂、激素类药物及抗菌药物治疗者;⑤妊娠期及哺乳期妇女者等。本研究已获得南京大学医学院附属苏州医院伦理委员会审批同意(批号:2019LJ03101)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

从南京大学医学院附属苏州医院电子病历系统收集患者体质量指数、年龄、慢性宫颈炎病程、孕次、产次及病变类型等临床资料。

1.2.2 生殖道微环境评估

采样前48 h内禁性生活、阴道灌洗且避开月经期,以无菌拭子于阴道侧壁上1/3处采集分泌物。采用Unit-700阴道微生态检测仪(山东仕达思生物产业有限公司)检测过氧化氢浓度、pH、清洁度及Nugent评分。滴虫、假丝酵母菌通过湿片镜检(400×)判定,沙眼衣原体、解脲支原体采用荧光定量聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)(美国ABI公司试剂盒)检测。诊断标准^[11]:Nugent评分≥7为细菌性阴道病;湿片镜检或PCR阳性分别诊断滴虫、霉菌性阴道炎;pH>4.5和/或过氧化氢浓度异常提示微生态失衡。

1.2.3 HPV-DNA检测与分型

采用宫颈脱落细胞专用采样器采集宫颈细胞,置于保存液中。使用基因组DNA提取试剂盒(加拿大ABM公司)提取总DNA。采用HPV分型检测试剂盒【亚能生物技术(深圳)有限公司】通过PCR-反向点杂交法检测21种HPV基因型,包括高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82)及低危型(6、11、42、43、81、83)。参考《人乳头瘤病毒检测及其临床应用专家共识》将研究组患者分为高危型组(25例)和低危型组(103例)。

1.2.4 *miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*水平检测

空腹抽取所选患者3 mL静脉血,以8 cm离心半径、3 500 r/min速率离心15 min,取血清用Trizol法(德国Invitrogen公司提供试剂盒)提取总RNA,取得合格RNA样本后利用北京伊塔生物科技提供的逆转录试剂盒提取互补脱氧核糖核酸(*Complementary deoxyribonucleic acid, cDNA*)。采用实时荧光定量PCR测定血清*miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*水平。上海生工生物工程设计并合成引物,以U6为内参。采用2^{-ΔΔCt}法计算血清*miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*相对表达量。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件分析数据。计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料经检验均服从正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析血清*miR-155*、*miR-125b*、*miR-21*对慢性宫颈炎合并HPV感染的辅助诊断价值,获取曲线下面积(Area under the curve, AUC),并采用DeLong检验比较AUC差异。 $P < 0.05$ 表示比较存在统计学差异。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

两组基本情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组基本情况比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	研究组 (n=128)	对照组 (n=130)	t/ χ^2 值	P值	
BMI(kg/m ²)	23.47±1.55	23.29±1.69	0.891	0.374	
年龄(岁)	43.67±5.72	44.12±4.67	0.693	0.489	
慢性宫颈炎病程(月)	9.76±1.16	9.85±1.12	0.634	0.527	
孕次(次)	2.33±0.45	2.29±0.38	0.772	0.441	
产次(次)	2.26±0.12	2.24±0.09	1.516	0.131	
疾病类型	乳突型	25(19.53)	31(23.85)	0.716	0.699
	颗粒型	60(46.88)	57(43.85)		
	单纯型	43(33.59)	42(32.31)		

2.2 两组生殖道微环境状况比较

研究组所有检出均为单一病原体感染,未包含混合感染病例。研究组细菌性阴道病、滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎、微生态失衡、沙眼衣原体、解脲支原体检出率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组生殖道微环境状况比较 [n(%)]

组别	n	细菌性阴道病	滴虫性阴道炎	霉菌性阴道炎	微生态失衡	沙眼衣原体	解脲支原体
研究组	128	29(22.66)	31(24.22)	26(20.31)	41(32.03)	24(18.75)	65(50.78)
对照组	130	15(11.54)	12(9.23)	9(6.92)	22(16.92)	8(6.15)	32(24.62)
χ^2 值		5.636	10.432	9.861	7.977	9.419	18.821
P值		0.018	<0.001	0.002	0.005	0.002	<0.001

表3 两组血清 miR-155、miR-125b、miR-21 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

指标	n	miR-155	miR-125b	miR-21
研究组	128	1.75±0.50	0.99±0.32	10.23±1.87
对照组	130	1.18±0.23	1.56±0.42	7.69±1.44
t值		11.793	12.248	12.235
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表4 高危型组和低危型组血清 miR-155、miR-125b、miR-21 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

指标	n	miR-155	miR-125b	miR-21
高危型组	25	1.96±0.65	0.77±0.24	11.35±2.08
低危型组	103	1.70±0.29	1.04±0.48	9.96±1.54
t值		3.026	2.725	3.764
P值		0.003	0.007	<0.001

表5 血清 miR-155、miR-125b、miR-21 单一及联合检测对慢性宫颈炎合并 HPV 感染的辅助诊断价值

指标	cut-off	AUC	95% CI	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
miR-155	>1.42	0.857 ^a	0.808~0.897	0.650	75.00	90.00	<0.001
miR-125b	≤1.31	0.853 ^a	0.804~0.894	0.598	88.28	71.54	<0.001
miR-21	>9.19	0.816 ^a	0.793~0.861	0.510	65.62	85.38	<0.001
联合		0.932	0.894~0.959	0.729	87.50	85.38	<0.001

注:与联合比较,^aP<0.05。

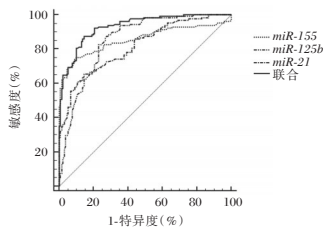


图1 ROC曲线

2.3 两组血清 miR-155、miR-125b、miR-21 水平比较

研究组血清 miR-155、miR-21 水平高于对照组,血清 miR-125b 水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 高危型组和低危型组血清 miR-155、miR-125b、miR-21 水平比较

高危型组血清 miR-155、miR-21 水平高于低危型组,血清 miR-125b 水平低于低危型组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.5 血清 miR-155、miR-125b、miR-21 单一及联合检测对慢性宫颈炎合并 HPV 感染的辅助诊断价值

ROC分析显示,血清 miR-155、miR-125b、miR-21 联合检测辅助诊断慢性宫颈炎合并 HPV 感染的 AUC 值为 0.932, 敏感度为 87.50%, 特异度为 85.38%, 联合检测的 AUC 值高于三者单一检测(P<0.05)。见表5、图1。

3 讨论

研究^[12]发现,阴道菌群失调与 HPV 感染有关,阴道内的多种病原微生物可损伤生殖道黏膜,增加 HPV 感染风险。本研究发现,研究组细菌性阴道病、滴虫性阴道炎、霉菌性阴道炎、微生态失衡、沙眼衣原体、解脲支原体检出率高于对照组,与既往报道^[13]结果相符,表明慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者存在生殖道微环境异常紊乱现象。

miR-155 通过调控 Toll 受体/核因子- κ B 通路的下游靶基因可参与调控炎症反应^[14]。研究^[15]发现,miR-125b 可能通过调节 MARK/核因子- κ B 炎症信号通路,促进炎症细胞及相关介体的传播,参与炎症性疾病的发生、发展过程。近年有研究^[16]称,miR-21 在炎症性疾病中的表达升高。本研究发现,研究组血清 miR-155、miR-21 高于对照组,miR-125b 水平低于对照组;高危型组血清 miR-155、miR-21 高于低危型组,miR-125b 低于低危型组。分析核心机制可能在于:高危型 HPV 的致癌蛋白 E7 蛋白可通过激活核因子- κ B 信号通路上调 miR-155 表达,进一步放大辅助性 T 细胞 17/辅助性 T 细胞 1 型炎症反应,并抑制调节性 T 细胞功能,形成持续炎症状态;同时,致癌蛋白 E6/E7 能诱导 miR-21 高表达,发挥抗凋亡、促增殖作用,进而为病毒持续感染和细胞恶性转化创造有利条件。与两者相反,miR-125b 作为潜在的肿瘤抑制因子,可直接靶向 HPV E6/E7 mRNA 或抑制其下游促生存通路,从而发挥抗病毒效应。HPV 感染,尤其是高危型感染,通过表观遗传沉默方式下调 miR-125b,以此解除其对自身复制和细胞稳态的监控,从而实现免疫逃逸和持续感染。此外,ROC 分析显示,血清 miR-155、miR-125b、miR-21 联合

检测辅助诊断慢性宫颈炎合并 HPV 感染的 AUC 值高于三者单一检测。联合检测这一策略不仅克服了单一标志物特异性不足的局限,更重要的是从多通路互作的视角,更全面地反映了 HPV 感染早期引发的宿主分子网络紊乱,可为临床实现慢性宫颈炎患者 HPV 感染状态的早期、无创辅助鉴别提供了新的可行方案,具有显著的转化潜力。

综上,慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者存在生殖道微环境紊乱现象,患者血清 *miR-155*、*miR-21* 水平呈高表达,而血清 *miR-125b* 水平呈低表达,三项指标与患者 HPV 感染程度有关,且三项指标联合检测对慢性宫颈炎合并 HPV 感染的辅助诊断价值更高。

参考文献

- [1] Liu Z, Li P, Zeng X, et al. Impact of hpv vaccination on hpv infection and cervical related disease burden in real-world settings (hpv-rws): protocol of a prospective cohort[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1): 2117-2121.
- [2] Kurosawa M, Sekine M, Yamaguchi M, et al. Long-term effectiveness of hpv vaccination against hpv infection in young japanese women: real-world data[J]. Cancer Sci, 2022, 113(4): 1435-1440.
- [3] Yuan Y, Cai X, Shen F, et al. Hpv post-infection microenvironment and cervical cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 497(2): 243-254.
- [4] Hill M, Tran N. Mirna interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): 47662-47662.
- [5] Raghani NR, Chorawala MR, Parekh K, et al. Exosomal mirna-based theranostics in cervical cancer: bridging diagnostics and therapy[J]. Med Oncol, 2025, 42(6): 193-193.
- [6] Azimi T, Paryan M, Mondanizadeh M, et al. Pap smear mir-92a-5p and mir-155-5p as potential diagnostic biomarkers of squamous intraepithelial cervical cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(4): 1271-1277.
- [7] Jiang C, Feng D, Zhang Y, et al. Scat8/mir-125b-5p axis triggers malignant progression of nasopharyngeal carcinoma through scarb1[J]. BMC Mol Cell Biol, 2023, 24(1): 15-23.
- [8] He G, Ding J, Zhang Y, et al. MicroRNA-21: a key modulator in oncogenic viral infections[J]. RNA Biol, 2021, 18(5): 809-817.
- [9] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学(第9版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 33-41.
- [10] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会, 中华医学会妇科肿瘤学分会, 中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会. 人乳头瘤病毒检测及其临床应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(5): 313-318.
- [11] 赵智萍. HPV 感染宫颈癌患者阴道菌群及宫颈炎性因子表达分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(9): 1490-1493.
- [12] Zhang W, Yin Y, Jiang Y, et al. Relationship between vaginal and oral microbiome in patients of human papillomavirus (hpv) infection and cervical cancer[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 396-396.
- [13] 田野,潘宇,曹明杰. 100 例女性阴道微生态多样性、人乳头瘤病毒感染亚型分析及与宫颈病变的相关性研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(7): 67-71.
- [14] Santos JMO, Tavares V, Gil da Costa RM, et al. Mir-150 and mir-155 expression predicts survival of cervical cancer patients: a translational approach to novel prognostic biomarkers[J]. Biomarkers, 2023, 28(7): 617-627.
- [15] Zhang C, Wan X, Tang S, et al. Mir-125b-5p/stat3 pathway regulated by mtorc1 plays a critical role in promoting cell proliferation and tumor growth[J]. J Cancer, 2020, 11(4): 919-931.
- [16] 纪桢,祁美霞,田秀芳,等. HPV 感染对慢性宫颈炎患者阴道微生态及 miR-21、COX-2 和炎性因子表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 1(2): 243-247.
- [17] 炎早期严重程度及临床转归的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(6): 871-876.
- [18] 秦百君,杨昕,唐曦平,等. 基于转录组高通量测序探讨清解化攻方抑制重症急性胰腺炎大鼠炎症反应的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2941-2946.
- [19] Tandoğan Yİ, Aydın O, Pehlivanlı F, et al. Therapeutic Effects of Esomeprazole on Pancreatic and Lung Injury in Acute Pancreatitis: An Experimental Study[J]. Medicina (Kaunas), 2025, 61(2): 200.
- [20] Zhu P, Wang X, Hu C, et al. The Stress Hyperglycemia Ratio as a Predictor of Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study[J]. J Clin Med, 2025, 14(14): 4970.
- [21] Strutt B, Szlapinski S, Gnanaswaran T, et al. Ontology of the apelinergic system in mouse pancreas during pregnancy and relationship with β -cell mass[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15475.
- [22] 李悦娴,索良源,张锦. 自噬在脓毒症胰腺损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 504-507.
- [23] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(18): 2187-2193.

(上接第 506 页)

- [4] Score[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(4): 1371-1378.
- [5] 陈广生,赵琳,何凤棣,等. 重症急性胰腺炎 cf-DNA/NETs、sTREM-1 及 GP-2 α 水平与病情关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 584-587.
- [6] 韩维玲,张冬城,王江河,等. 香芹酚及其衍生物的生物活性研究概述[J]. 化学试剂, 2022, 44(11): 1551-1557.
- [7] 楚紫栋,李健鏢,刘小军. 重症急性胰腺炎患者血清 Apelin-13 与自噬标志物的相关性及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(11): 1864-1867+1872.
- [8] 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): 575-87.
- [9] Rasch S, Pichlmeier EM, Phillip V, et al. Prediction of Outcome in Acute Pancreatitis by the qSOFA and the New ERAP Score[J]. Dig Dis Sciv, 2022, 67(4): 1371-1378.
- [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] 章可科. 阶梯式饮食联合心理干预改善急性胰腺炎患者营养状况的研究[J]. 中国基层医药, 2024, 31(10): 1549-1553.
- [12] 李文娟,魏莲花,贺元旦,等. 外周血白细胞参数对急性胰腺

佛山市南海区恙虫病东方体基因型与流行病学特征分析

罗琳 苏彦 李鹏宾* 柯志攀 张彦丽

[摘要] **目的** 分析佛山市南海区恙虫病东方体(Ot)的基因分型与流行病学特征,为防控恙虫病(TD)提供科学依据。**方法** 收集2018年3月至2019年2月佛山市南海区的TD临床诊断病人全血,利用巢式聚合酶链式反应检测Ot 56kDa型特异性抗原(TSA)基因,借助生物信息学软件构建进化树,进行遗传进化分析并完成序列分析和同源性比较。**结果** 此次研究共收集临床诊断TD病人标本95份,检测阳性55份,阳性率57.89%,Ot基因型别分别为Karp型25株、TA763型14株、Gilliam型14株和Kato型2株,分别占比45.45%、25.45%、25.45%和3.64%。南海区TD的发病年龄多集中在60~69岁,职业以农民居多,夏季为高发期,狮山镇和里水镇为高发镇街。同源性和系统进化分析结果显示,其传播来源可能与云南、台湾、日本、越南等有关。**结论** 首次证明佛山地区存在Karp型、TA763型、Gilliam型和Kato型四种型别的Ot,其流行型别具有多样性,来源复杂,以Karp型为主要流行型。开展更多分子流行病学研究将有助于防控。

[关键词] 恙虫病东方体;56 kDa型特异性抗原基因;流行病学;基因分型;系统进化分析

Genotypic and epidemiological analysis of *Orientia tsutsugamushi* infection in Nanhai District, Foshan City, Guangdong Province

LUO Lin, SU Yan, LI Pengbin*, KE Zhipan, ZHANG Yanli

(Nanhai District Center for Disease Control and Prevention, Foshan, Guangdong, China, 528200)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the genotype and epidemiological characteristics of *Orientia tsutsugamushi* (Ot) infection in Nanhai district of Foshan, in order to provide a scientific basis for the prevention and control of scrub typhus. **Methods** Whole blood samples were collected from local patients clinically diagnosed with scrub typhus between March 2018 to February 2019. Nested polymerase chain reaction amplification was used to detect the 56 kDa type-specific antigen (TSA) gene nucleic acid fragments of Ot. Homology and genetic evolution analysis were conducted using bioinformatics software. **Results** A total of 95 samples of patients were collected during the study period. Out of these, 55 cases tested positive for blood samples, resulting in a positive rate of 57.89%. The identified strains included 25 of Karp, 14 of TA763, 14 of Gilliam, and 2 of Kato, accounting for 45.45%, 25.45%, 25.45% and 3.64%, respectively. The prevalence of scrub typhus in Nanhai District, Guangdong Province was higher among individuals aged between 60 and 69 years, particularly farmers. The incidence was also found to be higher during the summer in Shishan and Lishui Town. Homology and genetic analyses indicated that Yunan, Taiwan, Japan, and Vietnam could potentially be sources of transmission. **Conclusion** In Foshan city, there were four genotypes of Ot known as Karp, TA763, Gilliam and Kato. These genotypes were diverse, and the transmission source was complex, with Karp being predominant. Conducting additional molecular epidemiological studies could be beneficial for controlling Ot in Foshan.

[KEY WORDS] *Orientia tsutsugamushi*; 56 kDa type-specific antigen gene; Epidemiology; Genotyping; Phylogenetic analysis

恙虫病(tsutsugamushi disease, TD)是由恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*, Ot)通过恙螨幼虫叮咬感染而引起的一种急性自然疫源性传染病,鼠类是主要传染源^[1],人群普遍易感且无交叉免疫^[2]。临床表现多为发热、皮疹、溃疡等无特异性症状,部分患者伴有焦痂,与其他感染如登革热、流感和冠状病毒等急性发热疾病难以区分^[3],因此非常容易

误诊、漏诊和延迟诊断^[4]。随着Ot耐药株的出现和流行范围的不间断蔓延,因缺乏有效疫苗和特异性的诊断方法,TD逐渐成为全球性的公共卫生问题。佛山自2010年将TD列为需报告传染病,全年均有病例报告。为了解佛山市南海区Ot基因型别和流行病学特征,收集2018年3月至2019年2月南海区哨点医院临床诊断病例标本进行调查。

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目(2017AB000132);佛山市南海区“十四五”医学特色专科建设项目(2022)

作者单位:佛山市南海区疾病预防控制中心,广东,佛山 528200

*通信作者:李鹏宾, E-mail:lpb19@163.com

1 材料与方法

1.1 材料

收集2018年3月至2019年2月佛山市南海区各哨点医院TD临床诊断病人全血,于-70℃保存。记录对应病例临床症状及相关信息,研究经佛山市南海区疾病预防控制中心伦理委员会批准,伦理号为:201701。

1.2 核酸提取

取抗凝全血200 μL,使用QIAGEN公司的QIAamp Blood DNA Mini Kit试剂盒(批号:20180115)提取核酸,储存于-30℃冰箱待用。

1.3 巢式聚合酶链反应(nest polymerase chain reaction, nPCR)检测

根据参考文献^[5]选择56 kDa型特异性抗原(*type-specific antigen, TSA*)基因为扩增靶基因,由上海英潍捷基生物技术有限公司合成两对引物。第一轮PCR反应引物:tsu34: 5'-TCAAGCTTATTGCTAGTGCAATGTCTGC-3', tsu55: 5'-AGGGATCCCTGCTGCTGTGCTTGCTGCG-3',扩增片段长度为900~1100 bp;第二轮PCR反应引物:tsu10: 5'-GATCAAGCTTCCTCAGCCTACTATAATGCC-3', tsu11: 5'-CTAGGGATCCCACAGATGCACTATTAGGC-3',扩增片段长度为450~500 bp。以提取的核酸为模板,nPCR扩增特异性目的基因片段。应用 invitrogen 公司 DREAMTAQ HS GREEN MASTER MIX 试剂盒(批号:00598686)在ABI Veriti PCR 仪中进行二次PCR扩增,反应体系参照试剂盒说明书。PCR反应体系为50 μL,第二次扩增取第一轮扩增产物1 μL为模板,反应条件均为:94℃变性2 min,94℃ 30 s,57℃ 1 min,72℃ 2 min,30个循环,72℃延伸10 min。以无菌水为阴性对照,无阳性对照。取第二次扩增产物5 μL与1 μL上样缓冲液混合,加入2.0%的琼脂糖凝胶中电泳,在TBE缓冲液中以96V恒压电流电泳80 min。

1.4 nPCR产物测序及分析

将出现特异性条带的PCR产物送上海英潍捷基生物技术有限公司测序,以测序获得Ot核酸序列者为阳性。从GenBank中下载相关国内外不同基因型别的Ot 56 kDa TSA基因序列作为参考株,并将本次研究获得序列与GenBank中Ot的核苷酸序列做BLAST分析比较。运用MEGA 10.0.5软件中的邻接法(neighbor-joining, NJ法)构建系统发

育树,自展值取1000。利用DNASTar7.1软件中的MegAlign软件对序列进行同源性分析。

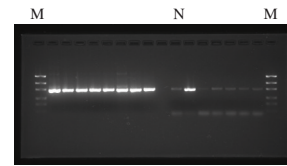
1.5 统计学方法

采用EpiData 3.02软件录入TD个案调查表,使用Microsoft Office Excel 2016软件汇总和数据整理,计数资料以率n(%)表示。

2 结果

2.1 nPCR检测结果

共检测TD临床诊断病人全血95份,经nPCR扩增出Ot 56 kDa TSA基因片段55份(57.89%)。阳性标本在500 bp左右出现明显条带。见图1。



注:M,MassRuler Express LR Forward DNA ladder;N,Negative control.

图1 Ot 56 kDa TSA基因PCR产物电泳图

2.2 TD流行特征

从阳性标本的一般情况来看,男性27例(49.09%)、女性28例(50.91%)。患者年龄分布:60~69岁病例数最多,占32.73%(18例)。职业分布:农民最多,占34.55%(19例)。地区分布:村中最多,占67.27%(37例)。时间分布:全年均有病例发生,其中6~8月为发病高峰期,占56.36%(31例)。见表1。

空间分布方面,TD病例在南海区六个镇:狮山、里水、西樵、丹灶、大沥、九江中均有分布。见表2。但分布不均衡,主要集中在狮山镇(36.36%)和里水镇(27.27%),以Karp基因型为主,发病数总和占比超过50%,其次是西樵镇(14.55%)和丹灶镇(10.91%),分别以Gilliam和TA763基因型为主。病例数最多的狮山镇同时检出了四种基因型别的Ot。

表2 南海区TD东方体基因型别组成按区域分布状况

基因型	狮山	里水	西樵	丹灶	大沥	九江	桂城	合计
Karp	8	8	3	1	2	1	2	25
Gilliam	6	3	4	1	0	0	0	14
TA763	4	4	1	4	0	1	0	14
Kato	2	0	0	0	0	0	0	2
合计	20	15	8	6	2	2	2	55

表1 55例TD病例一般情况 [n(%)]

年龄分布(岁)	占比	职业分布	占比	发病季节分布	占比	地区分布	占比
10~19	2(3.64)	农民	19(34.55)	3~5月	9(16.36)	村边	11(20.00)
20~29	4(7.27)	工人	12(21.82)	6~8月	31(56.36)	村中	37(67.27)
30~39	2(3.64)	民工	5(9.09)	9~11月	11(20.00)	小区边缘	5(9.09)
40~49	15(27.27)	家政及待业	3(5.45)	12月~次年2月	4(7.27)	小区中间	2(3.64)
50~59	8(14.55)	学生	2(3.64)				
60~69	18(32.73)	公务人员及职员	1(1.82)				
≥70	6(10.91)	离退人员	1(1.82)				
		其他	6(10.91)				
		不详	6(10.91)				

2.3 患者临床特点

出现发热症状的患者有 53 例 (96.36%)，其中 27 例 (49.09%) 出现高热。出现特异性的皮肤溃疡或者焦痂的患者有 53 例 (96.36%)，部分患者同时伴有呼吸道或消化道症状，包括头痛、寒战、呕吐等。见表 3。

表 3 患者临床症状 [n(%)]

症状	占比	体征	占比	并发症	占比
发热	53(96.36)	结膜充血	4(7.27)	支气管肺炎	7(12.73)
低热	4(7.27)	皮疹	9(16.36)	肝功能损害	20(36.36)
中热	21(38.18)	淋巴结肿大	15(27.27)	肾功能损害	7(12.73)
高热	27(49.09)	特异性焦痂和溃疡	53(96.36)	感染性休克	2(3.64)
超高热	1(1.82)	脾大	2(3.64)		
寒战	24(43.64)	肝大	1(1.82)		
头痛	40(72.73)	呕吐	3(5.45)		

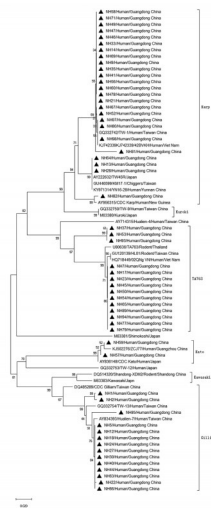
2.4 Ot 基因序列分析

95 份标本中检测到 55 份阳性，其中 Karp 型 25 株、TA763 型 14 株、Gilliam 型 14 株和 Kato 型 2 株，分别占比 45.45%、25.45%、25.45% 和 3.64%。通过 MegAlign 软件中 view sequence distances 功能进行多序列同源性分析，此次获

得的南海序列核苷酸同源性为 73.0%~100.0%，73.0% 为 NH22(Gilliam 型)与 NH52(Karp 型)、NH53(TA763 型)的核苷酸同源性，而同一型别核苷酸相似性高，Karp 型为 90.6%~100.0%、TA763 型为 90.8%~100.0%、Gilliam 型为 97.2%~100.0%、Kato 型为 100.0%。南海序列在核苷酸水平与 Shimokoshi、Kuroki、Kawasaki、Gilliam、TA763、Kato、Karp 基因型同源性为 70.0%~100.0%，南海株与云南、台湾、日本、越南等的流行株同源性高达 100%。见表 4。佛山地区占优势的 Karp 基因型有 3 个分支，NH58 等 21 株与越南的 42BVKH 和台湾的 TW-1 等株在同一分支上，NH64 等 3 株与日本的 TW45R 和云南的 YN16-28 等株在同一分支上，NH82 与新几内亚的 CDC_Karp 在同一分支上。TA763 基因型有 2 个分支，NH53 等 3 株在同一分支上，与泰国的 TA763 核苷酸同源性为 90.2%。而 NH79 等 11 株在同一分支，与泰国的 TA763 核苷酸同源性为 98.6%。Kato 代表株 NH59 与广州的 ZCJ77 在同一分支上并与 NH57、日本的 CDC_Kato 在同一分支上，表明佛山南海序列与广州株的遗传进化关系较为密切。Gilliam 基因型也有 2 个分支，NH1、NH2 共同组成一个分支，而 NH27 等 12 株在另一分支上，与日本的 Kawasaki、台湾的 Gilliam 核苷酸同源性均大于 90%。见图 2。

表 4 南海 Ot 代表序列与参考株 56 kDa TSA 基因序列同源性比较 (%)

菌株名称	TW-1 (台湾)	TW-45R (日本)	42BVKH (越南)	YN16-28 (云南)	CDC_Karp (新几内亚)	TA763 (泰国)	Kawasaki (日本)	CDC_Gilliam (台湾)	CDC_Kato (日本)	Kuroki (日本)	Shimokoshi (日本)
NH1	74.2	73.6	74.2	73.6	73.6	75.8	92.2	95.2	77.0	73.2	70.6
NH13	92.4	100.0	92.4	100.0	95.2	77.6	73.6	79.0	73.4	92.0	73.0
NH27	74.8	73.8	74.8	73.8	74.2	75.2	92.0	94.8	77.0	73.2	70.2
NH52	77.0	77.2	77.0	77.2	76.2	87.0	72.8	79.0	75.4	77.8	72.8
NH53	77.2	77.4	77.2	77.4	76.0	90.2	73.6	78.0	75.6	77.4	71.6
NH58	99.8	92.6	99.8	92.6	91.2	77.0	75.2	79.4	73.6	87.8	75.4
NH59	73.6	73.6	73.6	73.6	72.6	77.4	77.8	78.1	99.6	73.4	71.4
NH64	92.2	99.8	92.2	99.8	95.0	77.4	73.4	78.8	73.2	91.8	72.8
NH79	77.0	78.2	77.0	78.2	76.8	98.6	75.6	79.4	77.0	79.4	71.4
NH82	90.8	95.0	90.8	95.0	99.2	76.2	73.8	78.2	72.6	91.4	72.8
NH98	99.8	92.2	99.8	92.2	90.8	77.0	75.2	79.0	73.2	87.4	75.4



注：▲ 本研究中 PCR 阳性序列。

图 2 佛山市南海区 Ot 56 kD TSA 基因系统发生树

3 讨论

TD 流行区覆盖全球人口的 55%，年感染超 100 万人，患病风险总人数约 10 亿 [6]。TD 在我国是一种很古老的疾病，早在公元 3 世纪就有记载 [7]。TD 抗生素可治愈，但治疗不当会导致病情加重甚至死亡，经过治疗的病死率也高达 1.4% [8]。此次 55 份阳性标本中 1 人死亡，为 Karp 型，病死率为 1.81%，与已发表数据相近。在多器官功能障碍严重病例中，TD 病死率高达 24% [9]。我国曾在 1990 年停止法定检测，但随着感染人数不断增多 [10]，于 2006 年再次纳入监测 [11]。主要流行于热带、亚热带地区，近年来 TD 的流行在南北两地季节性差异明显，区域不断由南向北扩展 [12]。1948 年，我国首次在广州分离到本病病原体，至 2017 年全省均有病例，目前 TD 疫区已经扩散至我国所有省级行政区 [13]，发病率呈逐年上升的趋势 [14]。2006~2017 年广东省共报告 TD 病例数 31 726 例，死亡 30 例 [15]。佛山市一直是 TD 的高发

区,南海区位于佛山的中心地带,与广州TD的高发区毗邻,属亚热带气候,夏秋季雨水充足,气候条件适合传播媒介恙螨以及宿主鼠类的繁衍,且存在输入新型Ot的可能。

本研究中,南海区TD的发病以60~69岁年龄段病例数最多,病例多为村中农民,与接触传播媒介的机会较多有关。全年发病,其中6~8月的夏季病例数较多,与秦莲^[16]、李文^[17]等的报道一致。本次研究中,96.36%患者出现特征性焦痂,50.91%患者出现高热(>39℃),符合TD患者多有高热、寒战以及特异性焦痂和溃疡等临床症状特征。Ot是一种细胞内寄生微生物^[18],可通过血液循环和血管内皮细胞致全身各个系统发生感染,致多系统功能损害^[19],引起多种并发症。本研究中,TD患者常见并发症为肝功能损害(36.36%)、支气管炎(12.73%)、肾功能损害(12.73%)和感染性休克(3.64%),与梁桐等^[20]报道的中毒性肝炎(52.90%)、肺部感染(30.97%)、多器官功能障碍综合征(8.39%)、急性肾损伤(6.45%)等并发症存在一定差异,提示Ot的感染及作用机理可能存在一定的变化。

Ot 56kDa TSA 基因常被用来检测 Ot 和菌株分型^[21],已有 20 多种 Ot 基因型。国际公认的参考株基因型为 Karp 型、Kato 型和 Gilliam 型,后来又增加了泰国的 TA763 和 TA716 型,日本的 Kawasaki、Shimokoshi、Kuroki 和 Saitama 型,以及韩国 Boryong 型等新的基因型/进化支^[22]。我国南方主要是 Karp 型,北方是 Gilliam 型^[23]。广东省位于我国南方以 Karp 型为主,还包括 Kato、Yonchon、Kawasaki 和 TA763,可能还存在其他基因型^[24]。本次研究显示佛山是以 Karp 型为主的自然疫源地,并首次发现至少包括 Karp、TA763、Gilliam 和 Kato 在内的多个基因型别,表明 TD 已流行相当长的时间。与佛山毗邻的广州,陶霞等^[5]发现的基因型别与本次研究一致。

序列分析显示,南海序列与云南 YN16-28 株、台湾 TW45R 株、越南 42BVKH 株存在紧密联系,这与 2017 年当地鼠类感染 Ot 基因型分析相符^[25]。云南省是 TD 流行较为严重的地区之一^[26-27],既往研究显示,云南省 Ot 流行型别有 Kato、Karp、Gilliam^[28]、Kawasaki^[29]和 TA763 型^[30],基因型较为复杂。因而南海区 Ot 流行株也具有复杂的传播来源和多样性,Ot 型别不同其毒力会存在差异,临床表现和流行情况亦具有多样性,增加了误诊率和漏诊率。有研究发现 Kawasaki、Gilliam、Karp、Kuroki 型有较高的同源性,Kato 与其它型别都有中等程度的亲缘关系,而 Shimokoshi 株与其它株的同源性最低^[31],与本次研究相符。南海序列与日本的 Shimokoshi 的同源性为 70.0%~75.4%。

综上所述,佛山市南海区 TD 流行高峰在夏季,以居住在村中的农民为高发人群,狮山镇和里水镇为高发镇。首次证明佛山地区存在四种 TD 病原体,以 Karp 型为主,其次是 TA763 型、Gilliam 型和 Kato 型,丰富了佛山市的 Ot 感染病原谱,填补了佛山市 TD 多种基因型的空白,为防控工作提供了依据。同源性和系统进化分析表明当地 Ot 传播来源复杂,提示佛山市 TD 的流行将呈现更为复杂的态势。

参考文献

- [1] 翁达平,刘建华,李观庆,等.广东新兴县地区恙虫病的临床特征及早期诊疗恙虫病的临床价值[J].预防医学,2023,7(13):118-120.
- [2] John R, Varghese GM. Scrub typhus: a reemerging infection [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(5):365-371.
- [3] Bhandari M, Singh RK, LAishevceev A, et al. Revisiting scrub typhus: A neglected tropical disease [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2022, 90-91: 101888.
- [4] 黄楷壮,冉莹琪,黎宁君,等.恙虫病诊治进展附恙虫病致多器官功能损伤 1 例报告 [J]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(2):99-103.
- [5] 陶霞,张晶,魏跃红,等.2012-2016年广州市人感染恙虫病东方体基因型与流行病学特征分析[J].疾病监测,2018,33(11):902-907.
- [6] Bonell A, Paris DH, Newton PN, et al. Estimating the burden of scrub typhus: A systematic review [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(9):e000838.
- [7] 牛华,熊小路,辛德莉.恙虫病实验室诊断研究进展[J].传染病信息,2021,34(6):490-493.
- [8] 董利.内蒙古东部草原鼠体表恙螨分布及携带立克次体研究 [D]. 济南:山东大学, 2023.
- [9] Lu CT, Wang LS, Hsueh PR. Scrub typhus and antibiotic-resistant *Orientia tsutsugamushi* [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(12):1519-1527.
- [10] 谢晓菲,王高玉,黄艺,等.中国恙虫病流行及临床研究进展(2010-2020) [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(19):1505-1509.
- [11] Wei Y, Guan X, Zhou S, et al. Epidemiological and clinical features of patients with scrub typhus - Guangzhou City, Guangdong Province, China, 2012 - 2018 [J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(51):1079-1083.
- [12] 陶志勇,吕樵岚,刘韦萍,等.恙虫病东方体目视 LAMP 现场化检测方法的建立 [J]. 热带病与寄生虫学, 2021, 19(1):15-18.
- [13] 张嘉溪,谭盛葵.恙虫病流行病学研究进展 [J]. 中国热带医学, 2022, 22(3):274-278.
- [14] 高豹,吕恒,周东明,等.安徽三界地区恙虫病东方体 SJ2 株基因重组抗原的制备及活性分析 [J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2020, 27(4):213-217.
- [15] 彭佳,彭志强,张萌,等.广东省 2006-2017 年恙虫病流行特征分析 [J]. 华南预防医学, 2020, 46(5):519-522.
- [16] 秦莲,张云智,李翔,等.云南省祥云县恙虫病流行病学特点、临床特点及血清型和基因型分析 [J]. 传染病信息, 2022, 35(6):551-554+565.
- [17] 李文,牛彦麟,赵哲,等.气象因素对云南省西南地区恙虫病流行的影响与滞后效应研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7):1235-1239.
- [18] 温萌.TD 东方体 TSA、HtrA 蛋白抗原性探究及其感染小鼠细胞因子风暴的初步研究 [D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.
- [19] 熊箫,韩世平,蔡美和,等.2022 年湖北省十堰市郧西县 57 例恙虫病患者临床症状及流行病学特征分析 [J]. 中华地方病学杂志, 2024, 43(5):388-392.
- [20] 梁桐,刘莹,李幼霞,等.2016-2021 年广东省 155 例恙虫病患者流行病学和临床表现特征分析 [J]. 中华地方病学杂志, 2023, 42(10):827-832.
- [21] 姚立农,陆群英,阮卫,等.五例恙虫病东方体感染基因型及其基因变异 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(2):110-116.

(下转第 518 页)

帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及COX-2、NF- κ B、NLRP3的影响

于利民^{1*} 宋杏² 张伟¹

[摘要] **目的** 探讨帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及环氧合酶-2(COX-2)、核因子- κ B(NF- κ B)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)的影响。**方法** 选取2022年5月至2025年4月于衡水市第二人民医院接受腹腔镜胆囊切除术的患者132例,随机分为超前给药组(帕瑞昔布钠超前给药, $n=66$)和常规给药组(常规给药, $n=66$),比较两组生命体征,疼痛程度,手术相关指标,炎症指标,疼痛介质,不良反应。**结果** 拔出气管导管前即停药后10 min(G2)、拔管时(G3)、拔管后10 min(G4)超前给药组平均动脉压(MAP)低于常规给药组,血氧饱和度(SpO₂)高于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。超前给药组手术时间、麻醉时间、追加次数低于常规给药组,再次给药时间间隔高于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。超前给药组NF- κ B、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、NLRP3、COX-2、前列腺素E2(PGE2)、P物质(SP)低于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。超前给药组不良反应发生率低于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 帕瑞昔布钠超前镇痛可以缓解腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛,抑制炎症反应,减少不良反应,在临床上具有良好的应用价值。

[关键词] 帕瑞昔布钠;超前镇痛;腹腔镜胆囊切除术;术后疼痛

Effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on postoperative pain and COX-2, NF- κ B, and NLRP3 levels after laparoscopic cholecystectomy

YU Limin^{1*}, SONG Xing², ZHANG Wei¹

(1. General Surgery, 2. Department of Anesthesiology, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of preemptive analgesia with parecoxib sodium on postoperative pain and cyclooxygenase-2 (COX-2), nuclear factor- κ B (NF- κ B) and NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) after laparoscopic cholecystectomy. **Methods** A total of 132 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy in Hengshui Second People's Hospital from May 2022 to April 2025 were randomly divided into two groups: the advanced administration group (parecoxib sodium advanced administration, $n=66$) and the conventional administration group (conventional administration, $n=66$). The vital signs, pain levels, operation-related indicators, inflammatory indicators, pain mediators, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The mean arterial pressure (MAP) of the advanced administration group was lower than that of the conventional administration group before extubation, 10 min after withdrawal (G2), extubation (G3), and 10 min after extubation (G4), and the blood oxygen saturation (SpO₂) was higher than that of the conventional administration group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). The operation time, anesthesia time, and additional times of the advanced administration group were lower than those of the conventional administration group, and the interval of re-administration was higher than that of the conventional administration group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). NF- κ B, interleukin-1 β (IL-1 β), NLRP3, COX-2, prostaglandin E2 (PGE2) and substance P (SP) in the advanced administration group were lower than those in the conventional administration group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the advanced administration group was lower than that in the conventional administration group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Preemptive analgesia with parecoxib sodium can help alleviate postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. It can also inhibit the inflammatory

基金项目:衡水市科技计划项目(2019014073Z)

作者单位:1. 衡水市第二人民医院普外科,河北,衡水 053000

2. 衡水市第二人民医院麻醉科,河北,衡水 053000

*通信作者:于利民, E-mail: hsey8623@163.com

response, reduce adverse reactions, and have significant clinical value.

[KEY WORDS] Parecoxib sodium; Preemptive analgesia; Laparoscopic cholecystectomy; Postoperative pain

腹腔镜胆囊切除术是治疗症状性胆囊疾病的金标准术式,具有创伤小、恢复速度快、住院时间短等优势,已在临床上广泛应用^[1-2]。然而,腹腔镜胆囊切除术作为创伤性手术,术后疼痛仍是困扰患者及外科医生的常见问题^[3]。若术后疼痛控制不佳,不仅导致患者术后不适、影响早期下床活动,还可能减慢功能恢复,增加医疗成本,甚至发展为慢性疼痛^[4]。常规阿片类药物虽可缓解疼痛,但伴随呼吸抑制、胃肠麻痹等不良反应,影响患者预后^[5]。超前镇痛是指在伤害性刺激发生之前采取干预措施,旨在预防外周和中枢敏化的形成,从而减轻术后疼痛并减少镇痛药物用量^[6]。环氧酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)/核因子- κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)/NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)是促进致炎和致痛等细胞因子的产生,调控炎症反应的重要信号通路^[7]。帕瑞昔布钠作为一种高选择性的非甾体抗炎药,可高效抑制COX-2活性,减少前列腺素的生成,从而发挥镇痛、抗炎作用^[8]。基于此,本研究旨在探讨帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及COX-2、NF- κ B、NLRP3的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年5月至2025年4月于衡水市第二人民医院接受腹腔镜胆囊切除术的患者132例为研究对象,根据随机数表法分为超前给药组(帕瑞昔布钠超前给药, $n=66$)和常规给药组(常规给药, $n=66$)。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 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	体质量指数(kg/m^2)
		男	女		
常规给药组	66	35(53.03)	31(46.97)	46.83 \pm 7.15	23.82 \pm 1.34
超前给药组	66	37(56.06)	29(43.94)	47.52 \pm 8.21	24.16 \pm 1.37
t/χ^2 值		0.122		0.515	1.441
P 值		0.727		0.608	0.152

纳入标准:①美国麻醉医师协会分级I~II级;②年龄18~65,临床资料完整;③腹部未接受过手术干预;④认知功能、语言表达功能正常;⑤均已签署知情同意。排除标准:①合并肝肾等重要器官明显功能障碍;②合并严重心肺疾病,凝血功能障碍;③合并消化道溃疡等消化系统疾病,自身免疫性疾病;④患者对帕瑞昔布存在过敏反应;⑤近2个月内服用过镇痛药、镇静药、非甾体抗炎药。本研究经衡水市第二人民医院伦理委员会审批通过,伦理编号:2019-02-010。

1.2 方法

两组患者进入手术室后统一进行心电监测,并开放静脉

通道。麻醉诱导前,超前给药组将帕瑞昔布钠40 mg与0.9%氯化钠20 mL混合后静脉注射,常规给药组静脉推注等量生理盐水。随后两组均接受统一麻醉诱导,依次静脉滴注咪达唑仑(0.02 mg/kg)、丙泊酚(1.50 mg/kg)、瑞芬太尼(2.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$)和顺式阿曲库铵(0.25 mg/kg);诱导完成后行气管插管并实施机械通气,维持呼气末二氧化碳分压于30~40 mmHg;麻醉维持阶段持续输注丙泊酚6 mg/(kg·h)和瑞芬太尼0.05 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。术毕取出胆囊时常规给药组将帕瑞昔布钠40 mg与0.9%氯化钠20 mL混合后静脉注射。术后疼痛根据视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)评分结果评估是否使用镇痛药物,评分为差(≥ 5 分)的患者需追加瑞芬太尼0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为补救措施。

1.3 观察指标

①生命体征:记录患者麻醉诱导前(G1)、拔出气管导管前即停药后10 min(G2)、拔管时(G3)、拔管后10 min(G4)的平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)、血氧饱和度(Peripheral oxygen saturation, SpO₂)。②手术指标相关指标:记录患者手术时间、苏醒时间、再次给药时间间隔及追加次数。③实验室指标:术前、术后24 h,采集患者空腹静脉血4 mL,以3 000 r/min的转速离心10 min,离心半径为8 cm,取上清液,应用酶联免疫吸附试验检测COX-2、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、前列腺素E₂(Prostaglandin E₂, PGE₂)、P物质(Substance P, SP),通过流式细胞术检测NF- κ B、NLRP3。④不良反应:记录患者恶心/呕吐、呼吸抑制、上腹部不适、低血压等不良反应。

1.4 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,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生命体征比较

G1两组MAP、SpO₂比较差异无统计学意义($P>0.05$), G2、G3、G4超前给药组MAP低于常规给药组,SpO₂高于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组手术相关指标比较

超前给药组手术时间、苏醒时间、追加次数低于常规给药组,再次给药时间间隔高于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组炎症指标比较

术前两组NF- κ B、IL-1 β 、NLRP3、COX-2比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后超前给药组NF- κ B、IL-1 β 、NLRP3、COX-2低于常规给药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组生命体征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MAP(mmHg)				SpO ₂ (%)			
		G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
常规给药组	66	82.49±5.16	90.55±5.64 ^a	99.34±6.27 ^{ab}	95.61±6.35 ^{abc}	98.29±2.53	92.57±1.86 ^a	86.53±1.74 ^{ab}	89.74±1.83 ^{abc}
超前给药组	66	82.71±5.22	87.40±5.83 ^a	94.58±6.12 ^{ab}	91.54±6.46 ^{abc}	98.32±2.48	95.44±1.92 ^a	91.23±1.78 ^{ab}	93.25±1.79 ^{abc}
t值		0.315	3.155	4.414	3.650	0.069	8.722	15.340	11.139
P值		0.753	0.002	<0.001	<0.001	0.945	<0.001	<0.001	<0.001

注:与G1比较,^aP<0.05;与G2比较,^bP<0.05;与G3比较,^cP<0.05。

表3 两组手术相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间(min)	苏醒时间(min)	再次给药时间间隔(h)	追加次数(次)
常规给药组	66	48.13±14.91	25.64±4.32	4.37±1.58	1.83±0.61
超前给药组	66	46.27±12.56	19.33±4.18	5.29±1.64	0.94±0.36
t值		0.775	3.458	3.282	10.208
P值		0.440	0.001	<0.001	<0.001

表4 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NF-κB		IL-1β(pg/mL)		NLRP3		COX-2(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
常规给药组	66	0.31±0.06	0.94±0.11 ^a	4.50±0.62	21.27±2.58 ^a	0.38±0.07	1.05±0.13 ^a	23.63±1.22	29.76±1.64 ^a
超前给药组	66	0.33±0.07	0.75±0.09 ^a	4.52±0.66	16.19±2.34 ^a	0.40±0.08	0.78±0.09 ^a	23.69±1.25	27.45±1.63 ^a
t值		1.762	10.861	0.179	11.849	1.529	13.873	0.279	8.116
P值		0.080	<0.001	0.858	<0.001	0.129	<0.001	0.781	<0.001

注:与术前比较,^aP<0.05。

2.4 两组疼痛介质比较

术前两组PGE2、GABA、SP比较差异无统计学意义(P>0.05),术后超前给药组PGE2、SP低于常规给药组,GABA高于常规给药组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 两组疼痛介质比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PGE2(pg/mL)		SP(pg/mL)	
		术前	术后	术前	术后
常规给药组	66	35.86±7.54	64.35±9.16 ^a	32.28±7.59	85.27±9.14 ^a
超前给药组	66	36.31±7.72	55.78±8.63 ^a	33.45±7.61	59.31±8.38 ^a
t值		0.339	5.532	0.884	17.008
P值		0.735	<0.001	0.378	<0.001

注:与术前比较,^aP<0.05。

2.5 两组不良反应比较

超前给药组不良反应发生率低于常规给药组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表6 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	n	恶心/呕吐	呼吸抑制	上腹部不适	低血压	总反应率
常规给药组	66	4(6.06)	1(1.52)	2(3.03)	2(3.03)	9(13.64)
超前给药组	66	1(1.52)	0(0.00)	1(1.52)	0(0.00)	2(3.03)
χ ² 值						4.860
P值						0.028

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术是治疗良性胆囊疾病的常用术式,其并发症发生率低于1.5%,术中及术后死亡率不超过0.1%,

治疗效果已被临床广泛认可^[9]。但手术引起的炎性介质大量释放及术后疼痛,仍是腹腔镜胆囊切除术后常见临床问题。部分患者报告需接受额外镇痛处理,若疼痛管理不佳,会显著影响患者术后舒适度与功能恢复,术后疼痛已成为制约患者快速康复的重要因素之一^[10]。因此,优化围术期麻醉与镇痛方案对于缓解患者不适与疼痛至关重要。

PGE2是由COX-2催化花生四烯酸代谢所产生的疼痛刺激因子,能通过敏化外周疼痛感受器及增强中枢疼痛信号传导,从而增强机体的主观疼痛感受^[11]。研究^[10]指出,其在腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊息肉患者术后患者中显著增加。SP可将疼痛信号向中枢传导参与疼痛的发生与维持。本研究结果显示,超前给药组追加次数、PGE2、SP低于常规给药组,再次给药时间间隔、GABA高于常规给药组。这可能是因为,帕瑞昔布钠作为高选择性COX-2抑制剂,在手术创伤发生前给药,能预先抑制COX-2活性,阻断PGE2的合成,减少PGE2对外周痛觉感受器的敏化作用,还可间接抑制SP释放,阻碍疼痛信号的传导,同时能减轻这些外周末梢疼痛信号对中枢神经系统的冲击,防止中枢敏化的发生,从而有效发挥镇痛作用,减少镇痛药追加次数,延长给药间隔^[12]。谷申森等^[13]研究证实,采用帕瑞昔布钠超前镇痛可明显降低SP等血清疼痛相关递质水平。本研究结果显示,超前给药组NF-κB、IL-1β、NLRP3、COX-2低于常规给药组。NF-κB可以启动多种炎症基因的转录,诱导多种炎症因子的表达,在炎症反应中发挥重要作用^[14]。IL-1β作为一种促炎细胞因子,能参与机体炎症反应生理过程的调控,促进炎症反应发生,还可诱导疼痛信号^[15]。NLRP3作为机体重要的模式识

别受体,通过识别相应的信号分子,能激活细胞内信号级联反应,进而促进多种细胞因子的表达与释放,引发炎症反应^[16]。COX-2是前列腺素合成的限速酶,与炎症的发生与发展密切相关。在伤害性刺激发生前给予帕瑞昔布钠能抑制NF- κ B通路,从转录水平减少多种炎症因子的合成,进而抑制NLRP3的形成或活化,阻断半胱天冬酶1的激活过程,进而阻碍IL-1 β 等的无活性前体裂解为具有强促炎活性的成熟形式,有效减少成熟细胞因子的产生,从而抑制炎症反应^[17]。一项动物实验发现^[18],经帕瑞昔布钠预给药后海马区NLRP3炎症小体激活减少,炎症因子IL-1 β 和IL-18水平降低,与本研究互相印证。本研究结果显示,超前给药组MAP、手术时间、苏醒时间、不良反应发生率低于常规给药组,SpO₂高于常规给药组,分析原因手术创伤和术后疼痛会激活交感神经系统,导致儿茶酚胺等大量释放,引起血压升高和心率增快^[19]。

综上所述,帕瑞昔布钠超前镇痛有利于维持腹腔镜胆囊切除术患者生命体征,调节NF- κ B、NLRP3、COX-2炎症因子水平,减轻术后疼痛,加快恢复进程,减少不良反应,值得在临床上广泛使用。

参考文献

- [1] Lin H, Zhang J, Li X, et al. Comparative outcomes of single-incision laparoscopic, mini-laparoscopic, four-port laparoscopic, three-port laparoscopic, and single-incision robotic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Updates Surg*, 2023, 75(1):41-51.
- [2] 赵巧芸, 高华, 肖小二. 腹横肌平面阻滞对腹腔镜胆囊切除术患者血清S-100 β 、NSE及氧化应激水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(6):1100-1103+1112.
- [3] 韩庆波, 李永敏, 刘洋, 等. 基于术后疼痛及应激介质分泌研究帕瑞昔布钠超前镇痛用于腹腔镜手术的价值[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(8):598-601.
- [4] 李天文, 张佳华, 高福洋. 地佐辛在胆囊息肉患者腹腔镜胆囊切除术后镇痛的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23):3388-3392.
- [5] Hao C, Xu H, Du J, et al. Impact of Opioid-Free Anesthesia on Postoperative Quality of Recovery in Patients After Laparoscopic Cholecystectomy - A Randomized Controlled Trial [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17:3539-3547.
- [6] Xuan C, Yan W, Wang D, et al. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2022, 129(6):946-958.
- [7] 杜翠忠, 张晓静, 冯亚宏, 等. 基于NLRP3/NF- κ B/COX-2信号通路探讨痛经胶囊对原发性痛经大鼠的影响[J]. *陕西中医*, 2025, 46(1):25-30+37.
- [8] Li M, Zheng Z. Protective effect of parecoxib sodium against ischemia reperfusion-induced intestinal injury [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5):776.
- [9] 王蕊, 姚东旭, 王天龙. 羟考酮对腹腔镜胆囊切除术后内脏痛的影响[J]. *北京医学*, 2020, 42(12):1197-1200.
- [10] 董文岳, 安斌, 母丹, 等. 腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊息肉患者术后纳布啡多模式镇痛应用效果分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2025, 28(3):470-473.
- [11] Kimourtzis G, Rangwani N, Jenkins BJ, et al. Prostaglandin E2 depolarises sensory axons in vitro in an ANO1 and Nav1.8 dependent manner [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):17360.
- [12] 阮安莹, 唐季春, 王慧虹, 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对腹腔镜手术患者术后疼痛、炎症反应指标的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(14):49-54.
- [13] 谷申森, 李芳, 赵萍, 等. 帕瑞昔布钠对老年腹腔镜胆囊切除术患者全身麻醉术后疼痛和认知功能的影响[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(6):48-52.
- [14] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [15] 陈敬鸿, 钟秀珠, 陈婉, 等. 寨卡病毒感染人神经母细胞瘤细胞所诱导的细胞因子表达水平变化[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(2):125-128.
- [16] Yin M, Marrone L, Peace CG, et al. NLRP3, the inflammasome and COVID-19 infection [J]. *QJM*, 2023, 116(7):502-507.
- [17] Zhang N, Li Y, Feng Z. Inhibition effect of choline and parecoxib sodium on chronic constriction nerve injury-induced neuropathic pain in rats [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1):22.
- [18] 刘近发, 虞鹏, 谢洁红, 等. 帕瑞昔布钠预给药可减轻脂多糖诱导的小鼠认知功能损伤及神经炎症反应[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(6):970-977.
- [19] 葛震坤, 伍启星, 吴文杰, 等. 超声引导下星状神经节阻滞对活体供肾者术后疲劳综合征的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2025, 41(7):685-690.
- [22] 罗云燕, 尹家祥. 恙虫病东方体及其宿主和媒介的研究概况 [J]. *疾病监测*, 2019, 34(10):920-923.
- [23] 毛学辉, 黄建梅, 张少敏, 等. 42例恙虫病流行及临床特征分析 [J]. *大理大学学报*, 2019, 4(10):60-62.
- [24] 王玉姣. 北京市平谷区恙虫病自然疫源地研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2020.
- [25] 罗琳, 李鹏宾, 苏彦, 等. 佛山市南海区鼠类自然感染恙虫病东方体基因型分析 [J]. *医学动物防制*, 2024, 40(2):130-134.
- [26] Kamble S, Mane A, Sane S, et al. Seroprevalence & seroincidence of Orientia tsutsugamushi infection in Gorakhpur, Uttar Pradesh, India; a community-based serosurvey during lean (April - May) & epidemic (October - November) periods for acute encephalitis syndrome [J]. *Indian J Med Res*, 2020, 151(4):350-360.
- [27] Venkatesan A. Emerging infectious encephalitides [J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(3):410-416.
- [28] 胡挺松, 李应, 胡秋凌, 等. 云南省楚雄州恙虫病流行特征及其病原体东方体基因分型研究 [J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2020, 31(3):282-288.
- [29] 亚红祥, 张云智, 王静林. 云南省部分地区鼠类与人自然感染恙虫病东方体调查 [J]. *疾病监测*, 2016, 31(2):145-148.
- [30] 孔逸尘, 田佳伟, 杨宇, 等. 云南省大理市黄胸鼠恙虫病东方体的分离、鉴定及56 kDa型特异性抗原基因特征的研究 [J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2022, 33(4):503-509.
- [31] 李大鹏. 广州市恙虫病危险因素与Ot-Sta56基因分型研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.

(上接第514页)

胫骨平台骨折患者外周血 BMP-7、TGF- β 1、bFGF 及钙离子水平在骨折愈合过程中的作用

朱寅 吴骏* 陈阳 宋亦祺

[摘要] 目的 探究胫骨平台骨折(TPF)患者外周血骨形态发生蛋白-7(BMP-7)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及钙离子(Ca^{2+})水平在骨折愈合过程中的作用。方法 回顾性纳入2020年6月至2024年5月本院的280例 TPF 患者,均行关节镜下复位内固定手术,随访6个月分为愈合良好组($n=238$)与愈合不良组($n=42$),比较两组术前、术后不同时间点 BMP-7、TGF- β 1、bFGF、 Ca^{2+} 水平,并通过 ROC、多因素 Logistic 回归分析指标与骨折愈合不良的关系。结果 愈合良好组中 BMP-7、TGF- β 1、bFGF 水平均随骨折愈合时间的延长而下降,差异有统计学意义($P<0.05$), Ca^{2+} 水平术后2周下降后维持正常。愈合不良组中 BMP-7 水平术后2周达峰后下降,TGF- β 1、bFGF 水平均呈双峰(术后2周、3个月), Ca^{2+} 水平术后缓升但持续低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后2周 ROC 分析显示,四指标联合预测的 AUC 为 0.992,高于单独指标预测($Z=2.965, 3.915, 3.977, 2.856, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示, $\text{BMP-7} \leq 5.742 \text{ ng/mL}$ 、 $\text{TGF-}\beta 1 \leq 85.634 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{bFGF} \leq 12.859 \text{ pg/mL}$ 、 $\text{Ca}^{2+} \leq 2.121 \text{ mmol/L}$ 是愈合不良的危险因素($P<0.05$)。结论 BMP-7、TGF- β 1、bFGF、 Ca^{2+} 的动态变化与 TPF 患者骨折愈合质量相关。

[关键词] 胫骨平台骨折;骨折愈合;骨形态发生蛋白-7;转化生长因子- β 1;碱性成纤维细胞生长因子

Effects of peripheral blood BMP-7, TGF- β 1, bFGF and calcium ion levels on fracture healing process of patients with tibial plateau fractures

ZHU Yin, WU Jun*, CHEN Yang, SONG Yiqi

(Department of Orthopedics, Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of peripheral blood bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), basic fibroblast growth factor (bFGF) and calcium ion (Ca^{2+}) on fracture healing in patients with tibial plateau fracture (TPF). **Methods** A total of 280 patients with TPF who underwent arthroscopically assisted reduction and internal fixation (ARIF) at the hospital were retrospectively enrolled between June 2020 and May 2024. After a 6-month follow-up, they were divided into a good healing group ($n=238$) and a poor healing group ($n=42$). The levels of BMP-7, TGF- β 1, bFGF, and Ca^{2+} were compared between the two groups before and after surgery. Their relationship with poor fracture healing was analyzed using ROC curves and multivariate logistic regression analysis. **Results** In good healing group, levels of BMP-7, TGF- β 1, and bFGF were decreased with fracture healing time, the difference was statistically significant ($P<0.05$), Ca^{2+} level was decreased at 2 weeks after surgery and then within the normal range. In poor healing group, BMP-7 level was the highest at 2 weeks after surgery and then decreased, there were bimodal characteristics in TGF- β 1 and bFGF (2 weeks and 3 months after surgery), Ca^{2+} level was slowly increased after surgery but lower than that before surgery, the difference was statistically significant ($P<0.05$). ROC curves analysis showed that at 2 weeks after surgery, the AUC of combined detection with the four indicators was 0.992, higher than that of any single indicator ($Z=2.965, 3.915, 3.977, 2.856; P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that $\text{BMP-7} \leq 5.742 \text{ ng/mL}$, $\text{TGF-}\beta 1 \leq 85.634 \mu\text{g/L}$, $\text{bFGF} \leq 12.859 \text{ pg/mL}$ and $\text{Ca}^{2+} \leq 2.121 \text{ mmol/L}$ were risk factors for poor healing ($P<0.05$). **Conclusion** The dynamic changes of BMP-7, TGF- β 1, bFGF, and Ca^{2+} are correlated with the quality of fracture healing in TPF patients.

[KEY WORDS] Tibial plateau fracture; Fracture healing; Bone morphogenetic protein-7; Transforming growth factor- β 1; Basic fibroblast growth factor

基金项目:苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2021080)

作者单位:苏州市中西医结合医院骨科,江苏,苏州215000

*通信作者:吴骏, E-mail:981547189@qq.com

胫骨平台骨折(Tibial plateau fracture, TPF)是常见的膝关节内高能量损伤,发生率约占全身骨折的1.2%^[1],常导致膝关节功能障碍,严重影响患者生活质量。关节镜下复位内固定术定(arthroscopically assisted reduction and internal fixation, ARIF)是目前治疗 TPF 的首选术式,可有效恢复关节面平整及膝关节稳定性,但术后仍有5%~15%的患者出现骨不愈合^[2]。骨折愈合是涉及炎症、修复、重塑的复杂过程,骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)-7、转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)- β 1、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、钙离子(calcium, Ca²⁺)则在其中发挥了关键的作用^[3]。BMP-7可促使成骨细胞增殖和骨基质合成矿化,诱导新骨形成^[4];TGF- β 1通过偶联多种骨吸收与形成细胞参与骨组织修复的各个阶段;bFGF可调控成骨细胞增殖、软骨细胞分化、血管生成,加速骨折愈合^[5];Ca²⁺是骨质矿化过程的核心物质,能增强骨密度,提高骨强度^[6]。本研究以280例 TPF 手术患者为对象分析外周血 BMP-7、TGF- β 1、bFGF、Ca²⁺水平在骨折愈合过程中的作用与意义,以期不良预后的有效防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2020年6月至2024年5月苏州市中西医结合医院的280例 TPF 患者。纳入标准:① TPF 诊断符合相关文献^[7]标准,单侧闭合性骨折;②符合 ARIF 指征^[7]且顺利完成手术;③年龄 \geq 18岁,认知及沟通正常;④术后生命体征平稳,自愿接受为期6个月随访;⑤手术前后均检测目标指标;⑥临床资料完整。排除标准:①患侧存在严重血管神经损伤、骨筋膜室综合征者等;②既往有膝关节手术史,陈旧性、开放性、病理性、多发骨折;③合并骨代谢异常、骨质疏松、关节炎等其他骨科疾病;④合并严重代谢疾病、恶性肿瘤、凝血异常、脏器不全、免疫疾病、感染疾病、精神疾病等;⑤妊娠期、哺乳期女性。本研究经伦理委员会审批,患者均知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 外周血指标检测

采集患者空腹静脉血3 mL,标准离心操作(速率3 000 r/min、半径8 cm、时间10 min)后取上清液以 ELISA 法测定 BMP-7、TGF- β 1、bFGF 水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司(货号:20200315),全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特, AU5800 型)测定 Ca²⁺水平,试剂为仪器配套试剂包。测量3次取平均值。于 ARIF 术前、术后2周、1个月、3个月、6个月检测。

1.2.2 随访与分组

随访6个月后参照《实用骨科诊治手册》^[8]拟定分组标准。①愈合良好:无压痛、叩击痛;X线示骨折线模糊,连续骨痂形成,关节面复位良好,膝关节功能恢复正常。②愈合不良:存在持续压痛、叩击痛;X线示骨折线清晰,无骨痂,关节面塌陷 $>$ 3 mm;膝关节活动度 $<$ 90°,合并并发症。据此分为愈合良好组($n=238$)与愈合不良组($n=42$)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 27.0 软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;ROC 分析预测价值,以 AUC $>$ 0.70 为存在价值,De-Long 检验比较效能,两两比较的 P 值通过 Holm-Bonferroni 法进行多重校正;多因素 Logistic 回归模型分析影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间点 BMP-7、TGF- β 1、bFGF、Ca²⁺水平比较

两组术前各指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。愈合良好组中 BMP-7、TGF- β 1、bFGF 水平均随骨折愈合时间的延长而下降($P < 0.05$),Ca²⁺水平术后2周下降后维持正常。愈合不良组中 BMP-7 水平术后2周达峰后下降,TGF- β 1、bFGF 水平均呈双峰(术后2周、3个月),Ca²⁺水平术后缓升但持续低于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组不同时间点 BMP-7、TGF- β 1、bFGF、Ca²⁺水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	愈合良好组 ($n=238$)	愈合不良组 ($n=42$)	t 值	P 值
BMP-7 (ng/mL)				
术前	1.65 \pm 0.41	1.62 \pm 0.45	0.431	0.667
术后2周	7.21 \pm 1.96 ^a	4.96 \pm 1.44 ^a	7.104	$<$ 0.001
术后1个月	4.75 \pm 1.37 ^{ab}	3.26 \pm 0.96 ^{ab}	6.757	$<$ 0.001
术后3个月	1.92 \pm 0.81 ^{ab}	2.54 \pm 0.82 ^a	4.565	$<$ 0.001
术后6个月	1.61 \pm 0.43 ^d	2.22 \pm 0.48 ^a	8.326	$<$ 0.001
TGF- β 1 (μ g/L)				
术前	40.26 \pm 3.36	39.87 \pm 3.41	0.692	0.490
术后2周	90.44 \pm 10.97 ^a	78.45 \pm 10.12 ^a	6.422	$<$ 0.001
术后1个月	64.06 \pm 8.23 ^{ab}	58.12 \pm 7.01 ^{ab}	4.402	$<$ 0.001
术后3个月	51.52 \pm 5.89 ^{ac}	63.78 \pm 8.35 ^{ac}	11.603	$<$ 0.001
术后6个月	39.85 \pm 4.23 ^d	50.33 \pm 5.26 ^{ad}	14.241	$<$ 0.001
bFGF (pg/mL)				
术前	4.51 \pm 1.05	4.33 \pm 1.06	1.023	0.307
术后2周	15.96 \pm 3.24 ^a	12.13 \pm 3.17 ^a	7.085	$<$ 0.001
术后1个月	10.85 \pm 2.53 ^{ab}	6.77 \pm 2.24 ^{ab}	9.793	$<$ 0.001
术后3个月	7.21 \pm 1.48 ^{ac}	8.45 \pm 1.73 ^{ac}	4.876	$<$ 0.001
术后6个月	4.68 \pm 1.09 ^d	5.93 \pm 1.59 ^{ad}	6.345	$<$ 0.001
Ca ²⁺ (mmol/L)				
术前	2.40 \pm 0.24	2.41 \pm 0.23	0.250	0.802
术后2周	2.26 \pm 0.31 ^a	2.05 \pm 0.35 ^a	3.968	0.001
术后1个月	2.41 \pm 0.22	2.15 \pm 0.26 ^a	6.863	$<$ 0.001
术后3个月	2.44 \pm 0.23	2.23 \pm 0.21 ^a	5.524	$<$ 0.001
术后6个月	2.45 \pm 0.35	2.29 \pm 0.18 ^a	2.893	0.004

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术前2周比较,^b $P < 0.05$;与术后1个月比较,^c $P < 0.05$;与术后3个月比较,^d $P < 0.05$ 。

2.2 BMP-7、TGF- β 1、bFGF、Ca²⁺预测 TPF 患者术后愈合不良的价值分析

术后2周 ROC 分析显示,四指标联合预测的 AUC 为 0.992,高于单独指标预测($Z=2.965, 3.915, 3.977, 2.856, P < 0.05$)。见表2、图1。

表2 BMP-7、TGF-β1、bFGF、Ca²⁺预测 TPF 患者术后愈合不良的价值分析

指标	截断值	AUC	标准误差	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
BMP-7	5.742	0.859	0.054	83.33	87.39	0.754~0.965	<0.001
TGF-β1	85.634	0.811	0.043	76.19	84.03	0.726~0.896	<0.001
bFGF	12.859	0.807	0.055	73.81	83.19	0.699~0.916	<0.001
Ca ²⁺	2.121	0.889	0.025	88.10	88.24	0.834~0.978	<0.001
联合检测		0.992	0.006	100.00	98.74	0.959~1.000	<0.001

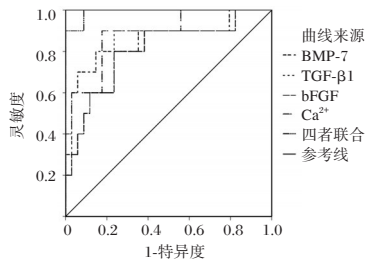


图1 ROC 曲线图

表3 BMP-7、TGF-β1、bFGF、Ca²⁺与 TPF 患者术后愈合的相关性分析

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ ² 值	OR(95% CI) 值	P 值
BMP-7	≤5.742 ng/mL=1, >5.742 ng/mL=0	0.817	0.215	14.440	2.264(1.485~3.450)	<0.001
TGF-β1	≤85.634 μg/L=1, >85.634 μg/L=0	0.756	0.257	8.653	2.130(1.287~3.524)	0.003
bFGF	≤12.859 pg/mL=1, >12.859 pg/mL=0	0.693	0.231	9.000	2.000(1.272~3.145)	0.003
Ca ²⁺	≤2.121 mmol/L=1, >2.121 mmol/L=0	1.326	0.458	8.382	3.766(1.535~9.241)	0.004

表明成骨分化进程趋于稳定,证实了 BMP-7 在早期成骨分化启动中的主导作用。愈合良好组术后 2 周、1 个月 BMP-7 高于不良组的结果进一步说明了越高促愈合作用越佳显著;而术后 3、6 个月不良组 BMP-7 更高,推测与内固定不稳、高龄等因素导致 BMP-7 早期释放延迟,破坏骨折部细胞微环境的机制有关。临床可将 TPF 患者术后 2 周 BMP-7 水平 ≤5.742 ng/mL 为预警阈值,警惕愈合不良风险。

TGF-β1 是骨组织中表达量最高的生长因子,可协同 BMP-7 诱导成骨细胞转化,刺激胶原合成,生成细胞外基质,加速膜内成骨^[11-12]。本研究中 TGF-β1 在两组均呈术后 2 周、3 个月双峰特征,对应炎症反应期和骨痂重塑期,提示 TGF-β1 具备双重调控作用:早期通过抑制过度炎症反应为软骨痂的形成构建有利环境,后期通过促进胶原蛋白分泌介导软骨内成骨,每次峰值后水平下降则可避免过度纤维化影响骨骼微环境。愈合不良组 TGF-β1 水平术后 2 周、1 个月更低,术后 3、6 个月更高的结果则进一步证实了其动态变化在 TPF 术后骨折愈合中的作用。临床可结合 MRI 监测 TGF-β1 次峰时间,评估骨痂形成质量并及时干预。

bFGF 也是一种生长因子,可促进多种细胞增殖分化与软骨矿化,增加成骨量,还能激活信号通路诱导血管内皮细胞迁移,增加新生血管数量,为软骨内化骨提供充足的营养,加速骨痂成熟^[13]。本研究中,两组 bFGF 水平在骨痂重塑关键节点均呈峰值,揭示血管化是骨质矿化的前提,bFGF 在驱动血管-成骨耦合中发挥核心作用,峰值后水平下降同样可避免血管过度增生影响骨质矿化。愈合不良组术后 3 个月

2.3 BMP-7、TGF-β1、bFGF、Ca²⁺与 TPF 患者术后愈合的相关性分析

以 TPF 患者术后是否出现愈合不良为因变量(是=1,否=0),BMP-7、TGF-β1、bFGF、Ca²⁺为自变量构建多因素 Logistic 回归模型,结果显示,BMP-7≤5.742 ng/mL、TGF-β1 ≤85.634 μg/L、bFGF≤12.859 pg/mL、Ca²⁺≤2.121 mmol/L 是导致 TPF 患者术后愈合不良的危险因素(P<0.05)。见表 3。

3 讨论

BMP-7 是骨诱导活性较强的生长因子,主要通过与其他生长因子的协同作用诱导骨折部位血肿内未分化的间充质干细胞向成骨、软骨细胞分化,同时还可增强碱性磷酸酶活性,提高骨钙素表达,促进成骨细胞增殖与基质钙化,推动新骨形成^[9-10]。本研究中,两组术后 BMP-7 均升高且于术后 2 周达峰,印证其在骨折早期炎症向修复过渡、骨痂形成中的关键作用;术后 1 个月进入骨痂重塑期后 BMP-7 下降,

bFGF 水平高于良好组,此阶段为骨痂形成期向重塑期过渡,良好组已回落至生理水平,但不良组仍显著高于良好组,这是愈合不良患者血管化进程受阻产生的代偿现象,进一步证实了 bFGF 对血管化的启动作用。建议加强术后 2 周~3 个月 bFGF 监测,防范血管化异常。

Ca²⁺是骨骼主要矿物质,其局部沉积是骨折愈合的基础,维持其稳态对骨折愈合至关重要^[14-15]。本研究中,两组术后 2 周 Ca²⁺均短暂下降,推测与愈合早期 Ca²⁺向骨折部位迁移为矿化储备有关。愈合良好组后续快速恢复至术前水平,证实 Ca²⁺钙稳态会促进骨折愈合;而不良组 Ca²⁺虽有所回升但仍低于术前,或与骨折微环境破坏导致骨代谢异常相关。建议临床对术后 2 周血 Ca²⁺持续偏低的高危患者,可在排除其他影响因素后补充骨化三醇干预。此外,本研究通过 ROC、多因素 Logistic 回归分析进一步证实指标与骨折愈合不良的关系,发现术后 2 周 BMP-7≤5.742 ng/mL、TGF-β1 ≤85.634 μg/L、bFGF≤12.859 pg/mL、Ca²⁺≤2.121 mmol/L 是 TPF 患者愈合不良的危险因素。上述指标低表达提示在骨折愈合过程中患者存在成骨启动延迟、骨纤维化受阻、血管化失败及钙失衡,最终导致成骨细胞增殖延缓、骨矿化下降,引发愈合不良,揭示了 BMP-7、TGF-β1、bFGF、Ca²⁺在 TPF 患者骨折愈合中的作用。

综上所述,外周血 BMP-7、TGF-β1、bFGF、Ca²⁺的动态变化与 TPF 患者 ARIF 术后骨折愈合质量显著相关,检测其水平有助于预测骨折愈合情况。

(下转第 525 页)

自体与异体肌腱在大多角骨切除肌腱悬吊-填塞关节成形术的应用效果及对血清Cor、MDA、SOD水平的影响

刘金峰¹ 段元涛¹ 郭云涛¹ 苏中雷¹ 李世臻^{2*}

[摘要] 目的 比较自体与异体肌腱在大多角骨切除肌腱悬吊-填塞关节成形术中的应用效果,并探讨其对患者血清皮质醇(Cor)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平的影响。方法 将2021年6月至2024年6月济南市第八人民医院收治的第一腕掌关节骨关节炎患者120例按随机信封法分为自体组($n=60$,采用自体掌长肌腱或桡侧腕屈肌腱部分束进行悬吊填塞)与异体组($n=60$,采用同种异体肌腱进行悬吊填塞)。比较两组腕掌关节活动度,拇指肌力,血清Cor、MDA、SOD水平以及并发症发生率。结果 术后6个月,两组腕掌关节外展、内收、对掌和屈伸角度较术前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间腕掌关节外展、内收、对掌和屈伸角度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后6个月,两组的握力、侧捏力和三点捏力较术前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间握力、侧捏力和三点捏力比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后48小时两组的Cor、MDA水平较术前升高,但自体组低于异体组,SOD较术前降低,但自体组高于异体组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后1个月两组的Cor、MDA、SOD水平较术前,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的并发症总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 自体与异体肌腱用于大多角骨切除肌腱悬吊-填塞关节成形术能改善腕掌关节功能,且并发症风险相似,但自体肌腱引发的应激及氧化应激反应更低。

[关键词] 大多角骨切除术;关节成形术;肌腱移植;腕掌关节

The efficacy of autologous tendon and allogeneic tendons in trapezium bone resection tendon suspension-tamponade arthroplasty and their impact on serum Cor, MDA and SOD levels

LIU Jinfeng¹, DUAN Yuantao¹, GUO Yuntao¹, SU Zhonglei¹, Li Shizhen^{2*}

(1. Trauma Joint Surgery, the Eighth People's Hospital of Jinan, Jinan, Shandong, China, 271100;

2. Department of Laboratory Medicine, Jinan Eighth People's Hospital, Jinan, Shandong, China, 271100)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the efficacy of using autologous tendon versus allogeneic tendon in trapezium bone resection tendon suspension-tamponade arthroplasty, and to investigate their impact on serum cortisol (Cor), malondialdehyde (MDA), and superoxide dismutase (SOD) levels in patients. **Methods** A total of 120 patients with osteoarthritis of the first carpometacarpal joint were admitted to the Eighth People's Hospital of Jinan from June 2021 to June 2024. They were divided into two groups: the autologous group ($n=60$), where the patients received an autologous palmaris longus tendon or partial bundle of flexor carpi radialis tendon for suspension and tamponade, and the allogeneic group ($n=60$), where patients received an allogeneic tendon for suspension and tamponade. The division was done using a random envelope method. The carpometacarpal joint activity, thumb muscle strength, levels of serum Cor, MDA, and SOD, as well as the incidence rates of complications were compared between the two groups. **Results** At 6 months after surgery, the abduction, adduction, palmar opposition, flexion, and extension angles of the carpometacarpal joints in the two groups were increased compared to before surgery ($P<0.05$). However, there were no statistical differences in these angles between the two groups ($P>0.05$). The grip strength, lateral pinch strength, and three-point pinch strength at 6 months post-surgery were higher in both groups than before surgery ($P<0.05$). Nonetheless, there were no statistical differences in these strength measurements between the two groups ($P>0.05$). Within 48 hours after surgery, the levels of Cor and MDA in both groups were elevated compared to pre-surgery levels. The autologous group had lower levels of Cor and MDA, while the SOD level was decreased overall but higher in the autologous

基金项目:山东省医药卫生科技项目(2023SKYDH01095)

作者单位:1. 济南市第八人民医院创伤关节外科, 山东, 济南 271100

2. 济南市第八人民医院检验科, 山东, 济南 271100

*通信作者:李世臻, E-mail:lsz3345@163.com

group compared to the allogeneic group ($P<0.05$). However, at 1 month after surgery, there were no statistical differences in Cor, MDA, and SOD levels between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Both autologous tendon and allogeneic tendon can improve the function of the carpometacarpal joint, with similar risks of complications. However, autologous tendon causes lower levels of stress and oxidative stress response.

[KEY WORDS] Trapezium bone resection; Arthroplasty; Tendon transplantation; Carpometacarpal joint

第一腕掌关节骨关节炎常导致拇指基底部疼痛与功能障碍,晚期常需行大多角骨切除联合关节成形术以缓解疼痛并重建关节功能^[1]。该术式通过切除大多角骨消除疼痛源,利用肌腱材料填塞间隙并悬吊固定,以维持掌骨高度与关节稳定^[2]。目前临床主要采用自体肌腱(如掌长肌或桡侧腕屈肌腱)或同种异体肌腱作为该手术的填塞与悬吊材料。自体肌腱具备良好的生物相容性,但存在供区损伤风险;同种异体肌腱可避免供区问题,减少手术时间与创伤,但存在免疫原性问题^[3-4]。血清皮质醇(Cortisol, Cor)是反映机体应激状态的内分泌指标^[5]。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化终产物,可反映机体脂质氧化损伤程度^[6]。超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)是重要的抗氧化酶,可体现抗氧化能力及氧化应激状态^[7]。本研究将对比自体与异体肌腱在大多角骨切除肌腱悬吊-填塞关节成形术中的应用效果,分析其对血清 Cor、MDA、SOD 的影响,以期临床选择肌腱来源提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2021 年 6 月至 2024 年 6 月济南市第八人民医院收治的第一腕掌关节骨关节炎患者 120 例,按随机信封法分为自体组($n=60$,采用自体掌长肌腱或桡侧腕屈肌腱部分束进行悬吊填塞)与异体组($n=60$,采用同种异体肌腱进行悬吊填塞)。纳入标准:①符合《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[8]中第一腕掌关节骨关节炎的诊断标准;②无肌腱相关疾病史,如肌腱炎、肌腱断裂等,且未接受过影响肌腱功能的手部手术;③术前 3 个月未使用糖皮质激素或免疫抑制剂;④ Eaton-Littler 影像学分期^[9] III~IV 期。排除标准:①合并有其他影响手部功能的疾病,如类风湿关节炎处于活动期、腕管综合征等;②既往腕掌关节手术史;③患有严重的骨质疏松症;④对术中使用的消毒剂、麻醉药物或肌腱材料过敏。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。本研究经伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

1.2 方法

自体组:超声引导下臂丛神经阻滞麻醉,健侧卧位,患肢

外展置于托手架,上止血带。于第一腕掌关节背侧作 4~5 cm 纵切口,经拇长展肌腱与拇短伸肌腱间隙显露关节囊、大多角骨及掌骨基底,切开关节囊后完整切除大多角骨,清除游离体及增生滑膜。于同侧前臂掌侧作 2 cm 小切口,取 8 cm 长掌长肌腱(缺如则取 1/3 宽度桡侧腕屈肌腱部分束),缝合前臂切口。于第一、二掌骨基底部分近关节面各钻 2.5 mm 骨隧道,将肌腱条穿入隧道呈“8”字形悬吊固定,中部卷曲填塞骨切除间隙并固定。冲洗创口后修复关节囊,逐层关切口,拇指人字形石膏固定拇指于轻度外展对掌位 4 周。术后抗感染、镇痛,指导功能锻炼。

异体组:麻醉、体位、切口显露、大多角骨切除、骨隧道制备、悬吊固定、术后处理等均与自体组一致。于无菌条件下取市售 8 cm 同种异体肌腱,复温冲洗并修剪后,直接用于悬吊固定与间隙填塞。

1.3 观察指标

1.3.1 关节活动度

术前、术后 6 个月,使用量角器测量患侧拇指的掌腕关节活动度,包括外展、内收、对掌及屈伸角度。

1.3.2 拇指肌力

术前、术后 6 个月,使用标准握力计测量患侧手最大握力,使用捏力计分别测量患侧拇指的侧捏力(拇指指腹与食指桡侧)和三点捏力(拇指指腹与食、中指指腹),评估拇指功能恢复情况。

1.3.3 血清 Cor、MDA、SOD 水平

术前、术后 48 小时、晨间,采集患者肘前空腹静脉血 5 mL(采血前禁食 8 小时以上),用含促凝剂和分离胶的真空采血管收集。血样室温静置 30 分钟待凝固后,以 3 000 rpm 离心 10 分钟(离心半径 15 cm)分离血清,分装至无菌冻存管(每管 $\geq 200 \mu\text{L}$,避免反复冻融),立即 -80°C 保存待批量检测。采用上海酶联生物科技有限公司试剂盒,经酶联免疫吸附试验检测血清 Cor、MDA、SOD 水平。

1.3.4 并发症

记录患者是否出现切口红肿、感染、肌腱移植植物相关问题(如排斥反应表现、断裂、松动)、拇指活动度受限等。

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

组别	n	性别		年龄(岁)	患侧		Eaton 分期	
		男	女		左	右	III	IV
自体组	60	25(41.67)	35(58.33)	57.64 \pm 3.73	27(45.00)	33(55.00)	37(61.67)	23(38.33)
异体组	60	23(38.33)	37(61.67)	57.17 \pm 3.05	29(48.33)	31(51.67)	41(68.33)	19(31.67)
χ^2/t 值		0.139		0.756	0.134		0.586	
P 值		0.709		0.451	0.714		0.444	

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 24.0 软件处理,正态计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。重复测量数据采用重复测量方差分析,行 LSD- 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 两组关节活动度比较

术后6个月,两组手腕关节外展、内收、对掌和屈伸角度较术前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间手腕关节外展、内收、对掌和屈伸角度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 两组拇指肌力比较

术后6个月,两组的握力、侧握力和三点握力较术前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间握力、侧握力和三点握力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组血清 Cor、MDA、SOD 水平比较

术后48小时两组的 Cor、MDA 水平较术前升高,但自体组低于异体组,SOD 较术前降低,但自体组高于异体组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后1个月两组的 Cor、MDA、SOD 水平较术前,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.4 两组并发症比较

两组的并发症总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表2 两组关节活动度比较 [$(\bar{x} \pm s)$, °]

组别	n	外展		内收		对掌		屈伸	
		术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月
自体组	60	32.15±5.47	47.38±6.25 ^a	18.73±3.25	28.51±4.13 ^a	35.24±4.89	52.63±5.94 ^a	42.35±5.81	58.14±6.35 ^a
异体组	60	31.84±5.62	46.92±6.43 ^a	19.12±3.41	27.83±4.35 ^a	34.97±5.02	51.83±6.17 ^a	41.92±6.05	57.69±6.58 ^a
t 值		0.306	0.397	0.641	0.878	0.298	0.724	0.397	0.381
P 值		0.760	0.692	0.523	0.382	0.766	0.471	0.692	0.704

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组拇指肌力比较 [$(\bar{x} \pm s)$, kg]

组别	n	握力		侧握力		三点握力	
		术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月
自体组	60	19.83±3.24	27.49±4.12 ^a	5.32±1.15	8.69±1.41 ^a	6.42±1.28	9.82±1.57 ^a
异体组	60	20.14±3.37	26.95±4.35 ^a	5.41±1.24	8.57±1.52 ^a	6.38±1.35	9.73±1.64 ^a
t 值		0.514	0.698	0.412	0.448	0.167	0.307
P 值		0.609	0.487	0.681	0.655	0.868	0.759

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组血清 Cor、MDA、SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cor(nmol/L)			MDA(nmol/mL)			SOD(U/mL)		
		术前	术后48小时	术后1个月	术前	术后48小时	术后1个月	术前	术后48小时	术后1个月
自体组	60	152.74±25.47	185.29±33.14 ^a	157.41±27.35	3.25±0.58	5.14±0.86 ^a	3.42±0.64	85.24±12.35	72.15±10.24 ^a	83.47±11.95
异体组	60	153.82±26.15	205.37±35.82 ^a	159.24±28.14	3.31±0.62	5.87±0.94 ^a	3.49±0.68	84.97±12.68	69.38±11.37 ^a	82.94±12.14
t 值		0.229	3.187	0.361	0.547	4.438	0.581	0.118	1.402	0.241
P 值		0.819	0.002	0.719	0.585	<0.001	0.563	0.906	0.164	0.810

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组并发症比较 [$n(\%)$]

组别	n	切口 红肿	桡神经浅支 支配区麻木	轻度排斥 反应	关节 肿胀	总发生率
自体组	60	3(5.00)	1(1.67)	0(0.00)	2(3.33)	6(10.00)
异体组	60	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	8(13.33)
χ^2 值						0.324
P 值						0.570

3 讨论

大多角骨切除联合肌腱悬吊-填塞关节成形术通过切除疼痛源,以肌腱填塞和悬吊固定维持关节稳定与掌骨高度,改善手腕关节功能。自体肌腱取材自身,生物相容性优良;异体肌腱可避免供区损伤,提供即时替代材料。两种材料的争议集中于异体肌腱经处理后仍可能因潜在免疫原性引发炎症,

影响早期愈合;自体肌腱含活细胞及生长因子,成纤维细胞可直接参与胶原合成与排列,内源性生长因子可促进血管内皮细胞迁移增殖,加速血管长入,缩短早期愈合周期;异体肌腱作为无细胞支架,需依赖宿主细胞迁入替代基质,耗时更长,新生组织力学强度发展与自体肌腱存在时序差异,其长期结构完整性、强度维持及与宿主组织的整合能力需更长时间观察;异体肌腱理论上仍存在传播传染性疾病的可能^[10-11]。本研究结果显示,术后6个月两组关节活动度及肌力均升高但组间无差异,与 Komura 等^[12]的随访结果一致,结果提示两种肌腱在改善拇指腕关节活动度及肌力方面效果相近。

Cor 是反映机体应激状态的关键内分泌指标,手术创伤会激活机体的应激系统,使 Cor 分泌增加。MDA 是脂质过氧化终产物,其水平升高意味着机体氧化应激增强,组织受到氧

化损伤。SOD是关键的抗氧化酶,可清除体内过多的超氧阴离子自由基,维持机体氧化还原平衡,其活性降低表明机体抗氧化能力下降。手术创伤激活应激系统,促使Cor分泌增加,组织损伤引发氧化应激,导致MDA生成增多、SOD活性降低。本研究中,术后48小时两组Cor、MDA升高,SOD降低,且自体组Cor、MDA低于异体组。彭印文等^[13]在骨水泥型与生物型假体半髌置换治疗老年股骨颈骨折的研究中也观察到手术创伤引发的应激及氧化应激反应。本研究与之相似,说明自体肌腱免疫原性低,引发机体反应更温和。而随着术后时间推移,机体逐渐修复,各项指标恢复至术前水平。

本研究中两组并发症总发生率无显著差异。自体组并发症多与手术操作相关,异体组出现轻度排斥反应,但经处理后风险可控,说明两种肌腱在并发症风险上无明显差异,均较安全。

综上所述,两种肌腱均能有效改善掌腕关节功能,并发症风险相似。但自体肌腱应激反应更低,活细胞环境更利于愈合与长期稳定,异体肌腱无细胞特性可能带来长期挑战。临床实践中,医生可结合患者对供区损伤的接受程度、自身组织条件等因素,合理选择肌腱材料,以实现更优化的治疗效果。

参考文献

- [1] Mahmood B, Hammert WC. Carpometacarpal Joint Pathology in the Thumb and Hand: Evaluation and Management of Difficult Conditions[J]. *Hand Clin*, 2023,39(3):321-329.
- [2] 俞高翔,蔡晓明,潘佳栋,等.部分拇长展肌腱或桡侧腕肌腱转位悬吊在第一腕掌关节成形术中的临床研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2024,21(6):31-34,44.
- [3] 袁伟,王晓平,李春宝.前交叉韧带重建后移植失效的相关因素研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2021,42(8):890-895.
- [4] Choi SW, Bae JY, Lee HJ, et al. Surgical Outcomes of Suspension Arthroplasty with Dermal Allograft Interposition after Trapeziectomy: Comparison with Ligament Reconstruction and Interposition Using the Flexor Carpi Radialis Tendon[J]. *Clin Orthop Surg*, 2025,17(2):317-323.
- [5] 张小瑞,王晓睿,赵敏,等.罗哌卡因复合右美托咪定竖脊肌平面阻滞对胸腔镜肺叶切除患者术后应激和镇痛的影响[J]. *西北药学杂志*, 2025,40(1):22-26.
- [6] 方园. 酪酸梭菌活菌胶囊对腹腔镜下阑尾切除术患者术后应激反应的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2023,24(2):88-90.
- [7] 赵杰,温夏楠,林晓洁.大黄素调控Nrf2表达对脂多糖诱导RAW264.7细胞破骨分化的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2025,36(1):9-16.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2018,38(12):705-715.
- [9] Colonna S, Borghi C. Rhizarthrosis Part I: A Literature Review[J]. *Cureus*, 2024,16(1):e52932.
- [10] Winkler PW, Wagala NN, Hughes JD, et al. A high tibial slope, allograft use, and poor patient-reported outcome scores are associated with multiple ACL graft failures[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2022,30(1):139-148.
- [11] Wu C, Zhang X, Qiao Y, et al. Allograft contamination during suture preparation for anterior cruciate ligament reconstruction: an ex vivo study[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2022,30(7):2400-2407.
- [12] Komura S, Hirakawa A, Hirose H, et al. Trapeziectomy with ligament reconstruction and tendon interposition arthroplasty continuously improves hand functions up to 5-year postoperatively[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023,143(7):4539-4546.
- [13] 彭印文,李永军,崔邦胜,等.骨水泥型与生物型假体半髌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.
- [1] Mahmood B, Hammert WC. Carpometacarpal Joint Pathology in the Thumb and Hand: Evaluation and Management of Difficult Conditions[J]. *Hand Clin*, 2023,39(3):321-329.
- [2] 俞高翔,蔡晓明,潘佳栋,等.部分拇长展肌腱或桡侧腕肌腱转位悬吊在第一腕掌关节成形术中的临床研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2024,21(6):31-34,44.
- [3] 袁伟,王晓平,李春宝.前交叉韧带重建后移植失效的相关因素研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2021,42(8):890-895.
- [4] Choi SW, Bae JY, Lee HJ, et al. Surgical Outcomes of Suspension Arthroplasty with Dermal Allograft Interposition after Trapeziectomy: Comparison with Ligament Reconstruction and Interposition Using the Flexor Carpi Radialis Tendon[J]. *Clin Orthop Surg*, 2025,17(2):317-323.
- [5] 张小瑞,王晓睿,赵敏,等.罗哌卡因复合右美托咪定竖脊肌平面阻滞对胸腔镜肺叶切除患者术后应激和镇痛的影响[J]. *西北药学杂志*, 2025,40(1):22-26.
- [6] 方园. 酪酸梭菌活菌胶囊对腹腔镜下阑尾切除术患者术后应激反应的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2023,24(2):88-90.
- [7] 赵杰,温夏楠,林晓洁.大黄素调控Nrf2表达对脂多糖诱导RAW264.7细胞破骨分化的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2025,36(1):9-16.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2018,38(12):705-715.
- [9] Colonna S, Borghi C. Rhizarthrosis Part I: A Literature Review[J]. *Cureus*, 2024,16(1):e52932.
- [10] Winkler PW, Wagala NN, Hughes JD, et al. A high tibial slope, allograft use, and poor patient-reported outcome scores are associated with multiple ACL graft failures[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2022,30(1):139-148.
- [11] Wu C, Zhang X, Qiao Y, et al. Allograft contamination during suture preparation for anterior cruciate ligament reconstruction: an ex vivo study[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2022,30(7):2400-2407.
- [12] Komura S, Hirakawa A, Hirose H, et al. Trapeziectomy with ligament reconstruction and tendon interposition arthroplasty continuously improves hand functions up to 5-year postoperatively[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023,143(7):4539-4546.
- [13] 彭印文,李永军,崔邦胜,等.骨水泥型与生物型假体半髌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521页)

参考文献

- [1] 朱燕宾,侯志勇,金柱成,等.2010年至2011年华北五省市18所医院胫骨平台骨折流行病学调查研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2020,22(8):682-686.
- [2] El-Alfy BS, Maaty M, Niazy T. Reconstruction of infected nonunion of the distal humerus by Ilizarov external fixator[J]. *Injury*, 2021,52(6):1418-1422.
- [3] 许铠,方绕红,白云辉,等.血清N-MID、BMP-7水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折术后骨折延迟愈合的关系[J]. *山东医药*, 2022,62(1):63-66.
- [4] Jing S, Wang Y, Meng X, et al. Predictive value of bone morphogenetic protein-7, thromboxane A2, and osteoprotegerin for prognosis of patients with distal radius fractures[J]. *Jt Dis Relat Surg*, 2023,34(2):279-288.
- [5] 张磊,程维,李克勤,等.四肢骨折内固定术后切口感染血清TGF- β 1、bFGF表达与创面愈合的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023,33(5):743-746.
- [6] Cianferotti L, Bifulco G, Caffarelli C, et al. Nutrition, vitamin D, and calcium in elderly patients before and after a hip fracture and their impact on the musculoskeletal system: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2024,16(11):1773.
- [7] 中华创伤骨科杂志编辑委员会.胫骨平台骨折诊断与治疗的专家共识[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2015,17(1):3-7.
- [8] 解冰,田竞,周大鹏.实用骨科诊治手册[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2016:78-81.
- [9] Wiesli MG, Huber MW, Weisse B, et al. Immunomodulation using BMP-7 and IL-10 to enhance the mineralization capacity of bone progenitor cells in a fracture hematoma-like environment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025,14(5):e2400077.
- [10] 余佳容,王西樵.增生性瘢痕中的金黄色葡萄球菌“超载”通过TLR-2/AP-1/TGF- β 1途径介导瘢痕成纤维细胞胶原产生的机制研究[J]. *感染、炎症、修复*, 2024,25(4):255-261.
- [11] 李海清,赵玲,刘耀华,等.银苓消肿丸治疗痛性膝关节炎的疗效及对TGF- β 1/Smads通路的影响[J]. *西北药学杂志*, 2025,40(4):233-238.
- [12] Takeda K, Saito H, Shoji S, et al. Enhancing bone formation through bFGF-loaded mesenchymal stromal cell spheroids during fracture healing in mice[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2024,11(10):1041.
- [13] 于慧静,苏登科,唐丽.美宝湿润烧伤膏对烫伤后金黄色葡萄球菌感染大鼠创面炎症和NF- κ B/I κ B水平的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2024,52(6):1039-1042.
- [14] 高宇,文培培,王晓云,等.电针联合NGF对骨折大鼠血钙水平、愈合程度及EGFR相关通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023,43(23):5822-5826.
- [15] 池继敏,张静,邹明,等.骨折患者初期血清钙磷浓度变化与骨折部位的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2024,39(6):218-222.

CALLY 指数联合 PCT、ESR 诊断儿童支气管肺炎的临床价值

许慧君 李庆海* 殷仁义

[摘要] **目的** 探讨C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(CALLY)指数联合降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(ESR)诊断儿童支气管肺炎的临床价值。**方法** 选取2022年1月至2023年8月于阜阳师范大学附属阜南医院儿科诊治的129例支气管肺炎患儿为疾病组,另选取同期于本院进行健康体检的129例儿童为对照组。分别对两组CALLY指数及PCT、ESR水平进行检测,比较两组儿童检测结果的差异。采用多因素logistic回归分析儿童支气管肺炎发生的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析单一CALLY指数及PCT、ESR检测与多项指标联合诊断的价值。**结果** 疾病组中性粒细胞百分比、PCT、ESR水平均高于对照组,淋巴细胞百分比、CALLY指数均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,PCT和ESR是儿童支气管肺炎的危险因素,CALLY指数是儿童支气管肺炎的保护因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,CALLY指数、PCT、ESR单独诊断儿童支气管肺炎时曲线下面积(AUC)分别为0.779、0.711、0.669,联合诊断为0.857,明显高于单独诊断($P<0.05$)。**结论** PCT和ESR是儿童支气管肺炎的危险因素,CALLY指数是儿童支气管肺炎的保护因素,三者联合对诊断儿童支气管肺炎具有重要价值。

[关键词] C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞指数;降钙素原;红细胞沉降率;儿童支气管肺炎;诊断价值

Clinical value of CALLY index combined with PCT and ESR in diagnosing pediatric bronchopneumonia

XU Huijun, LI Qinghai*, YIN Renyi

(Department of Pediatrics, Funan Hospital Affiliated to Fuyang Normal University, Fuyang, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical value of the C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index combined with procalcitonin (PCT) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the diagnosis of pediatric bronchopneumonia. **Methods** A total of 129 children diagnosed with bronchopneumonia at the Pediatrics Department of Funan Hospital, affiliated with Fuyang Normal University, from January 2022 to August 2023, were included in the disease group. Another 129 children who had undergone health examinations during the same period were chosen as the control group. The CALLY index, PCT, and ESR levels were measured in both groups, and differences were compared. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify factors influencing the occurrence of pediatric bronchopneumonia. The diagnostic value of the individual CALLY index, PCT, ESR, and their combination was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The percentage of neutrophils, PCT, and ESR levels were higher in the disease group than in the control group, while the percentage of lymphocytes and CALLY index were lower in the disease group than in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that PCT and ESR are risk factors for bronchopneumonia in children, while the CALLY index is a protective factor ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) for the diagnosis of pediatric bronchopneumonia by CALLY index, PCT, and ESR alone were 0.779, 0.711, and 0.669, respectively. The combined diagnosis had an AUC of 0.857, which was significantly higher than that of a single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** PCT and ESR are risk factors for bronchopneumonia in children, while the CALLY index is a protective factor. The combination of these three factors is highly valuable in diagnosing bronchopneumonia in children.

[KEY WORDS] CRP-albumin-lymphocyte index; Procalcitonin; Erythrocyte sedimentation rate; Bronchopneumonia; Diagnostic value

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(2022e07020059)

作者单位:阜阳师范大学附属阜南医院儿科,安徽,阜阳236300

*通信作者:李庆海, E-mail:1779545197@qq.com

儿童支气管肺炎是指累及支气管壁、肺泡及肺间质的急性肺部炎症,主要由细菌、病毒或支原体等病原体感染引起,是婴幼儿时期最常见且严重的感染性疾病之一^[1]。临床常以急性起病的发热、咳嗽、气促、呼吸困难为主要症状,可伴有精神萎靡、烦躁不安、拒食、呕吐、腹泻等全身症状^[2]。体格检查肺部听诊可闻及固定的中细湿啰音,病灶融合时可有管状呼吸音,严重者可出现发绀、呼吸衰竭、心力衰竭、中毒性脑病等并发症^[3]。儿童支气管肺炎诊断的金标准为病原学检查,但操作复杂,耗时冗长,无法满足快速诊断需求。C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(CRP-albumin-lymphocyte index, CALLY)指数作为一种评估儿童肺炎严重程度的指标,通过结合血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平、白蛋白(Albumin, ALB)以及淋巴细胞绝对计数(Lymphocyte, LYM)等参数,通过一定的计算公式得出一个数值,数值越低,提示病情越严重,可为临床治疗决策提供参考^[4]。降钙素原(Procalcitonin, PCT)作为细菌感染的敏感标志物,在细菌性感染时血浆水平显著升高,尤其全身性感染如败血症时明显,可辅助区分细菌与病毒感染,指导抗生素使用^[5]。红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)反映红细胞沉降速度,炎症、感染或肿瘤等疾病时加速,但需结合其他指标综合判断^[6]。本研究旨在通过联合检测PCT、ESR及CALLY指数,为儿童支气管肺炎的快速、准确诊断提供更可靠的依据,从而弥补单一指标的局限性,减少误诊和漏诊,提高治疗效果和预后,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年8月于阜阳师范大学附属阜南医院儿科诊治的129例支气管肺炎患儿为疾病组。纳入标准:①支气管肺炎符合《诸福棠实用儿科学》^[7]诊断标准:以发热、咳嗽、气促、呼吸困难、肺部湿啰音为主要临床症状;②年龄范围为1个月至14岁;③胸部X线或CT显示肺部有斑片状阴影或小叶性实变;④患儿法定监护人充分了解研究目的、过程及潜在风险,患者监护人自愿签署书面知情同意书;⑤患儿在院期间的病历资料完整可查。排除标准:①合并其他肺炎类型,如大叶性肺炎、间质性肺炎;②合并非感染性肺部疾病,如心力衰竭引起的肺水肿、肺栓塞、肺间质纤维化急性加重、放射性肺炎、过敏性肺炎、肺部肿瘤等;③存在原发性或获得性免疫缺陷疾病者,如人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染;④合并多器官功能障碍或需要机械通气支持;⑤合并先天性心脏病;⑥患儿不能积极配合治疗或研究;⑦胸部影像学表现与典型支气管肺炎特征明显不符者。按1:1比例匹配纳入129例同期于本院进行健康体检且近3个月无呼吸道感染患儿的儿童为对照组。本研究经阜阳师范大学附属阜南医院伦理委员会批准通过,伦理编号:FNLL2021051210。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患儿临床资料包括:性别、年龄、体重、身高。

1.2.2 CALLY指数

使用乙二胺四乙酸(Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝管采集入组患儿清晨空腹静脉血5 mL,采用迈瑞BC-5390全自动血液细胞分析仪获取外周血淋巴细胞绝对值计数(Lymphocyte, LYM)、淋巴细胞百分比和中性粒细胞百分比;使用促凝管采集入组患儿清晨空腹静脉血5 mL,采用德国Eppendorf 5430R高速离心机离心(3 500 r/min离心10 min,离心半径12 cm)后取上清液,采用罗氏Cobas c701全自动生化分析仪分别检测血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血清白蛋白(Albumin, ALB)的浓度。CALLY指数=(ALB×LYM)/CRP。

1.2.3 PCT、ESR水平检测

PCT水平:使用干燥真空采血管收集入组患儿清晨空腹静脉血5 mL,使用德国Eppendorf 5430R高速冷冻离心机进行离心处理,设定参数为:离心速度3 500 r/min,离心时间10 min,离心半径12 cm,离心后分离上层血清,采用罗氏Cobas c701全自动生化分析仪检测血清PCT水平。

ESR水平:使用含3.2%枸橼酸钠抗凝剂的黑帽真空采血管收集入组患儿清晨空腹肘静脉血1.6 mL,采集后立即轻柔颠倒混匀8~10次确保充分抗凝,采用众驰Zonci全自动血沉压积测试仪ZC60检测,将样本垂直置于专用支架,仪器自动监测并记录红细胞在第一小时末的沉降距离(mm),该数值即为ESR结果。

1.3 统计学方法

用SPSS 23.0统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用Logistic回归分析儿童支气管肺炎发生的影响因素;采用接受者操作特性(ROC)曲线分析单一CALLY指数及PCT、ESR检测与多项指标联合诊断的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料、CALLY指数及PCT、ESR水平比较

两组性别、年龄、体重、身高比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。疾病组中性粒细胞百分比、PCT、ESR水平均高于对照组,淋巴细胞百分比、CALLY指数低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 影响儿童支气管肺炎发生的Logistic回归分析

以上述单因素分析中差异有统计学意义的因素为自变量,以儿童支气管肺炎为因变量,赋值疾病组=1,对照组=0。Logistic回归分析显示,PCT和ESR是儿童支气管肺炎的危险因素,CALLY指数是儿童支气管肺炎的保护因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 CALLY指数、PCT、ESR对儿童支气管肺炎的诊断价值

ROC曲线结果显示,CALLY指数、PCT、ESR单独诊断儿童支气管肺炎时曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为0.779、0.711、0.669,联合诊断为0.857,明显高于单独诊断($P < 0.05$)。见表3、图1。

表1 两组临床资料、CALLY 指数及PCT、ESR水平比较

项目	[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]		χ^2/t 值	P值
	疾病组 (n=129)	对照组 (n=129)		
性别			0.628	0.428
男	83(64.34)	89(68.99)		
女	46(35.66)	40(31.01)		
年龄			5.292	0.152
<1岁	40(31.01)	32(24.81)		
1~<3岁	48(37.21)	38(29.46)		
3~<6岁	25(19.38)	36(27.91)		
≥6岁	16(12.40)	23(17.83)		
体重(kg)	15.22±3.89	14.66±4.61	1.055	0.293
身高(cm)	97.65±13.64	98.43±13.52	0.461	0.645
淋巴细胞百分比(%)	28.98±3.22	31.12±3.47	5.135	<0.001
中性粒细胞百分比(%)	61.78±5.74	58.52±5.61	4.613	<0.001
CALLY 指数	0.73±0.26	1.03±0.31	8.422	<0.001
PCT(ng/mL)	0.83±0.33	0.04±0.01	27.177	<0.001
ESR(mm/h)	14.54±5.74	10.85±5.71	5.176	<0.001

表2 影响儿童支气管肺炎发生的 Logistic 回归分析

因素	变量赋值	β 值	S.E值	Wals值	OR值	95% CI	P值
淋巴细胞百分比	连续变量	0.661	0.437	1.818	1.937	0.822~4.561	0.178
中性粒细胞百分比	连续变量	0.361	0.250	2.180	1.435	0.879~2.342	0.140
CALLY 指数	连续变量	-3.747	0.593	39.898	0.024	0.007~0.075	<0.001
PCT	连续变量	1.921	0.388	24.516	6.825	3.191~14.596	<0.001
ESR	连续变量	0.118	0.028	17.578	1.126	1.065~1.190	<0.001

表3 CALLY 指数、PCT、ESR对儿童支气管肺炎的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P值
CALLY 指数	0.91	0.779	0.723~0.836	0.450	0.690	0.760	<0.001
PCT	0.56(ng/mL)	0.711	0.648~0.773	0.349	0.574	0.775	<0.001
ESR	12.18(mm/h)	0.669	0.603~0.734	0.279	0.651	0.628	<0.001
联合诊断		0.857	0.812~0.902	0.558	0.643	0.915	<0.001

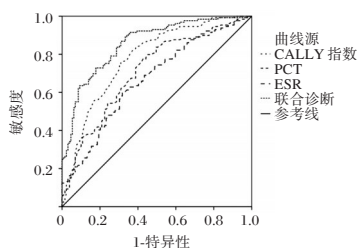


图1 ROC 曲线图

3 讨论

儿童支气管肺炎若未及时治疗,可能引发肺脓肿、脓胸、脓气胸等局部并发症,严重时导致呼吸衰竭;病原体入血可诱发败血症,引发中毒性心肌炎、中毒性脑病或多器官衰竭;反复感染可能损伤气道,增加成年后慢性阻塞性肺疾病风险;长期缺氧或营养消耗可能导致生长发育迟缓,抗生素滥

用则易引发肠道菌群失调及耐药菌产生^[8]。早期诊断对降低短期及长期健康损害至关重要。

CALLY 指数是结合 C 反应蛋白、白蛋白与淋巴细胞计数的新型综合指标,可评估炎症、免疫及营养状态。PCT 是细菌感染的敏感标志物,尤其适用于早期诊断及抗生素使用指导。ESR 作为非特异性炎症指标,能辅助判断炎症活动度并监测病情变化。本研究发现,支气管肺炎患儿中性粒细胞百分比、PCT、ESR 水平均高于健康儿童,淋巴细胞百分比、CALLY 指数低于健康儿童。分析原因如下:当病原体侵入下呼吸道引发炎症时,机体免疫系统迅速启动防御机制,骨髓加速释放中性粒细胞进入血液循环以吞噬和杀灭病原体,导致中性粒细胞比例升高^[9]。同时,细菌细胞壁成分或炎症因子风暴会强烈刺激肝细胞、脂肪细胞、肺上皮细胞等多种组织细胞大量合成并释放 PCT,其水平在细菌感染后 2~6 小时内即可快速上升,且升高幅度与感染严重程度和细菌负荷量密切相关^[10]。此外,炎症反应中肝脏合成的急性时相蛋白浓度激增,这些带正电荷的大分子蛋白可促使红细胞表面的负电荷减少,减弱红细胞间的静电斥力,从而加速红细胞沉降^[11]。CALLY 指数通过公式计算综合反映患儿营养状态、免疫功能及炎症程度:支气管肺炎患儿常因摄入减少、消耗增加导致 ALB 降低,同时病毒或细菌感染抑制 LYM 增殖,加之 CRP 因炎症显著升高,最终导致 CALLY 指数下降^[12]。

本研究显示,PCT 和 ESR 是儿童支气管肺炎的危险因素,CALLY 指数是儿童支气管肺炎的保护因素,且 CALLY 指数、PCT、ESR 联合诊断效能明显高于单独诊断。分析原因如下:PCT 的显著升高不仅是细菌侵袭力强的标志,更意味着内源性炎症介质的级联放大效应已启动,这种过度反应会驱动微血管通透性增加、肺水肿形成及肺泡换气功能障碍,从而促进肺炎向重症转化^[13]。ESR 的异常增快则直观体现了血浆纤维蛋白原等急性期蛋白的激增,为全身炎症反应失控的后果,其持续存在提示炎症消散受阻、组织修复延迟以及继发多器官功能损伤的风险剧增,因此两者皆为预示病情进展和不良结局的重要因素^[14]。相反,CALLY 指数作为保护因素,其本质是机体免疫-营养稳态的综合体现。较高的 CALLY 值反映充足蛋白质储备支持免疫细胞功能及抗体生成,同时标志着淋巴细胞活性与功能状态的完好。此强大的免疫储备使患儿能迅速启动特异性免疫应答,有效局限病原体扩散、加速清除进程,并精准调控炎症反应强度,防止反应过度或迁延,从而减轻支气管肺炎的病情进展^[15]。三者联合诊断价值显著高于任何单一指标的原因在于:PCT 与 ESR 强化对感染类型及炎症活性的识别,而 CALLY 指数提供炎症-营养-免疫多维度的状态评估,多参数联合通过整合不同维度的病理生理信息,极大减少了单一指标的局限性,显著提高对儿童支气管肺炎的早期识别能力、严重程度分层准确性以及预后判断的可靠性。

综上所述,PCT 和 ESR 是儿童支气管肺炎的危险因素,CALLY 指数是儿童支气管肺炎的保护因素,三者联合对诊断儿童支气管肺炎具有重要价值。

(下转第 532 页)

冠心病患者 LDL 亚型分布特点及其与冠脉病变程度、AIP 的关系分析

任保权* 吴瑕 曹艳艳 陆琳琳

[摘要] **目的** 探究冠心病患者低密度脂蛋白(LDL)亚型分布与冠脉病变程度、血浆促动脉硬化指数(AIP)的关系。**方法** 选择秦皇岛中西医结合医院2024年7月至2025年7月收治的102例冠心病患者(冠心病组)和同期体检但排除冠心病的100例受检者(对照组),比较两组一般临床资料及实验室指标。冠心病组根据SYNTAX评分分为低危组、中危组、高危组,根据AIP中位数分为AIP>0.34组、AIP≤0.34组,比较各组LDL亚型分布特点。采用多元线性回归筛选冠心病患者SYNTAX评分和AIP的影响因素。**结果** 冠心病组大而轻、中间密度、小而密LDL水平高于对照组,LDL平均颗粒大小小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。大而轻、中间密度、小而密LDL水平比较,均高危组>低危组>中危组,LDL平均颗粒大小比较,均高危组<低危组<中危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AIP>0.34组大而轻、中间密度、小而密LDL水平高于AIP≤0.34组($P<0.05$),LDL平均颗粒大小小于AIP≤0.34组($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,大而轻、中间密度、小而密LDL及LDL平均颗粒大小均是冠心病SYNTAX评分的影响因素($P<0.05$),中间密度、小而密LDL是AIP的影响因素($P<0.05$)。**结论** LDL亚型分布特征与冠心病冠脉病变程度和AIP密切相关,是冠心病风险评估的重要指标。

[关键词] 冠心病;低密度脂蛋白;亚型;冠脉病变程度;血浆促动脉硬化指数

Analysis of LDL subtype distribution characteristics and their relationship with coronary artery lesion severity and atherogenic index of plasma (AIP) in patients with coronary artery disease

REN Baoquan*, WU Xia, CAO Yanyan, LU Linlin

(CCU, Qinhuangdao Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hebei Port Group Co., Ltd, Qinhuangdao, Hebei, China, 060000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the distribution of low-density lipoprotein (LDL) subtypes and the severity of coronary artery lesions, and the atherogenic index of plasma (AIP) in patients with coronary heart disease. **Methods** This study included 102 patients with coronary heart disease (CHD group) admitted to Qinhuangdao Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from July 2024 to July 2025, and 100 individuals (control group) who underwent physical examinations during the same period and were excluded for coronary heart disease. General clinical data and laboratory indicators were collected and compared between the two groups. Patients in the CHD group were categorized into low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups based on SYNTAX scores. Additionally, patients were divided into AIP>0.34 group and AIP≤0.34 group according to median AIP levels. The distribution characteristics of LDL subtypes were compared between the groups. Multiple linear regression analysis was performed to identify influencing factors of SYNTAX score and AIP in patients with coronary heart disease. **Results** Compared to the control group, the coronary heart disease group exhibited higher levels of large-buoyant, intermediate-density, and small dense LDL, as well as a smaller mean LDL particle size, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of large-buoyant, intermediate-density, and small dense LDL in the high-risk group, the low-risk group, and the intermediate-risk group decreased in that order, while the mean LDL particle size increased accordingly, with statistically significant differences ($P<0.05$). The AIP >0.34 group demonstrated higher levels of large-buoyant, intermediate-density and small dense LDL, along with a smaller mean LDL particle size compared to the AIP≤0.34 group ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis indicated that large-buoyant, intermediate-density, small dense LDL, and mean LDL particle size were influencing factors for the SYNTAX score in patients with coronary heart disease ($P<0.05$), while intermediate-density and small dense LDL were influencing factors for AIP ($P<0.05$). **Conclu-**

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202401A085)

作者单位:河北港口集团有限公司秦皇岛中西医结合医院CCU,河北,秦皇岛 060000

*通信作者:任保权, E-mail:18230333910@163.com

tion The distribution characteristics of LDL subtypes are closely related to the severity of coronary artery lesions and AIP in coronary heart disease. They are important indicators for assessing the risk of coronary heart disease.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Low-density lipoprotein; Subtype; Severity of coronary artery lesion; Atherogenic index of plasma

冠心病是全球致死率和致残率较高的心血管疾病,其病理基础为动脉粥样硬化,血脂代谢紊乱在其中起核心作用^[1]。低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)长期被认为是动脉粥样硬化的关键致病因素及血脂干预的主要靶标^[2]。LDL颗粒可分为大而轻、中间密度及小而密三种亚型,研究表明^[3],小而密LDL更易穿透血管内皮并滞留于动脉壁内层,表现出更强的致动脉粥样硬化能力。冠状动脉病变程度的准确评估是制定治疗策略与判断预后的基础,临床常采用SYNTAX评分作为量化冠脉病变复杂度的主要指标^[4]。此外,血浆促动脉硬化指数(AIP)作为复合性血脂参数,与小而密LDL及代谢综合征密切相关,是优于传统血脂参数的心血管风险预测因子^[5]。明确LDL亚型分布与SYNTAX评分、AIP之间的内在关联,有助于揭示血脂谱致动脉粥样硬化机制。本研究旨在分析冠心病患者LDL亚型分布特征,探讨其与冠状动脉病变严重程度及AIP的相关性,为优化个体化治疗策略提供新的依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选2024年7月至2025年7月秦皇岛中西医结合医院收治的102例冠心病患者为冠心病组。纳入标准:①18~80岁;②符合冠心病诊断标准^[6];③资料完整。排除标准:①存在严重的精神障碍或认知障碍;②伴有恶性肿瘤、肝肾衰竭等疾病;③有急性冠脉事件未处理,如急性心梗;④近期接受过冠脉介入治疗。另选取同期体检但冠状动脉造影(CAG)排除冠心病的100例受检者为对照组。患者知情同意并获得秦皇岛中西医结合医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过查阅医院电子病历系统及实验室检验报告,收集性别、年龄、体质量指数、吸烟、饮酒、心血管疾病家族史、既往病史、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、舒张压、收缩压、心率、白细胞、红细胞、血小板计数、淋巴细胞、单核细胞、空腹血糖、血尿素氮、肌酐、尿酸等资料。

1.2.2 LDL亚型检测

清晨空腹状态下采集4 mL静脉血,3 000 r离心(直径10 cm)15 min后保留血清,应用LIPOPRINT脂蛋白分类检测系统(美国Quantimetrix公司),使用聚丙烯酰胺凝胶电泳技术分离LDL 1~7型,使用沉淀法检测LDL颗粒大小,其中LDL 1~2型属于大而轻LDL,LDL 3~4属于中间密度LDL,LDL 5~7属于小而密LDL。

1.2.3 冠脉病变程度评估

根据CAG结果计算SYNTAX评分^[7],分为低危组(≤ 22 分)、中危组(23~32分)、高危组(≥ 33 分)。

1.2.4 AIP计算

根据实验室检测指标计算AIP^[8],以AIP中位数分为AIP >0.34 组和AIP ≤ 0.34 组。

1.3 统计学方法

本文使用SPSS 29.0进行数据分析。正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间用 t 检验,多组间用单因素方差分析,进一步两两用SNK- q 检验;非正态分布计量资料以M(P25, P75)表示,用Mann-Whitney U检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析筛选SYNTAX评分和AIP的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组一般资料比较

冠心病组高血压例数、LDL-C、舒张压、收缩压、空腹血糖、尿酸、AIP高于对照组,HDL-C低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 冠心病组与对照组LDL亚型分布特点比较

冠心病组大而轻、中间密度、小而密LDL水平均高于对照组,LDL平均颗粒大小小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同冠脉病变程度亚组间LDL亚型比较

大而轻、中间密度、小而密LDL水平比较,均高危组 $>$ 低危组 $>$ 中危组,LDL平均颗粒大小比较,均高危组 $<$ 低危组 $<$ 中危组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 不同AIP亚组间LDL亚型分布特点比较

AIP >0.34 组大而轻、中间密度、小而密LDL水平均高于AIP ≤ 0.34 组,LDL平均颗粒大小小于AIP ≤ 0.34 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 冠心病患者SYNTAX评分影响因素的多元线性回归分析

多元线性回归显示大而轻、中间密度、小而密LDL及LDL平均颗粒大小是冠心病患者SYNTAX评分的影响因素($P < 0.05$)。见表5。

2.6 冠心病患者AIP影响因素的多元线性回归分析

多元线性回归显示中间密度、小而密LDL是冠心病患者AIP的影响因素($P < 0.05$)。见表6。

3 讨论

冠心病防治策略正由单一血脂水平控制向脂蛋白结构与功能评估转变。LDL亚型可提供更具病理意义的脂质信息,AIP作为综合血脂指标,与LDL粒径改变及动脉粥样硬化风险密切相关。分析LDL亚型与AIP、冠脉病变程度的关系,有助于提升冠心病危险分层精准性。

本研究结果显示,冠心病组高血压比例、收缩压、舒张

表1 冠心病组与对照组一般资料比较

[n(%), ($\bar{x}\pm s$), M(P25, P75)]

组别	冠心病组 (n=102)	对照组 (n=100)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别			0.311	0.577
男	75(73.53)	70(70.00)		
女	27(26.47)	30(30.00)		
年龄(岁)	65.48±9.25	63.86±8.77	1.277	0.203
体质量指数 (kg/m ²)	25.41±2.89	24.82±2.24	1.620	0.107
吸烟	52(50.98)	40(40.00)	2.455	0.117
饮酒	48(47.06)	45(45.00)	0.086	0.769
心血管疾病 家族史	25(24.51)	20(20.00)	0.593	0.441
既往病史				
高血压	82(80.39)	61(61.00)	9.184	0.002
2型糖尿病	38(37.25)	30(30.00)	1.190	0.275
高脂血症	42(41.18)	35(35.00)	0.817	0.366
缺血性脑卒中	12(11.76)	6(6.00)	2.067	0.150
肾病	6(5.88)	3(3.00)		0.498
总胆固醇 (mmol/L)	4.63±1.28	4.35±1.10	1.666	0.097
甘油三酯 (mmol/L)	1.68±0.45	1.55±0.49	1.965	0.051
HDL-C (mmol/L)	0.98±0.22	1.07±0.26	2.658	0.009
LDL-C (mmol/L)	2.45±0.73	2.16±0.69	2.900	0.004
舒张压(mmHg)	80.44±10.58	77.37±9.83	2.135	0.034
收缩压(mmHg)	142.52±18.32	131.48±16.94	4.445	<0.001
心率(次/min)	77.35±9.44	75.17±8.62	1.713	0.088
白细胞($\times 10^9/L$)	6.23±2.19	5.85±1.91	1.313	0.191
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.15±0.57	4.08±0.42	0.992	0.322
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	225.42±60.18	220.82±55.26	0.566	0.572
淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	1.68±0.54	1.72±0.58	0.507	0.612
单核细胞 ($\times 10^9/L$)	0.45±0.12	0.43±0.16	1.006	0.315
空腹血糖 (mmol/L)	6.29±1.21	5.64±1.17	3.880	<0.001
血尿素氮 (mmol/L)	5.58±1.35	5.22±1.29	1.937	0.054
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	68.26±20.13	65.12±18.45	1.155	0.249
尿酸(mmol/L)	349.87±75.42	321.15±70.43	2.796	0.006
SYNTAX 评分(分)	28.45±8.52			
AIP	0.34(0.25, 0.42)	0.12(0.09, 0.15)	-10.523	<0.001

表2 冠心病组与对照组 LDL 亚型分布特点比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	大而轻 LDL (mg/dL)	中间密度 LDL (mg/dL)	小而密 LDL (mg/dL)	LDL 平均 颗粒大小 (nm)
冠心病组	102	32.02±4.68	10.47±2.28	0.90±0.13	249.36±8.13
对照组	100	29.23±6.34	7.99±2.63	0.61±0.14	256.08±5.37
t值		3.558	7.210	15.658	-6.917
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

压、空腹血糖、尿酸、LDL-C、AIP均高于对照组,而HDL-C水平明显降低,提示冠心病患者普遍存在以血脂异常为核心的代谢紊乱状态。升高的LDL-C和AIP反映动脉粥样硬化风

表3 不同冠脉病变程度亚组间 LDL 亚型分布特点比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	n	大而轻 LDL (mg/dL)	中间密度 LDL (mg/dL)	小而密 LDL (mg/dL)	LDL 平均 颗粒大小 (nm)
低危组	25	26.84±3.20	8.12±1.27	0.76±0.09	254.78±6.92
中危组	47	31.94±2.36 ^a	10.34±1.88 ^a	0.89±0.07 ^a	249.65±7.83 ^a
高危组	30	36.46±3.91 ^{ab}	12.68±1.15 ^{ab}	1.03±0.10 ^{ab}	244.39±6.47 ^{ab}
F值		66.037	58.583	73.013	64.192
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与低危组比,^aP<0.05;与中危组比,^bP<0.05。

表4 不同 AIP 亚组间 LDL 亚型分布特点比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	大而轻 LDL (mg/dL)	中间密度 LDL (mg/dL)	小而密 LDL (mg/dL)	LDL 平均 颗粒大小 (nm)
AIP≤0.34组	55	30.29±4.80	9.65±2.22	0.85±0.12	251.55±8.69
AIP>0.34组	47	34.04±3.65	11.44±1.97	0.95±0.11	246.79±6.61
t值		4.370	4.252	3.933	-3.067
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.003

表5 冠心病患者 SYNTAX 评分影响因素的多元线性回归分析

变量	非标准化系数		β 值	t值	VIF	P值
	β 值	标准错误				
大而轻 LDL	0.405	0.151	0.217	2.674	1.991	0.009
中间密度 LDL	1.003	0.289	0.263	3.473	1.725	0.001
小而密 LDL	25.994	5.714	0.387	4.549	2.181	0.000
LDL 平均颗粒大小	-0.252	0.074	-0.235	-3.412	1.432	0.001

表6 冠心病患者 AIP 影响因素的多元线性回归分析

变量	非标准化系数		β 值	t值	VIF	P值
	β 值	标准错误				
中间密度 LDL	0.022	0.006	0.331	3.380	1.725	0.001
小而密 LDL	0.300	0.128	0.257	2.335	2.181	0.022

险增加,HDL-C降低则削弱胆固醇逆向转运功能,促进脂质在血管壁沉积^[9]。同时,血压、血糖及尿酸升高可通过内皮功能障碍、氧化应激反应及炎症反应加速冠脉粥样硬化进展,为冠心病组冠脉病变程度加重提供代谢学基础^[10]。进一步分析 LDL 亚型特征发现,冠心病患者大而轻、中间密度及小而密 LDL 水平均升高,且 LDL 平均颗粒尺寸减小,提示脂质代谢异常不仅表现胆固醇水平升高,更涉及 LDL 颗粒结构重构。其中,小而密 LDL 因清除率低、易进入血管内膜具有更强的致动脉粥样硬化作用^[11]。中间密度 LDL 升高可能反映脂蛋白代谢通路受阻,而大而轻 LDL 在病理状态下亦可能参与胆固醇沉积并协同促进疾病进展。

本研究依据 SYNTAX 评分对患者进行分层分析发现,随着冠脉病变程度加重,各 LDL 亚型水平呈阶梯式升高,而 LDL 平均颗粒尺寸逐渐减小,提示 LDL 亚型分布与冠脉病变严重程度密切相关。高危组中,小而密、中间密度 LDL 的升高尤为显著,可能与内皮功能障碍及斑块不稳定性增强有关。既往研究证实,小而密 LDL 与冠状动脉钙化积分及斑块负荷等影像学指标密切相关^[12],而 LDL 颗粒尺寸减小可

增强其与血管蛋白聚糖的结合,促进胆固醇在动脉壁沉积^[13]。进一步多元回归分析显示,在校正传统心血管危险因素后,各LDL亚型及LDL平均颗粒大小仍为SYNTAX评分的独立影响因素。相关研究^[14]亦有类似发现,提示LDL亚型参数可作为传统危险分层的重要补充。AIP作为脂质代谢平衡及动脉粥样硬化风险的可靠指标,在本研究中与LDL亚型显著相关,AIP>0.34组中LDL亚型水平较高且颗粒尺寸更小。多元回归进一步识别中间密度、小而密LDL为AIP的独立影响因素。小而密LDL的升高常伴随甘油三酯代谢异常及胆固醇酯转移蛋白活性增强,这些因素降低HDL-C水平并导致AIP升高,与马珂琳等^[15]研究结果相符。

综上所述,冠心病患者冠脉病变程度与LDL亚型及颗粒大小有关,AIP与中间密度、小而密LDL有关,LDL亚型检测可为冠心病进展防治提供参考。

参考文献

- [1] Martin SS, Aday AW, Allen NB, et al. 2025 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2025, 151(8):e41-e660.
- [2] Cordoba-Melo BD, Arango-Ibanez JP, Posso-Marín S, et al. LDL-C achievement in patients with coronary artery disease: a study protocol for the EDHIPO-MARCA retrospective registry [J]. *BMJ Open*, 2025, 15(9):e100569.
- [3] 孙洋,李守霞,蔡会欣.血清sd-LDL-C和AIP与冠心病严重程度的相关性[J]. *检验医学*, 2025, 40(8):757-762.
- [4] 杨然,高丽华,孙玉艳.体外反搏联合辅酶Q10治疗不稳定型心绞痛患者的疗效[J]. *西北药学杂志*, 2024, 39(4):112-115.
- [5] 吕素洁,吴寿岭,李金锋,等.血浆致动脉粥样硬化指数对新发缺血性脑卒中的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2024, 29(3):198-204.
- [6] 中华医学会,中华医学学会杂志社,中华医学学会全科医学分会,等.稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3):265-273.
- [7] 莫叶,邢波.冠状动脉CTA-SYNTAX评分与冠状动脉造影SYNTAX评分的相关性[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(8):884-888.
- [8] 王露朝,柴小奇,马妮娜,等.三酰甘油葡萄糖指数及血浆动脉硬化指数对不同性别老年稳定型心绞痛患者的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(10):2320-2323.
- [9] 陈润林,廖江波,皮建彬,等.早发冠心病危险因素分析及列线图模型构建[J]. *现代医学*, 2025, 53(4):522-529.
- [10] 方杰.冠心病危险因素聚集的研究进展[J]. *护理研究*, 2023, 37(23):4241-4246.
- [11] Zhang HW, Jin JL, Cao YX, et al. Association of small dense LDL-cholesterol with disease severity, hypertension status and clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(3):511-518.
- [12] Farooq S, Generoso G, Bensenor IM, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol subfractions as predictors for coronary artery calcium incidence and progression - The Brazilian longitudinal study of Adult Health (ELSA - Brasil) [J]. *Atherosclerosis*, 2025, 403:119171.
- [13] 贾国伟,赵明,郭志浩,等.冠心病病人LDL颗粒大小及ox-LDL水平与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(10):1685-1687.
- [14] 王章,邹真力,孟军军,等.LDL、HDL不同亚型与老年T2DM并冠心病患者AIP指数、syntax积分的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(7):1220-1224.
- [15] 马珂琳,连欢,王亚柱,等.冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇与血浆致动脉硬化指数的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6):490-494.

(上接第528页)

参考文献

- [1] 王琼,盛俊峰,邵兰,等.儿童支气管肺炎继发腹泻的影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2024, 50(10):966-969.
- [2] 孔炜.小儿豉翘清热颗粒联合用药对治疗儿童支气管肺炎临床研究[J]. *中国防痨杂志*, 2024, 46(S2):101-103.
- [3] Wenjing Y, Xiaopeng Z, Feng X, et al. The therapeutic effects of naringenin on bronchial pneumonia in children [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(4):e00825-e00825.
- [4] Wu Z, Fu L, Liu X, et al. The relationship between C-reactive protein-albumin-lymphocyte index and peripheral artery disease [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):24380.
- [5] Sejersen K, Eriksson BM, Larsson OA. Calprotectin as a Biomarker for Infectious Diseases: A Comparative Review with Conventional Inflammatory Markers [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 6476.
- [6] Buchan AJ, Burkhart A, Ross RP, et al. Acute phase reactants in the diagnosis of soft tissue infections of the upper extremity [J]. *Int J Emerg Med*, 2025, 18(1):112.
- [7] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,2014:1452-1455.
- [8] 殷雅婕,何相池,罗慧,等.4种中药注射液联合常规西药治疗儿童支气管肺炎的网状Meta分析[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(18):5032-5044.
- [9] 王锦,徐明.炎症消退及相关治疗药物在心血管疾病中的研究与前景[J/OL]. *药学学报*, 1-21[2025-08-03].<https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-0126>.
- [10] Chen J, Hu Q, Wu Y, et al. Impact of Indacaterol/Glycopyrrolate on Pulmonary Function and St. George's Respiratory Questionnaire Score in Individuals with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Altern Ther Health Med*, 2025, 31(4):138-143.
- [11] Mohamed GMD, Taha IS, Ibrahim AR, et al. Cystatin D serum level in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity [J]. *Egypt Rheumatol Reh*, 2024, 51(1):57.
- [12] Fedai H, Sariisik G, Toprak K, et al. A Machine Learning Model for the Prediction of No- Reflow Phenomenon in Acute Myocardial Infarction Using the CALLY Index [J]. *Diagnostics*, 2024, 14(24):2813.
- [13] 毕荣华,袁薇,任钰,等.儿童肺炎支原体肺炎合并腺病毒感染临床特征调查及危险因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(7):903-906+893.
- [14] 邓文,李中跃.儿童克罗恩病不同疾病活动度评估方法研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(10):785-791.
- [15] Aoyama T, Maezawa Y, Hashimoto I, et al. The CRP-albumin-lymphocyte (CALLY) Index Is an Independent Prognostic Factor for Gastric Cancer Patients who Receive Curative Treatment [J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(4):1629-1636.

抗Hu抗体阳性神经系统副肿瘤综合征的临床异质性及预后分析

时英英¹ 张艳敏² 王一凡³ 张昊涵³ 李荣³ 艾晓阳³ 高鑫雅¹ 王凤羽^{1*}

[摘要] **目的** 探讨及分析抗Hu抗体阳性神经系统副肿瘤综合征(PNS)的临床异质性及预后。**方法** 选取2022年1月至2023年10月河南省人民医院收治的35例PNS患者,根据确诊肿瘤类型将患者分为小细胞肺癌(SCLC)组与其他肿瘤组,比较不同肿瘤类型患者临床资料、血清学与脑脊液(CSF)差异,并分析其影像学表现;对所有患者进行随访,记录总生存期(OS),并采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验比较不同组别的生存差异。**结果** 35例患者中,男19例,女16例;患者年龄45~79岁,平均(59.82±8.15)岁;合并肿瘤26例。26例合并肿瘤的PNS患者中,SCLC 14例,其他类型肿瘤12例。14例SCLC患者中,感觉运动神经病8例,感觉神经元病2例,癫痫1例,脑梗死1例,自身免疫性脑炎2例;12例其他肿瘤患者中,周围性病变9例,感觉神经病1例,共济失调2例;19例患者神经系统症状在肿瘤确诊之前出现,诊断延迟1~13个月。SCLC组的血清抗Hu抗体明显高于其他肿瘤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SCLC组14例患者胸部CT或PET-CT提示肺部有占位性病变,2例合并头颅MRI异常;其他肿瘤组9例影像学明确提示肿瘤,另有3例仅有非特异性或阴性发现。35例患者中,12例接受免疫治疗联合肿瘤特异性治疗,4例接受肿瘤特异性治疗,19例接受单纯免疫治疗或对症支持治疗。治疗后21例患者神经系统症状获得不同程度缓解,14例患者症状无明显改善或持续进展。35例患者生存时间4个月~16个月,中位OS为10个月;Kaplan-Meier生存分析显示,未合并肿瘤的PNS患者的中位OS长于合并肿瘤的PNS患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 抗Hu抗体阳性PNS临床表现异质性显著,多数合并肿瘤且以SCLC为主,SCLC患者抗体水平更高,总体预后不佳,早期识别抗体并积极筛查肿瘤对改善预后至关重要。

[关键词] 抗Hu抗体;神经系统副肿瘤综合征;小细胞肺癌;临床异质性;预后

Clinical heterogeneity and prognostic analysis of anti-Hu antibody-positive neurological paraneoplastic syndromes

SHI Yingying¹, ZHANG Yanmin², WANG Yifan³, ZHANG Haohan³, LI Rong³, AI Xiaoyang³, GAO Xinya¹, WANG Fengyu^{1*}

(1. Neurology Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450053; 2. Department of Laboratory Medicine, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 3. Department of Neurology, Renmin Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore and analyze the clinical heterogeneity and prognosis of anti-Hu antibody-positive paraneoplastic syndrome (PNS). **Methods** A total of 35 PNS patients admitted to Henan Provincial People's Hospital from January 2022 to October 2023 were selected. Patients were divided into two groups: small cell lung cancer (SCLC) group and other tumors group based on the confirmed tumor type. The differences in clinical data, serological indicators, and cerebrospinal fluid (CSF) parameters between patients with different tumor types were compared, and their imaging findings were analyzed. All patients were followed up to record the overall survival (OS). The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the Log-rank test was used to compare survival differences between the different groups. **Results** Among the 35 patients, 19 were male and 16 were female with ages ranging from 45 to 79 years and an average of 59.82±8.15

基金项目:河南省科技发展计划(212102310833)

作者单位:1.河南省人民医院神经内科实验室,河南,郑州 450053

2.河南省中医院检验科,河南,郑州 450000

3.郑州大学人民医院神经内科,河南,郑州 450000

*通信作者:王凤羽, E-mail:wangfengyu1979@163.com

years. Tumors were present in 26 patients. Of the 26 PNS patients with tumors, 14 had small cell lung cancer (SCLC) and 12 had other types of tumors. In the SCLC group, 8 patients had sensory-motor neuropathy, 2 had sensory neuronopathy, 1 had epilepsy, 1 had cerebral infarction, and 2 had autoimmune encephalitis. Among the 12 patients with other tumors, 9 had peripheral lesions, 1 had sensory neuronopathy, and 2 had ataxia. Neurological symptoms appeared before tumor diagnosis in 19 patients, with a delay of 1 to 13 months. The serum anti-Hu antibody level in the SCLC group was significantly higher than in the other tumors group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Chest CT or PET-CT revealed lung lesions in all 14 SCLC patients, with 2 cases showing abnormal cranial MRI findings. In the other tumors group, 9 cases showed clear tumor indications on imaging, while the remaining 3 had non-specific or negative results. Out of the 35 patients, 12 received immunotherapy combined with tumor-specific therapy, 4 received only tumor-specific therapy, and 19 received either immunotherapy or symptomatic supportive care. Following treatment, 21 patients experienced varying degrees of relief from neurological symptoms, while 14 showed no significant improvement or experienced worsening symptoms. The survival time ranged from 4 to 16 months, with a median OS of 10 months. Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that PNS patients without tumors had a longer median OS compared to those with tumors, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Anti-Hu antibody-positive PNS has significant clinical heterogeneity. Most patients also have tumors, primarily SCLC, with SCLC patients showing higher antibody levels. The overall prognosis is poor. Early detection of antibodies and proactive tumor screening are essential for enhancing the prognosis.

[KEY WORDS] Anti-Hu antibody; Paraneoplastic syndrome of the nervous system; Small cell lung cancer; Clinical heterogeneity; Prognosis

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndromes, PNS)是罕见的自身免疫性神经系统疾病,主要由恶性肿瘤远隔效应介导,可引起神经系统功能紊乱症候^[1]。PNS临床表现极具异质性,可累及中枢及周围神经等部位,多数患者PNS症状先于肿瘤出现,易延误诊治导致不可逆神经功能损伤甚至死亡^[2-3]。2021年国际专家组提出^[4],基于临床表现及抗体特征的分层PNS诊断框架,提升了诊断标准化与敏感性。其中,抗神经元核抗体1型亦称抗Hu抗体,与PNS的诊断高度相关,且强烈提示潜在恶性肿瘤,尤以小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)最为常见^[5]。但其在不同肿瘤类型中的表达水平及与所对应的临床表型可能存在差异,构成了PNS临床表现多样性的重要基础^[6]。本研究旨在分析河南省人民医院收治的35例抗Hu抗体阳性PNS患者的临床资料,比较不同肿瘤亚组间的临床特征、实验室检查结果及预后,以期为该类患者的早期诊断、风险分层及个体化治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年10月本院收治的35例PNS患者。纳入标准:①所有患者均符合2021年PNS诊断标准^[7],且脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和(或)血清抗Hu抗体检测结果为阳性;②临床表现包括经典(高危)综合征或非经典综合的PNS综合征;③年龄 ≥ 18 岁;④临床及随访资料完整。排除标准:①抗Hu抗体检测结果为阴性或未检测;②神经系统症状可明确由肿瘤脑转移、癌性脑膜炎、放疗或化疗神经毒性等直接因素解释;③合并脑血管病、中枢神经系统感染、代谢性/营养障碍性神经病、神经退行性疾病等其他明确病因的神经系统疾病;④临床资料严重缺失,无法分析者。本研究经医院伦理

委员会批准,患者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过医院电子病历系统,详细收集患者的人口统计学资料、起病形式、临床症状与分型、影像学检查、血清肿瘤标志物及CSF检查结果等。

1.2.2 样本采集及抗Hu抗体检测

采集患者空腹外周静脉血3 mL,并通过常规腰椎穿刺术获取CSF标本3 mL。标本以3 000 rpm离心10 min(离心半径为8 cm),分离上清液以去除细胞及杂质。根据酶化学发光法原理,采用全自动化学发光免疫分析仪(Shray 1600)对抗Hu抗体进行定量检测,试剂盒由四川携光生物技术有限公司提供,阳性判定依据试剂盒说明书设定,抗Hu抗体阳性阈值为 >20 RU/mL。本研究中阳性判定均以血清检测结果为主要依据,CSF检测结果用于辅助诊断。

1.2.3 随访及预后

通过门诊复查或电话方式进行随访,随访截止日期为2025年3月31日,记录患者的总生存期(OS)。OS定义为从PNS症状出现之日起至因任何原因导致死亡的时间或末次随访时间。

1.3 统计学方法

采用SPSS 28.0软件分析,计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,用Log-rank检验比较不同组别的生存差异。 $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 35例抗Hu抗体阳性PNS患者的临床资料

35例抗Hu抗体阳性PNS患者中,男19例,女16例;

患者年龄45~79岁,平均(59.82±8.15)岁;合并肿瘤26例。其他基线资料与临床特征见表1。

表1 35例抗Hu抗体阳性PNS患者的基线资料与临床特征 [(x̄±s), n(%)]

项目	n=35
年龄(岁)	59.82±8.15
性别	男性 19(54.29) 女性 16(45.71)
起病形式	急性 18(51.43) 亚急性 11(31.43) 慢性和隐匿性 6(17.14)
临床表型	高风险表型 10(28.57) 中风险表型 25(71.43)
肿瘤发生情况	合并 26(74.29) 未合并 9(25.71)
CSF检查	压力增高 2(5.71) 蛋白升高 8(22.86) IgG指数升高 8(22.86) 24h鞘内合成率升高 10(28.57) 寡克隆区带阳性 7(20.00)
抗Hu抗体阳性情况	血清阳性 30(85.72) CSF阳性 2(5.71) 血清及CSF均阳性 2(5.71) 双重抗体阳性合并抗Amp抗体 1(2.86)

2.2 合并肿瘤的PNS患者肿瘤类型分布及临床表现

26例合并肿瘤的PNS患者中,SCLC14例,其他类型肿瘤12例,根据确诊肿瘤类型将患者分为SCLC组(n=14)与其他肿瘤组(n=12)。具体肿瘤类型分布见表2。SCLC患者中,感觉运动神经病8例,首发症状为进行性四肢麻木无力;感觉神经元病2例,首发症状为进行性四肢麻木无力、疼痛;癫痫1例;脑梗死1例;自身免疫性脑炎2例,首发症状为发作性意识丧失,抽搐,记忆力下降伴幻觉。其他肿瘤患者中,周围性病变9例,首发症状为双下肢无力,肢体麻木;感觉神经元病1例,首发症状为言语不清;共济失调2例,首发症状为头晕伴行走不稳。此外,19例患者神经系统症状在肿瘤确诊之前出现,延迟诊断1~13个月。

2.3 不同肿瘤类型PNS患者临床资料、血清学与CSF检查结果比较

两组患者年龄、性别、CSF检查结果、肿瘤标志物比较差

表2 26例合并肿瘤的PNS患者肿瘤类型分布

肿瘤类型	n	百分比
SCLC	14	53.85
其他类型肿瘤 直肠癌	3	11.54
乳腺癌	3	11.54
肺腺癌	4	15.38
甲状腺癌	1	3.85
胃癌	1	3.85

异无统计学意义(P>0.05);SCLC组的抗Hu抗体明显高于其他肿瘤组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 不同肿瘤类型PNS患者临床资料、血清学与CSF结果比较 [(x̄±s), n(%)]

项目	SCLC组 (n=14)	其他肿瘤组 (n=12)	t/χ²值	P值
年龄(岁)	60.05±9.28	58.31±7.46	0.521	0.607
性别	男性 6(42.86) 女性 8(57.14)	男性 7(58.33) 女性 5(41.67)	0.619	0.431
抗Hu抗体(RU/mL)	365.97±28.15	45.11±7.39	38.268	<0.001
CSF压力(mmH ₂ O)	133.86±21.37	157.52±38.76	1.966	0.061
蛋白升高	4(28.57)	2(16.67)	0.063	0.802
IgG指数升高	5(35.71)	1(8.33)	1.404	0.236
24h鞘内合成率升高	5(35.71)	2(16.67)	0.420	0.517
寡克隆区带阳性	4(28.57)	1(8.33)	1.704	0.192
肿瘤标志物升高	4(28.57)	3(25.00)	0.057	0.811
正常	10(71.43)	9(75.00)		

2.4 不同肿瘤类型PNS患者的影像学表现

SCLC组14例患者胸部CT或PET-CT提示肺部有占位性病变,2例合并头颅MRI异常;其他肿瘤组9例患者影像学明确提示肿瘤,另有3例患者仅有非特异性或阴性发现。具体影像学表现总结见表4。

2.5 35例抗Hu抗体阳性PNS患者治疗及预后分析

35例抗Hu抗体阳性PNS患者均接受了基于临床表型的个体化治疗,其中12例接受免疫治疗联合肿瘤特异性治疗(手术、化疗或放疗),4例接受肿瘤特异性治疗,其余19例接受单纯免疫治疗(其中10例使用糖皮质激素,5例使用静脉注射丙种球蛋白)或对症支持治疗。治疗后21例患者神经系统症状获得不同程度缓解,14例患者症状无明显改善或持续进展。35例患者生存时间4~16个月,中位

表4 不同肿瘤类型PNS患者的影像学表现

组别	影像学结果分类	n	具体影像学表现
SCLC组 (n=14)	胸部CT/PET-CT阳性	14	均表现为肺部占位性病变,并常伴有肺门及/或纵隔淋巴结肿大或转移
	合并头颅MRI异常	2	1例头MR提示脱髓鞘样病变,超声支气管镜引导针吸活检;1例右侧颞叶、海马区异常信号,考虑占位性病变,脑梗塞不排除
其他肿瘤组 (n=12)	提示肿瘤的阳性发现	9	
	胸部及肺部异常	2	肺癌/肺门淋巴结转移2例,PET-CT提示肺部原发恶性病变伴淋巴结转移;颅内转移瘤1例,
	颅内异常	1	头MRI显示左侧小脑半球、小脑蚓部等多发异常信号,考虑脑转移瘤;
	甲状腺结节	2	超声提示甲状腺低回声结节(C-TIRADS 3类1例,4a类1例)
	直肠占位	1	影像学提示直肠占位性病变
	全身多发转移	1	PET-CT提示恶性病变(淋巴瘤?肺癌?食管癌?伴多发转移)
	非特异性或阴性发现	3	未发现

OS为10个月。Kaplan-Meier生存分析显示,未合并肿瘤的PNS患者的中位OS长于合并肿瘤的PNS患者,差异有统计学意义(log-rank $\chi^2=13.056, P<0.001$)。见图1。

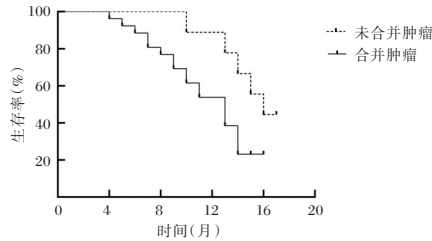


图1 生存曲线图

3 讨论

PNS总体发生率较低,约占恶性肿瘤患者的7%,与肺癌、卵巢癌等特定肿瘤密切相关^[8-9]。其中SCLC因神经内分泌特性,是PNS最常见的关联肿瘤^[10]。抗Hu抗体检测为PNS诊断与分型提供重要依据,但其阳性PNS的神经受累表型及关联肿瘤谱系存在差异^[11]。因此,深入探究其临床异质性及预后具有重要意义。

2021年PNS诊断标准^[12]将临床表型分为高、中风险,高风险为经典综合征,中风险含脑病、周围神经病等。本研究高风险10例、中风险25例,提示抗Hu抗体阳性PNS以非经典中风险表型为主,其起病及症状组合不典型,易致误诊或延迟诊断。进一步分析发现,SCLC组与其他肿瘤组以周围神经病变为常见表型,与潘佳丽等^[13]报道一致,证实其为抗Hu抗体综合征核心特征。且SCLC组更易出现中枢受累表现,说明其可诱发更为广泛的神经免疫损伤。抗Hu抗体对PNS诊断特异性高达86%,与SCLC高度相关^[14]。本研究中,SCLC组血清抗Hu抗体高于其他肿瘤组,其可能与SCLC的神经内分泌起源相关^[15]。本组19例患者神经系统症状早于肿瘤确诊,提示对抗Hu抗体阳性且高滴度者,即使初次肿瘤筛查阴性,也需长期随访。影像学方面,SCLC组经胸部CT或PET-CT均提示肺部占位,凸显胸部影像的核心价值;而其他肿瘤组有3例仅见非特异性或阴性发现,提示对于临床高度疑诊PNS者,可采取PET-CT作为隐匿肿瘤的补充手段。治疗与预后方面,本组仅21例患者症状获得缓解,反映了此类疾病总体治疗难度大、预后不佳,可能与抗Hu抗体介导的神经损伤多涉及不可逆的神经元凋亡有关。预后分析显示,所有患者中位OS为10个月,未合并肿瘤者中位OS显著长于合并肿瘤者,提示肿瘤合并状态可能是预后不良的危险因素。

综上所述,抗Hu抗体阳性PNS临床表现异质性显著,多数合并肿瘤且以SCLC为主,SCLC患者抗体水平更高,总体预后不佳。早期识别抗体并积极筛查肿瘤对改善预后至关重要。

参考文献

- [1] Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14 (1): 1756-286420985323.
- [2] Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, et al. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(1): 81-94.
- [3] 邱峰, 苗妍, 边洋, 等. 神经疑难疾病多学科联合会诊在专业型硕士研究生临床教学中的应用[J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(05): 311-313+317.
- [4] Binks S, Uy C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management [J]. *Pract Neurol*, 2022, 22(1): 19-31.
- [5] Li ZC, Cai HB, Fan ZZ, et al. Paraneoplastic neurological syndrome with positive anti-Hu and anti-Yo antibodies: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(13): 4190-4195.
- [6] Villagrán-García M, Farina A, Muñoz-Castrillo S, et al. Revisiting anti-Hu paraneoplastic autoimmunity: phenotypic characterization and cancer diagnosis [J]. *Brain Commun*, 2023, 5(5): fcad247.
- [7] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
- [8] Gastaldi M, Scaranzin S, Pietro B, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes: Transitioning Between the Old and the New [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(10): 1237-1249.
- [9] Sardiña González C, Martínez Vivero C, López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 174(1): 103676.
- [10] 王艳平, 薛飞, 马露芳, 等. 血清CYFRA21-1和TSGF及SCCA联合检测对肺癌诊断价值的研究[J]. *感染、炎症、修复*, 2025, 26(4): 281-285.
- [11] Vogrig A, Pegat A, Villagrán-García M, et al. Different Genetic Signatures of Small-Cell Lung Cancer Characterize Anti-GABAB R and Anti-Hu Paraneoplastic Neurological Syndromes [J]. *Ann Neurol*, 2023, 94(6): 1102-1115.
- [12] Melanis K, Stefanou MI, Kitsos DK, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes as Initial Presentation of Tumors: An Eight-Year Single-Center Experience [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(3): 824.
- [13] 潘佳丽, 刘举, 陈敏, 等. 14例抗Hu抗体阳性神经系统副肿瘤综合征临床特征分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(6): 476-481.
- [14] Oliveira V, Videira G, Samões R, et al. Paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies: A single center retrospective study [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 418(1): 117103.
- [15] Vogrig A, Dentoni M, Florean I, et al. Prediction, prevention, and precision treatment of immune checkpoint inhibitor neurological toxicity using autoantibodies, cytokines, and microbiota [J]. *Front Immunol*, 2025, 16(1): 1548897.

血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象在评估HICH早期血肿扩大中的价值

何强^{1*} 刘丽¹ 金艳辉² 付鹏³

[摘要] **目的** 分析血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血小板反应蛋白2(TSP2)联合平扫电子计算机断层扫描(CT)征象在评估高血压脑出血(HICH)早期血肿扩大(EHE)中的价值。**方法** 回顾性收集220例HICH患者的临床资料,收集时间为2021年1月至2023年12月,均来源于五常中医医院,根据患者复查头颅CT结果分为EHE组(血肿相对体积增加33%或绝对体积增加6 mL,73例)和无EHE组(147例)。比较两组临床资料、血清MMP-9、TSP2水平及平扫CT特征,予以Logistic回归分析HICH患者EHE的危险因素,并分析血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象检查对HICH患者EHE的预测价值。**结果** EHE组入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分低于无EHE组,入院时收缩压、血清MMP-9、TSP2水平及有抗凝史、有抗血小板聚集药物史、混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征占比高于无EHE组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清MMP-9、TSP2水平高、有混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征均是HICH患者EHE的危险因素($P < 0.05$)。血清MMP-9、TSP2联合混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征检查预测HICH患者EHE的AUC值为0.949,高于各指标单独检测($P < 0.05$)。**结论** HICH患者EHE与血清MMP-9、TSP2水平升高,平扫CT征象以混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征为主,且血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象检查对HICH患者EHE的预测价值更高。

[关键词] 高血压脑出血;早期血肿扩大;基质金属蛋白酶-9;血小板反应蛋白2;电子计算机断层扫描

The value of serum MMP-9 and TSP2 combined with plain CT findings in assessing early hematoma expansion in HICH

HE Qiang^{1*}, LIU Li¹, JIN Yanhui², FU Peng³

(1. Department of CT, 2. Department of Neurology, Wuzhang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150200; 3. Department of Imaging, Harbin No.4 Hospital, Harbin, Heilongjiang, China, 150026)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the value of serum matrix metalloproteinase - 9 (MMP - 9), Thrombospondin-2 (TSP2) combined with plain electronic computed tomography (CT) signs in the assessment of early hematoma enlargement (EHE) in hypertensive cerebral hemorrhage (HICH). **Methods** The clinical data of 220 patients with HICH were retrospectively collected from January 2021 to December 2023 at Wuzhang Hospital of Traditional Chinese Medicine. The patients were then divided into the EHE group (73 cases) and the no EHE group (147 cases) based on the results of cranial CT scans, with the EHE group defined as having a 33% increase in relative volume or a 6 ml increase in absolute volume of hematoma. Clinical data, serum levels of MMP-9, TSP2, and plain CT features were compared between the two groups, and the risk factors for EHE in patients with HICH were analyzed by Logistic regression analysis, and the predictive value of the serum MMP-9 and TSP2 combined with plain CT sign examination for EHE in patients with HICH were analyzed. **Results** The Glasgow Coma Scale (GCS) score at admission was lower in the EHE group. Additionally, the systolic blood pressure, serum levels of MMP-9, TSP2, and percentage of a history of anticoagulation, a history of antiplatelet aggregation medication, confounding sign, insular sign, vortex sign, black hole sign, and satellite sign were higher in the EHE group than in the no EHE group. All of these differences were statistically significant ($P < 0.05$). High levels of serum MMP-9 and TSP2, halong with mixed sign, island sign, whirlpool

基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研项目(20210909040376)

作者单位:1.五常中医医院CT科,黑龙江,哈尔滨 150200

2.五常中医医院神经内科,黑龙江,哈尔滨 150200

3.哈尔滨市第四医院影像科,黑龙江,哈尔滨 150026

*通信作者:何强, E-mail:0000heqiang@163.com

sign, black hole sign, and satellite sign, were identified as risk factors for EHE in patients with HICH ($P < 0.05$). The AUC value of serum MMP-9 and TSP2 in combination with the signs mentioned predicted EHE in patients with HICH with an AUC value of 0.949, which was higher than the AUC value for each indicator tested alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum MMP-9 and TSP2 were increased in patients with HICH EHE. The plain CT signs observed were mainly mixed sign, island sign, vortex sign, black hole sign, and satellite sign. Combining serum MMP-9 and TSP2 with plain CT signs tests showed a higher predictive value for EHE in patients with HICH.

[KEY WORDS] Hypertensive intracerebral hemorrhage; Early hematoma expansion; Matrix metalloproteinase-9; Thrombospondin-2; Computed tomography

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)主要因血压急剧升高导致血管破裂所引起^[1]。据调查^[2]发现,在全部HICH患者中,早期血肿扩大(early hematoma expansion, EHE)占20%~40%,且患者血肿体积上升10%,其3个月不良预后增加16%~18%,而患者血肿体积下降2~4 mL,其不良预后降低20%~30%。因此,寻找HICH患者早期EHE的预测因素对改善患者预后意义重大。近年来,有研究^[3]发现,平扫电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)征象检查对早期EHE有预测意义,但报道尚不统一。研究^[4]发现,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平升高能够破坏机体血脑屏障。血小板反应蛋白2(thrombospondin-2, TSP2)作为一种糖蛋白,其水平变化与脑血管疾病的发生发展密切相关^[5]。本研究纳入HICH患者进行研究,旨在探索血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象对HICH EHE的评估价值,结果整理如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集220例HICH患者的临床资料,收集时间为2021年1月至2023年12月,均来源于五常中医医院。本研究已通过五常中医医院伦理委员会审核,并批准实施。

纳入标准:①符合《高血压性脑出血的诊断和治疗:专家观点与规范推荐》^[6]中关于HICH的诊断标准;②首次头颅CT时间距发病时间 < 6 h,且24 h内跟踪复查头颅CT者;③临床、实验室检测及影像资料均完整者等。排除标准:①继发性脑出血者;②既往有颅脑手术史、介入治疗史及伴有陈旧性脑梗死者;③发病时间 > 24 h者;④复查头颅CT前已进行外科手术者;⑤伴有感染性疾病、特发性血小板减少、自身免疫性疾病及凝血功能异常者。根据患者复查头颅CT结果分为EHE组(血肿相对体积增加33%或绝对体积增加6 mL^[7], 73例)和无EHE组(147例)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者体质量指数、年龄、首次头颅CT时间、性别、糖尿病史、饮酒史、吸烟史、入院时格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分^[8]、入院时舒张压、入院时收缩压、抗凝史及抗血小板聚集药物史等临床资料。

1.2.2 头颅CT检查

患者入院后接受头颅CT检查,仪器为Philips Brilliance

64排螺旋CT仪(荷兰公司飞利浦),参数设置:管电流、管电压、层厚、矩阵、螺距分别为200 mA、120 kV、1.0 mm、512×512、1.0。取仰卧位,扫描范围自第2颈椎至头顶,获取首次头颅CT血肿量、血肿形态、血肿位置、是否破入脑室及有无混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征等平扫CT征象影像资料。见图1。



注:A患者右侧额叶脑出血,见混杂征与岛征;B患者右侧丘脑出血,见漩涡征;C患者右侧壳核出血,见黑洞征;D患者左侧枕叶脑出血,见混杂征,24 h内复查血肿均扩大。

图1 HICH患者平扫CT征象

1.2.3 血清MMP-9、TSP2水平检测

患者入院后采集空腹静脉血3 mL,以离心半径8 cm、离心温度4℃、3 000 r/min离心15 min后取血清予以酶联免疫吸附试验测定MMP-9、TSP2水平(上海喧科生物科技有限公司)。

1.3 统计学处理

使用SPSS 26.00软件对本研究数据进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;使用多因素Logistic分析HICH患者EHE的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象检查对HICH患者EHE的预测价值,并采用DeLong检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC)差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及血清MMP-9、TSP2水平比较

EHE组入院时GCS评分低于无EHE组,入院时收缩压、血清MMP-9、TSP2水平及有抗凝史、有抗血小板聚集药物史占比高于无EHE组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组平扫CT特征比较

EHE组混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征及卫星征占比高于无EHE组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组临床资料及血清MMP-9、TSP2水平比较

指标	[($\bar{x} \pm s$), n(%)]		t/χ^2 值	P值
	EHE组 (n=73)	无EHE组 (n=147)		
体质量指数(kg/m ²)	21.34±1.57	21.41±1.61	0.306	0.760
年龄(岁)	56.84±8.46	56.79±8.53	0.041	0.967
首次头颅CT时间(h)	2.75±0.54	2.72±0.49	0.413	0.680
性别			0.114	0.736
男	40(54.79)	77(52.38)		
女	33(45.21)	70(47.62)		
合并糖尿病			0.057	0.811
是	23(31.51)	44(29.93)		
否	50(68.49)	103(70.07)		
饮酒史			0.018	0.893
有	26(35.62)	51(34.69)		
无	47(64.38)	96(65.31)		
吸烟史			0.541	0.462
有	28(38.36)	49(33.33)		
无	45(61.64)	98(66.67)		
入院时GCS评分(分)	8.12±0.74	12.09±0.87	33.433	<0.001
入院时舒张压(mmHg)	98.76±10.41	97.82±10.39	0.631	0.528
入院时收缩压(mmHg)	178.65±19.34	161.44±15.67	7.083	<0.001
抗凝史			11.926	0.001
有	20(27.40)	14(9.52)		
无	53(72.60)	133(90.48)		
抗血小板聚集药物史			19.868	<0.001
有	23(31.51)	12(8.16)		
无	50(68.49)	135(91.84)		
MMP-9(μg/mL)	236.18±72.21	168.79±55.62	7.641	<0.001
TSP2(μg/mL)	214.25±65.81	146.54±39.63	9.492	<0.001

2.3 HICH患者EHE的Logistic回归分析

以HICH患者EHE发生情况(无EHE=0, EHE=1)为因

表3 HICH患者EHE的Logistic回归分析

因素	赋值方式	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
入院时GCS评分	连续变量,原值输入	0.785	0.422	3.460	2.192	0.959~5.013	0.063
入院时收缩压	连续变量,原值输入	0.813	0.534	2.318	2.255	0.792~6.421	0.128
有抗凝史	无=0,有=1	1.124	0.612	3.373	3.077	0.927~10.212	0.066
有抗血小板聚集药物史	无=0,有=1	0.578	0.411	1.978	1.782	0.796~3.989	0.160
MMP-9	连续变量,原值输入	1.075	0.341	9.938	2.930	1.502~5.717	0.002
TSP2	连续变量,原值输入	1.123	0.426	6.949	3.074	1.334~7.085	0.008
混杂征	无=0,有=1	0.876	0.178	24.220	2.401	1.694~3.404	<0.001
岛征	无=0,有=1	0.993	0.215	21.332	2.699	1.771~4.114	<0.001
漩涡征	无=0,有=1	0.078	0.023	11.501	1.081	1.033~1.131	0.001
黑洞征	无=0,有=1	0.081	0.029	7.801	1.084	1.024~1.148	0.005
卫星征	无=0,有=1	0.071	0.025	8.066	1.074	1.022~1.127	0.005

表4 血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象检查对HICH患者EHE的预测价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
MMP-9	>227.80 μg/mL	0.811 ^a	0.753~0.861	60.27	91.16	0.514	<0.001
TSP2	>187.88 μg/mL	0.826 ^a	0.769~0.873	71.23	85.71	0.570	<0.001
混杂征		0.836 ^a	0.780~0.882	78.08	89.12	0.672	<0.001
岛征		0.850 ^a	0.796~0.894	82.19	87.76	0.700	<0.001
漩涡征		0.850 ^a	0.795~0.894	79.45	90.48	0.700	<0.001
黑洞征		0.829 ^a	0.773~0.876	76.71	89.12	0.658	<0.001
卫星征		0.856 ^a	0.803~0.900	80.82	90.48	0.713	<0.001
联合检查		0.949	0.911~0.974	82.19	95.92	0.781	<0.001

注:与联合检查比较,^aP<0.05。

表2 两组平扫CT特征比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

指标	EHE组 (n=73)	无EHE组 (n=147)	t/χ^2 值	P值
首次头颅CT血肿量(mL)	24.56±3.98	23.91±4.42	1.061	0.290
血肿形态				
规则	33(45.21)	80(54.42)	1.658	0.198
不规则	40(54.79)	67(45.58)		
血肿位置				
基底节区	33(45.21)	64(43.54)	0.256	0.968
小脑	9(12.33)	16(10.88)		
脑叶	11(15.07)	25(17.01)		
丘脑	20(27.40)	42(28.57)		
破入脑室				
是	26(35.62)	51(34.69)	0.018	0.893
否	47(64.38)	96(65.31)		
CT征象				
混杂征	39(53.42)	16(10.88)	47.078	<0.001
岛征	33(45.21)	12(8.16)	41.134	<0.001
漩涡征	31(42.47)	10(6.80)	40.913	<0.001
黑洞征	26(35.62)	8(5.44)	33.989	<0.001
卫星征	30(41.10)	15(10.20)	28.609	<0.001

变量,将P<0.05的单因素作为自变量进行逐步向后Logistic回归分析,结果显示,血清MMP-9、TSP2水平高及有混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征均是HICH患者EHE的危险因素(P<0.05)。见表3。

2.4 血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象检查对HICH患者EHE的预测价值

ROC分析结果显示,血清MMP-9、TSP2联合混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征预测HICH患者EHE的AUC值为0.949,高于各指标单独检测(P<0.05)。见表4、图2。

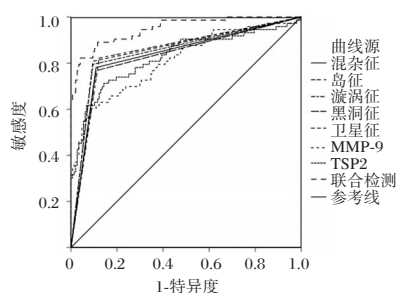


图2 ROC曲线图

3 讨论

据调查^[9]显示,在原发性脑出血中HICH占20%及以上。此外,有研究^[10]发现,在HICH患者发病早期多伴有EHE,而EHE是影响患者神经功能及预后的重要因素。本研究结果显示,EHE组入院时GCS评分低于无EHE组,入院时收缩压及有抗凝史、有抗血小板聚集药物史占比高于无EHE组。入院时GCS评分低的HICH患者其意识状态较差,疾病严重程度更高,可能进一步造成弥漫性脑损伤,进而易增加发生EHE的风险^[11]。入院时收缩压偏高的HICH患者其血压水平更高,可增加患者出血部位局部压力,进而引起持续出血,增加EHE的发生概率^[12]。有抗凝史和抗血小板聚集药物史的HICH患者其多存在凝血功能障碍,可能造成持续出血及再出血,进而增加患者发生EHE的风险^[13]。本研究结果还显示,混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征均是HICH患者EHE的危险因素。平扫CT征象中混杂征、漩涡征常提示机体局部存在活动性出血或不凝血;岛征的形成主要由于血肿牵拉周围小血管,导致血管破裂出血,最终在血肿周围形成卫星状散在出血;黑洞征常表明异质血肿内存在不同时期的出血;而卫星征常提示幕上出血及不规则血肿,因此存在混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征象的HICH患者发生EHE的风险更高^[14]。

此外本研究结果还显示,血清MMP-9、TSP2水平偏高的HICH患者发生EHE的风险更高。MMP-9可降解基底膜的主要成分,损害血脑屏障,导致血管通透性增加,加重血肿周围水肿和出血扩散,进而易增加HICH患者发生EHE的风险^[15]。TSP2通过拮抗血管内皮生长因子信号通路,抑制损伤后血管修复,导致脆弱的血管结构易发生再出血,且TSP2可诱导内皮细胞凋亡,加重微血管损伤,尤其在高血压导致的血管壁纤维蛋白样坏死基础上,进而易增加HICH患者发生EHE的风险^[16]。此外,本研究ROC分析结果显示,血清MMP-9、TSP2联合混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征检查预测HICH患者EHE的AUC值高于各指标单独检测。血清MMP-9、TSP2、平扫CT征象单独检查的敏感度和准确度较差,而上述指标联合检查能弥补单一检查的不足,提高检查敏感度和准确度,进而能够提高预测HICH患者EHE的价值。

综上,HICH患者EHE血清MMP-9、TSP2水平升高,平扫CT征象以混杂征、岛征、漩涡征、黑洞征、卫星征为主,且血清MMP-9、TSP2联合平扫CT征象检查对HICH患者EHE的预测价值更高。

参考文献

- [1] 徐敏,项静燕,张力壬,等.高血压脑出血患者血肿扩大及治疗研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(11):1434-1440.
- [2] Xu M, Cheng Y, Zhang S, et al. Higher cerebral small vessel disease burden is associated with smaller hematoma volume in mixed - location intracerebral hemorrhage [J]. Microcirculation, 2021, 28(6): 12705-12705.
- [3] 郑大海,卢乐年,池雅杰,等.基于CT特异征象的高血压脑出血早期血肿扩大的预测量表[J].分子影像学杂志,2022,45(1):29-34.
- [4] 王强,王萃,赵燕,等.高血压脑出血后早期脑水肿血清MMP-9、BDNF及IL-18水平变化[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):856-859,863.
- [5] 吴颐,叶明,高觉民,等.经钻孔引流术治疗慢性硬膜下血肿患者血清TSP1、TSP2、bFGF、VEGF、S-100 β 水平变化及其临床意义[J].分子影像学杂志,2024,47(4):341-347.
- [6] 中国研究型医院学会神经再生与修复专委会脑血管病学组.高血压性脑出血的诊断和治疗:专家观点与规范推荐[J].中国血液流变学杂志,2019,29(2):127-129.
- [7] 袁珊.CT征象对脑出血早期血肿扩大的预测价值及预后分析[D].唐山:华北理工大学,2023.
- [8] 胡东洋,韩晓琛,姚生,等.五种昏迷评估量表对重症卒中患者预后预测效能的对比研究[J].中国脑血管病杂志,2025,22(1):15-22,37.
- [9] 雷彪,于蓬勃,屈香,等.脑出血早期血肿扩大的相关因素研究新进展[J].中国临床神经外科杂志,2023,28(6):411-413.
- [10] Tsai HH, Lee BC, Chen YF, et al. Cerebral venous reflux and dilated basal ganglia perivascular space in hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke, 2022, 24(3): 363-371.
- [11] 张金本.高血压丘脑出血预后影响因素及血肿精准测量分析[D].海南:海南医学院,2022.
- [12] 杨耀博,肖亮,王生海.高血压性脑出血血肿扩大相关因素分析[J].临床放射学杂志,2020,39(8):1467-1472.
- [13] 宋承东,周聪,李昌勇,等.脑出血患者血肿扩大的CT征象、参数表现及其相关的影响因素模型构建[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(3):28-31.
- [14] 逯慧珍,李天云,杨一帆,等.平扫CT征象对高血压脑出血早期血肿扩大的预测价值[J].中国临床医学影像杂志,2022,33(12):894-898.
- [15] 袁明忠,陈自强,刘星,等.高血压脑出血患者微创颅内血肿清除术后对血管活性物质和TCD参数及血清sCD40L、MMP-9、HMGB-1水平的影响[J].热带医学杂志,2024,24(4):556-559+573.
- [16] 林振飞,陈世洁.立体定向穿刺引流术治疗基底节区脑出血的价值探究[J].中华神经创伤外科电子杂志,2022,8(1):34-38.

葛根养心汤对气虚血瘀型颈心综合征患者的疗效及 *TLR4/NF-κB/NLRP3* 的影响

赵文霞^{1,2} 姜益常^{3*}

[摘要] **目的** 探讨葛根养心汤在气虚血瘀型颈心综合征(CCS)中的治疗效果及对 *TLR4/NF-κB/NLRP3* 通路的影响。**方法** 选取2022年12月至2025年6月于黑龙江中医药大学附属第二医院哈南分院确诊 CCS(气虚血瘀型)90例,随机数字表法分为对照组($n=45$,常规治疗+针刺+葛根养心汤安慰剂)及观察组($n=45$,常规治疗+针刺+葛根养心汤),比较两组治疗有效率;比较两组治疗前后的 Toll 样受体 4(*TLR4*)/核转录因子- κ B(*NF-κB*)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(*NLRP3*)、白细胞介素-1 β (*IL-1β*)和肿瘤坏死因子- α (*TNF-α*)表达;比较两组的不良反应发生率。**结果** 观察组的治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的 *TLR4/NF-κB/NLRP3*、*IL-1β*、*TNF-α* 和复发率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率无差异性,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 葛根养心汤可提高气虚血瘀型 CCS 患者的短期及长期疗效,可能与抑制 *TLR4/NF-κB/NLRP3*、*IL-1β*、*TNF-α* 表达有关,且具有较好的安全性,值得临床推广应用。

[关键词] 葛根养心汤;气虚血瘀型;颈心综合征;疗效;Toll 样受体 4(*TLR4*)/核转录因子- κ B(*NF-κB*)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(*NLRP3*)

The efficacy of Gegen Yangxin Decoction on patients with Qi deficiency and blood stasis type cervical cardiac syndrome and its Influence on the *TLR4/NF-κB/NLRP3* pathway

ZHAO Wenxia^{1,2}, JIANG Yichang^{3*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150040; 2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150001; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China, 150040)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the therapeutic effect of Gegen Yangxin Decoction in cervical-cardiac syndrome (CCS) of Qi deficiency and blood stasis pattern and its effect on the *TLR4/NF-κB/NLRP3* pathway. **Methods** A total of 90 patients diagnosed with CCS (Qi deficiency and blood stasis pattern) at the Ha'nán Branch of the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine from December 2022 to June 2025 were selected. They were randomly divided into a control group ($n=45$, receiving conventional treatment + acupuncture + Gegen Yangxin Decoction placebo) and an observation group ($n=45$, receiving conventional treatment + acupuncture + Gegen Yangxin Decoction) using a random number table method. The effectiveness rates of treatment were compared between the two groups. The expression levels of Toll-like receptor 4 (*TLR4*)/nuclear factor- κ B (*NF-κB*)/NOD-like receptor protein 3 (*NLRP3*), interleukin-1 β (*IL-1β*), and tumor necrosis factor- α (*TNF-α*) were compared between the two groups before and after treatment. The incidence of adverse reactions was also compared between the two groups. **Results** The effective rate of treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of *TLR4/NF-κB/NLRP3*, *IL-1β*, and *TNF-α*, as well as the recurrence rate in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Gegen Yangxin Decoction can improve the short-term and long-term efficacy in patients with CCS of Qi deficiency and blood stasis pattern. This effect may be related to the inhibition of *TLR4/NF-κB/NLRP3* expression, as well as *IL-1β* and *TNF-α*. It also demonstrates good safety and is worthy of clinical promotion and application.

[KEYWORDS] Gegen Yangxin Decoction; Qi deficiency and blood stasis pattern; Cervical-cardiac

基金项目:黑龙江省中医药科研项目(ZHY2025-279)

作者单位:1. 黑龙江中医药大学,黑龙江,哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江,哈尔滨 150001

3. 黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江,哈尔滨 150040

*通信作者:姜益常, E-mail: jiangyichang2008@126.com

syndrome; Therapeutic efficacy; Toll-like receptor 4 (*TLR4*)/nuclear factor- κ B (*NF- κ B*)/NOD-like receptor protein 3 (*NLRP3*)

颈心综合征 (Cervico-cardiac syndrome, CCS) 是颈椎退行性病变致使局部软组织损伤、经颈椎失稳或相应血管/神经受刺激而引起的一系列心脏功能失调的综合征。由于 CCS 症状和检查结果与心脏器质性疾病部分一致,常被误诊为冠心病、心律失常等,误诊率高达 75%~80%^[1]。西医治疗 CCS 一般采用药物结合物理治疗,但仅能对症缓解临床症状,疗效欠佳。中医强调整体观念,治病求本,逐渐成为 CCS 的主要治疗与研究方向之一。中医学中并无 CCS 的病名,但根据其特点可归为“心悸”“胸痹”“眩晕”等范畴,认为其病因为内感、外伤致使气机郁滞、血行不畅,进而导致胸前区的疼痛不适^[2]。养心汤出自《证治准绳》,具有扶正祛邪、益气养血之效,是治疗心悸等疾病的经典方剂^[3]。但 CCS 与传统心悸尚有区别,在治疗时应重视颈源性因素。葛根定眩汤可舒筋解肌,祛风活络,常用于眩晕等疾病^[4]。本团队将葛根定眩汤和养心汤合方,拟定葛根养心汤,在临床实践中已取得良好效果。基于此,本研究旨在分析 CCS 患者接受葛根养心汤的效果,以期为此类患者临床治疗方案的选择提供建议。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取黑龙江中医药大学附属第二医院哈南分院在 2022 年 12 月至 2025 年 6 月间收治的 90 例气虚血瘀型 CCS 患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组各 45 例。对照组中男 25 例,女 20 例;年龄 (49.84±2.66) 岁;病程 (2.08±0.59) 年。观察组中男 21 例,女 24 例;年龄 (49.11±3.76) 岁;病程 (2.16±0.49) 年。两组基线资料比较无统计学意义 ($P>0.05$)。诊断标准:①符合《颈椎病的分型、诊断及非手术治疗专家共识 (2018)》^[5]中关于 CCS 的诊断标准。②符合《中药新药临床研究指导原则》^[6]中关于气虚血瘀型 CCS 的辨证标准。纳入标准:①符合上述诊断标准,入组前 1 个月未接受其他治疗。②年龄 18~60 岁。③意识和认知功能正常,能够配合服药及观察指标的收集。④对本研究涉及药物不过敏,可耐受本研究涉及所有治疗方案。⑤患者对本研究知情同意,签署知情同意书。排除标准:①合并其他心脏疾病。②肝肾功能不全者。③合并其他严重颈椎疾病,如骨癌、骨结核、创伤性骨折等。④合并精神心理类疾病。⑤合并其他重大疾病,如艾滋病、脑卒中等。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方法

两组患者均接受常规治疗,对照组在此基础上接受针刺治疗+葛根养心汤安慰剂,观察组在常规治疗基础上接受针刺治疗+葛根养心汤口服治疗。

1.2.1 常规治疗

①卧位牵引:采用电动间歇牵引装置 (日本伊藤超短波株式会社,国械注进 20152090502,型号:IT-9000S),嘱患者卧位,根据其颈椎生理曲度调整牵引角度,牵引重量为 3~5

kg。电动间歇牵引,持续轻牵 30 s 后,重牵 90 s,30 min/次,1 次/d,每周连续治疗 5 d 后休息 2 d。②指导患者服用通心络胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字 Z19980015,规格 0.26 g/粒),3 粒/次,3 次/d。

1.2.2 针刺治疗

操作者选用 0.30×40 mm 一次性使用无菌针灸针 (苏州仲景生命科技有限公司,苏械注准 20182201763),嘱患者俯卧位,常规消毒后,夹脊穴以 45°或 75°刺入,风池穴朝鼻尖方向 45°斜刺。斜刺、内关穴采用直刺法、心俞穴则向棘突方向 45°斜刺,以酸、麻、胀得气为度,有针感后停止行针,平补平泻,留针 40 min。

1.2.3 葛根养心汤安慰剂治疗

以焦糖色素调整颜色,用苦味剂和少量真实汤剂调整苦味和气味,使用羧甲基纤维素钠调整稠度,确保其在外观、颜色、气味、口感和质感上与真实汤剂高度相似。真实汤剂与安慰剂均灌装于相同材质、规格的不透明密封袋。

1.2.4 葛根养心汤口服治疗

择葛根 30 g,桂枝 10 g,甘草 10 g,白芍 15 g,地龙 15 g,蜈蚣 2 条,鸡血藤 20 g,人参 10 g,黄芪 30 g,当归 10 g,熟地 15 g,茯神 10 g,远志 10 g,酸枣仁 10 g,龙骨 20 g,牡蛎 20 g,川芎 10 g,五味子 9 g,续断 15 g,桑寄生 15 g 成方,由我院煎药室统一抓药后,水煎服,日一剂,早晚温服 150 mL。

上述所有疗法均为 15 d/疗程,两组均干预 2 个疗程。所有患者随访 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗效果

参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]中的症候计量方法,评估两组患者的症候积分,本次研究主要评估患者的心悸、眩晕、胸闷、疼痛 4 组症状,根据无、轻度、中度、重度分别计 0 分、1 分、2 分、3 分。以治疗前、治疗 2 个疗程时的症候积分变化为基础,采用尼莫地平法评估疗效:若症候积分总分较治疗前减少 $\geq 95\%$,则为临床痊愈;若总分较治疗前减少 $\geq 70\%$ 且 $<95\%$,为显效;若总分较治疗前减少 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$,为有效;若总分较治疗前减少 $<30\%$,为无效。(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数=治疗有效率。

1.3.2 炎症因子及通路蛋白

治疗前、治疗 2 个疗程时,采集两组患者空腹静脉血 5 mL,离心获取上清液。采用酶联免疫吸附法 (试剂盒来自上海酶联生物公司)测定两组的白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , *IL-1 β*) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , *TNF- α*)。另采集两组患者空腹静脉血 5 mL,采用实时荧光定量 PCR 测定 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, *TLR4*)/核转录因子- κ B (Nuclear transcription factor- κ B, *NF- κ B*)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3, *NLRP3*) (*TLR4/NF- κ B/NLRP3*)。比较两组治疗前、治疗 2 个疗程时的血清 IL-1 β 、

TNF- α 水平及TLR4/NF- κ B/NLRP3表达水平。复发率=复发例数/总例数 \times 100%。

1.3.3 不良反应

统计两组治疗期间的不良反应发生情况,包括消化道反应、肝肾功能异常、皮肤不良反应、失眠、神经毒性。

1.4 统计学方法

本研究采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,本研究计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示, χ^2 和Fisher精确检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

观察组的治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	45	4(8.89)	12(26.67)	16(35.56)	13(28.89)	32(71.11)
观察组	45	10(22.22)	16(35.56)	15(33.33)	4(8.89)	41(91.11)
χ^2 值						5.874
P 值						0.015

2.2 炎症因子及通路蛋白

治疗2个疗程时,两组患者的IL-1 β 和TNF- α 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。治疗2个疗程时,两组患者的TLR4/NF- κ B/NLRP3表达水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组治疗前及治疗2个疗程时的炎症因子表达 [$(\bar{x}\pm s)$, pg/mL]

组别	n	IL-1 β		TNF- α	
		治疗前	治疗2个疗程时	治疗前	治疗2个疗程时
对照组	45	46.81 \pm 5.61	36.89 \pm 4.51 ^a	36.69 \pm 5.66	29.56 \pm 4.56 ^a
观察组	45	47.58 \pm 7.81	30.53 \pm 3.27 ^a	36.13 \pm 7.91	24.89 \pm 3.21 ^a
t 值		0.537	7.659	0.386	5.618
P 值		0.593	<0.001	0.700	<0.001

注:和对照组比较, $P<0.05$;和同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 不良反应

两组患者的不良反应发生率无统计学意义,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 两组治疗前及治疗2个疗程时的炎症通路蛋白表达 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TLR4		NF- κ B		NLRP3	
		治疗前	治疗2个疗程时	治疗前	治疗2个疗程时	治疗前	治疗2个疗程时
对照组	45	1.63 \pm 0.26	1.26 \pm 0.31 ^a	1.68 \pm 0.29	1.29 \pm 0.34 ^a	1.77 \pm 0.48	1.15 \pm 0.39 ^a
观察组	45	1.70 \pm 0.21	1.07 \pm 0.27 ^a	1.73 \pm 0.22	1.10 \pm 0.11 ^a	1.72 \pm 0.49	0.98 \pm 0.23 ^a
t 值		1.405	3.100	0.921	3.567	0.489	2.519
P 值		0.164	0.003	0.359	0.001	0.626	0.014

注:和对照组比较, $P<0.05$;和同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	消化道反应	肝肾功能异常	皮肤不良反应	失眠	神经毒性	总发生率
对照组	45	1(2.22)	0	2(4.44)	0	0	3(6.67)
观察组	45	3(6.67)	0	3(6.67)	0	0	6(13.33)
χ^2 值							1.111
P 值							0.292

3 讨论

筋失濡养会形成筋结病灶,阻遏经气上下通行,因经脉营行表里出入脏腑,而心为脏腑之大主,故颈项经脉瘀滞,可使气血津液失于布散,脏腑失调,发为CCS。葛根养心汤为本团队将古籍中传统方剂与临床实践经验结合所拟的中药方剂,本研究探讨该方剂的临床应用效果,以探索颈心综合征的最佳治疗途径。

本研究以中医症候积分为主要疗效指标,且观察组治疗有效率优于对照组。这一结果不仅验证了葛根养心汤的临床有效性,更彰显了标本兼治的重要性。对照组所采用的针刺疗法,取夹脊、风池、内关等穴位,确能够松解局部肌肉、补益心气而缓解症状。但外治疗法毕竟侧重于疏通浅表经络,对于病情日久、脏腑功能深层次失调的CCS患者而言,其作用深度受限。葛根养心汤从病因入手,以葛根、桂枝、白芍三药为君,调和营卫、舒筋解肌;在此基础上配伍人参、黄芪、当归、熟地、甘草等大补气血,以充化源,强心脉之基。臣以鸡血藤、川芎活血通络,蜈蚣和地龙可搜风剔络,专攻顽固瘀阻;另佐以酸枣仁、茯神、远志、五味子、龙骨、牡蛎安神定志,使以续断、狗脊补肾健骨,最后以甘草调和诸药。纵观本方,攻补兼施,可使筋结得散,气血得行,心阳得复,脏腑自和,能够从根源上扭转CCS的病因病机,故疗效优于单纯针刺治疗。

本研究结果发现,观察组的IL-1 β 、TNF- α 、TLR4/NF- κ B/NLRP3表达均低于对照组,这一结果有助于深入理解葛根养心汤的药理机制。CCS的病理机制复杂,但无论是颈椎局部软组织损伤,亦或是骨质增生、神经根受压,无菌性炎症均是重要的诱发因素。IL-1 β 不仅具有强烈的致炎活性,亦能够诱导其他炎症因子的级联释放;而TNF- α 则直接参与病变的炎性损伤过程^[7]。TLR4/NF- κ B/NLRP3通路是介导CCS炎症反应的核心通路之一,其过度激活不仅会加剧局部神经根的炎性损伤,影响神经传导,且诱导的炎症因子风暴亦可作用于心血管系统,成为诱发或加重心脏症状的重要因素^[8]。本研究观察到,患者外周血中IL-1 β 、TNF- α 的蛋白水平,以及该通路关键分子的转录水平随着临床症状的改善而

丙型肝炎病毒核酸定量及基因分型检测系统的性能评价

代冰^{1,2} 唐笑² 李姣² 邓中华^{1*}

[摘要] **目的** 对本实验室实时荧光定量PCR检测丙型肝炎病毒核酸和HCV基因分型检测系统的方法学进行性能评价,总结其是否满足临床检测需求。**方法** 依据CNAS-CL02-A009文件,分别对丙型肝炎病毒核酸实时荧光定量PCR检测系统进行正确度、精密度、线性范围、抗干扰能力、检出限验证;对基因分型检测系统进行符合率、检出限、精密度、特异性评价,并与厂家说明书声明进行比对。**结果** HCV-RNA定量的高浓度、低浓度重复性精密度的变异系数分别为0.67%、1.18%,中间精密度的变异系数分别为2.11%、3.12%,均<5%;正确度误差在允许范围之内;检出限为20 IU/mL;线性范围为 $5 \times 10^1 \sim 1 \times 10^7$ IU/mL;干扰物质与对照组样本结果相比偏倚 $\leq \pm 0.4$ 对数值。与Sanger测序方法比较,HCV基因分型阴阳性标本结果总符合率为100%。检出限符合厂家说明,重复性精密度的变异系数<5%,与其它基因型无交叉反应。**结论** 本实验室HCV RNA实时荧光定量PCR和HCV基因分型检测系统的各项性能指标与厂家说明书声明比较均满足要求,可用于检测临床样本。

[关键词] 实时荧光定量PCR;丙型肝炎病毒;基因分型;性能评价

Performance evaluation of hepatitis C virus nucleic acid quantification and genotyping detection system

DAI Bing^{1,2}, TANG Xiao², LI Jiao², DENG Zhonghua^{1*}

[1. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital Affiliated with Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha, Hunan, China, 410002; 2. Changsha KingMed Center for Clinical Laboratory, Changsha, Hunan, China, 410005]

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the performance of real-time fluorescent quantitative PCR detection of hepatitis C virus nucleic acid and HCV genotyping detection system, and to determine if it was suitable for clinical sample testing. **Methods** According to CNAS-CL02-A009, the accuracy, precision, linear range, anti-interference ability and detection limit of the real-time fluorescent quantitative PCR detection system for hepatitis C virus nucleic acid were verified. The coincidence rate, detection limit, precision and specificity of the genotyping detection system were evaluated and compared with the manufacturer's instructions. **Results** The coefficient of variation (CV) for high and low concentration repeatability precision of HCV RNA quantification was 0.67% and 1.18%, respectively. The coefficient of variation for intermediate precision was 2.11% and 3.12%, both less than 5%. The accuracy error falls within an acceptable range. The limit of detection was 20 IU/mL, with a linear range of 5×10^1 to 1×10^7 IU/mL. The bias was less than ± 0.4 log value between interfering substances and control samples. When compared to the Sanger sequencing method, the total coincidence rate of positive and negative HCV genotyping specimens was 100%. The detection limit met the manufacturer's instructions, with a coefficient of variation for repeatability precision also less than 5%. There was no cross-reaction with other genotypes. **Conclusion** The performance indexes of HCV RNA real-time fluorescence quantitative PCR and HCV genotyping detection system in our laboratory all meet the requirements of the manufacturer's instructions, and they can be used to detect clinical samples.

[KEY WORDS] Real-time fluorescent quantitative PCR; Hepatitis C Virus; Genotyping; Performance evaluation

丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)感染是全球性公共卫生问题,是原发性肝癌发病的重要因素之一,约20%的肝癌与丙型肝炎病毒有关^[1],我国约占全球肝癌负担的一

半^[2]。《消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021-2023年)》^[3]中指出,应加大检测力度,提高检测发现率,抗体阳性者应进行核酸检测。丙型肝炎病毒核酸(HCV RNA)定

作者单位:1. 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)检验科,湖南,长沙 410002

2. 长沙金城医学检验实验室有限公司,湖南,长沙 410005

*通信作者:邓中华, E-mail: speed1027@163.com

量检测可对 HCV 现症感染进行确认、分析抗病毒治疗前的病毒载量以及评估治疗结束的效果^[4]。HCV 基因分型与预后及抗病毒治疗的效果有关^[5],非泛基因型直接作用抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)的疗效和耐药性取决于 HCV 基因型^[6]。实时荧光定量 PCR 检测丙型肝炎病毒核酸和基因分型在临床有重要的指导意义,《医学实验室质量和能力认可准则》^[7]明确要求实验室对检测系统或方法进行性能验证,确保其能达到检测临床样本的标准。因此,本实验室对 HCV RNA 定量和基因分型检测系统进行性能评价。

1 材料与方法

1.1 实验材料

HCV RNA 标准物质 S3、S5 购自北京康彻斯坦生物技术有限公司, HCV RNA 标准品和阴性质控品来自广州达安丙型肝炎病毒核酸测定试剂盒(PCR-荧光探针法), HCV-1b 型阳性质控品来自泰普生物 HCV 基因分型检测试剂盒(PCR-荧光探针法), 标本分别为卫生部、湖南省临床检验中心室间评价样本、经其它厂家(湖南圣湘)验证通过的检测样本。

1.2 仪器设备

Smart32 核酸提取仪(广州达安基因股份有限公司), 7500 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)。

1.3 方法

1.3.1 HCV RNA 定量

1.3.1.1 HCV RNA 提取、扩增 Smart32 核酸提取仪严格按照说明书进行核酸提取。扩增程序参考丙型肝炎病毒核酸测定试剂盒说明书。

1.3.1.2 精密度实验 使用标准物质 S3、S5 在同一批分别检测 20 次, 进行重复性精密度测定; 使用标准物质 S3、S5 连续进行 5 天实验, 每天一批分别检测 4 次, 一个浓度水平共 20 次, 进行中间精密度实验; 分别计算其均值(\bar{x})、标准差(SD)和变异系数(CV), 要求 CV<5%、重复性精密度<3/5TEa、中间精密度<4/5TEa。

1.3.1.3 正确度实验 检测 2023 年卫生部和湖南省临床检验中心室间评价样本各 5 个, 要求结果小于靶值 ± 0.4 对数值为通过。

1.3.1.4 检出限实验 将标准物质 S5 用阴性质控品稀释 110 倍至厂家申明检测限 20 IU/mL, 重复检测 12 次, 计算检出率, 要求检出率为 100%。

1.3.1.5 线性范围评价 用阴性质控品将患者样本(浓度为 1×10^7 IU/mL)进行梯度稀释至 50 IU/mL, 共 7 个浓度水平, 分别为 10^7 、 10^6 、 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、50 IU/mL 每个水平重复检测 3 次, 计算其均值及其对数值, 进行线性拟合, 要求相关系数 $R^2 \geq 0.97$, 且测定对数值和理论对数值之差 $\leq \pm 0.4$ 对数值。

1.3.1.6 抗干扰实验 将标准物质 S5 分别用以下干扰物质稀释 10 倍: 200 mg/dL 的血红蛋白、280 mg/dL 的胆红素、30 g/dL 的甘油三酯, 接近厂家声明的干扰浓度, 作为 3 个实验组。用生理盐水将标准物质 S5 稀释 10 倍, 作为对照组。各组重复检测 3 次, 计算均值及其对数值, 要求实验组和对照组对

数值之差 $\leq \pm 0.4$ 对数值。

1.3.2 HCV 基因分型

1.3.2.1 HCV 基因分型提取、扩增 Smart32 核酸提取仪严格按照说明书进行核酸提取。扩增程序参考型肝炎病毒(HCV)基因分型检测试剂盒说明书。

1.3.2.2 符合率实验 检测经 Sanger 测序验证为阳性(包含 1b、2a、3a、3b、6a 五种基因型)、阴性样本各 10 个, 要求阴性结果符合率 $\geq 90\%$ 。

1.3.2.3 检出限实验 HCV-1b 型阳性质控品(5.0×10^5 IU/mL)用超纯水稀释 500 倍至厂家申明最低检出量 1 000 IU/mL, 重复 10 次, 计算检出率, 要求检出率为 100%。

1.3.2.4 精密度实验 HCV-1b 型阳性质控品用超纯水稀释 50 倍, 在同一批分别检测 20 次, 进行重复性精密度测定, 分别计算其均值、标准差和变异系数, 要求 CV<5%。

1.3.2.5 特异性实验 取经 sanger 测序法验证为其它基因型(非 1b、2a、3a、3b、6a)的阳性标本 1 个, 重复检测 3 次, 要求结果为阴性。

1.4 统计学方法

采用 Excel 进行以 10 为底数的对数转换, 计算均值、标准差和变异系数, 进行线性相关分析。

2 结果

2.1 HCV RNA 定量

2.1.1 精密度实验

两个浓度水平的重复性精密度和中间精密度的 CV 均小于 5%, 且重复性精密度<3/5TEa、中间精密度<4/5TEa。见表 1。

表 1 HCV RNA 定量精密度验证结果

浓度水平	重复性精密度			中间精密度		
	\bar{x} (Log 值)	SD	CV(%)	\bar{x} (Log 值)	SD	CV(%)
10^5	5.68	0.04	0.67	5.70	0.12	2.11
10^3	3.50	0.04	1.18	3.40	0.11	3.12

2.1.2 正确度实验

对 2023 年卫生部临床检验中心和湖南省临床检验中心室间质评的 HCV RNA 定量检测结果进行分析, 10 个样本最大偏倚为 -0.28 对数值, 两次室间质评结果均为 100 分, 正确度验证通过。见表 2。

表 2 2023 年 HCV RNA 定量室间质量评价统计结果

样本编号	本实验室结果(IU/mL)	结果对数	靶值	偏倚	结果评价
202321	4.14×10^4	4.62	4.55	0.07	通过
202322	0.00	0.00	0.00		通过
202323	2.43×10^4	4.39	4.38	0.01	通过
202324	6.59×10^4	4.82	4.81	0.01	通过
202325	1.52×10^5	5.18	5.36	-0.18	通过
202306	2.25×10^4	4.35	4.63	-0.28	通过
202307	1.31×10^3	3.12	3.12	0.00	通过
202308	0.00	0.00	0.00		通过
202309	1.45×10^3	3.16	3.38	-0.12	通过
202310	0.00	0.00	0.00		通过

2.1.3 检出限实验

厂家声明的检出限为 20 IU/mL,本次实验稀释至此浓度测量 12 个,检出 12 个,检出率为 100%,检出限验证通过。见表 3。

表 3 HCV RNA 定量检出限验证结果

样本编号	结果(IU/mL)	CT 值	是否检出
重复 1	3.44×10 ¹	36.68	是
重复 2	5.76×10 ¹	35.91	是
重复 3	3.04×10 ¹	36.87	是
重复 4	1.12×10 ¹	38.36	是
重复 5	3.83×10 ¹	36.52	是
重复 6	2.06×10 ¹	37.45	是
重复 7	4.10×10 ¹	36.42	是
重复 8	3.76×10 ¹	36.55	是
重复 9	9.64	38.59	是
重复 10	4.57×10 ¹	36.26	是
重复 11	3.91×10 ¹	36.49	是
重复 12	4.58×10 ¹	36.26	是

2.1.4 线性范围评价

以理论值对数值为横坐标,实测值对数值为纵坐标计算线性回归及相关系数 R²,得出线性回归方程 y=0.9425x+0.3857, R²=0.9992,符合线性范围验证要求。见图 1。本次实验的线性验证范围为 5×10¹~1×10⁷ IU/mL。

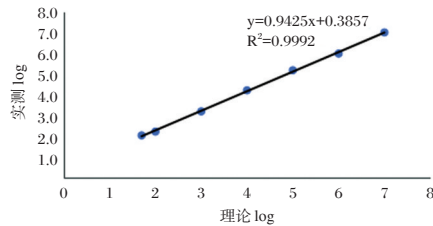


图 1 线性范围评价图

2.1.5 抗干扰实验

已知浓度的血红蛋白、胆红素、甘油三酯加入待测样本中,与对照组同时进行实验,3 种干扰物质与对照组相比较,对数值偏差(-0.02~0.14)在允许的偏倚范围内。见表 4。

表 4 HCV RNA 定量抗干扰实验结果

分组	重复 1 (Log 值)	重复 2 (Log 值)	重复 3 (Log 值)	均值 (Log 值)	偏倚	结果评价
对照组	2.42	2.40	2.48	2.43		
血红蛋白	2.35	2.49	2.48	2.44	0.01	接受
胆红素	2.67	2.49	2.55	2.57	0.14	接受
甘油三酯	2.38	2.40	2.45	2.41	-0.02	接受

2.2 HCV 基因分型

2.2.1 符合率实验

通过与参比方法相比较,本实验的阳性符合率、阴性符合率和总符合率均为 100%。见表 5。

2.2.2 检出限实验

本次实验使用 HCV-1b 型阳性质控品稀释至厂家声明的最低检出量,重复检测 10 次,10 次均检出,检出率为 100%,检出限验证通过。见表 6。

表 5 HCV 基因分型符合率实验结果

样本编号	Sanger 测序结果	PCR 结果(CT 值)	是否符合
编号 1	1b	1b(13.46)	是
编号 2	1b	1b(19.44)	是
编号 3	2a	2a(13.37)	是
编号 4	2a	2a(20.73)	是
编号 5	6a	6a(15.49)	是
编号 6	6a	6a(20.51)	是
编号 7	3a	3a(15.49)	是
编号 8	3a	3a(20.52)	是
编号 9	3b	3b(11.21)	是
编号 10	3b	3b(16.77)	是
编号 11-20	阴性	阴性	是

表 6 HCV 基因分型检出限验证结果

样本编号	HCV RNA 定量(IU/mL)	分型 CT 值	是否检出
重复 1	8.82×10 ²	24.16	是
重复 2	8.15×10 ²	25.40	是
重复 3	1.03×10 ³	23.76	是
重复 4	9.74×10 ²	23.82	是
重复 5	9.02×10 ²	24.14	是
重复 6	8.55×10 ²	24.81	是
重复 7	9.23×10 ²	23.96	是
重复 8	1.09×10 ³	23.71	是
重复 9	9.27×10 ²	23.87	是
重复 10	1.05×10 ³	23.73	是

2.2.3 精密度实验

HCV 基因分型检测系统的重复性精密度检测结果见表 7。重复性精密度的 CV 小于 5%。

表 7 HCV 基因分型精密度验证结果

\bar{x} (Ct 值)	SD	CV (%)
21.61	0.17	0.78

2.2.4 特异性

对经 sanger 测序法验证为其它基因型的标本进行 HCV 基因分型检测,结果为阴性,说明该试剂盒特异性符合要求。

3 讨论

检验程序性能评估基于完整的检测系统(仪器、试剂、校准品、标准操作程序)。CNAS-GL039 文件^[8]指出实验室应根据检测项目的预期用途以及厂家声明,选择关键质量参数进行验证。本实验室因更换检测系统,对 HCV RNA 定量和 HCV 基因分型检测系统性能进行评估,展示客观数据证实该检测系统的性能与厂家声明、CNAS 文件是否相符。

精密度是指在规定的检测条件下,多次检测同一份样品所得结果之间的接近程度。本实验重复性精密度和中间精密度的结果符合厂家声明的要求和 CNAS-CL02-A009 文件^[9]的要求。高浓度的重复性精密度和中间精密度均优于低浓度,原因可能是低浓度的样本更容易受实验误差的影响。定量项目正确度验证的方法^[10]主要分为两种,一是无穷多次重复测量获得平均值,实际工作中难进行;二是与参考值比较其一致程度。本实验室通过参加省级和国家级室间

质评(均获满分)验证定量项目准确性。《丙型肝炎防治指南》(2022年版)^[4]指出用检测下限 ≤ 15 IU/mL的高灵敏HCV RNA检测方法检测不到治疗结束后12周的病毒核酸为抗病毒治疗终点,如果检测不可及,可使用检测下限为 ≤ 1000 IU/mL的试剂,强调需根据临床需求选择检测方案以避免过度医疗。检出限确定是检测下限,临床可报告范围的下限是由线性范围的下限决定,本检测系统的报告下限为50 IU/mL,与邓波等^[11]研究结果一致。

重庆医科大学附属第二医院牵头的多中心回顾性研究^[12]显示,我国HCV基因亚型分布前五位依次为1b、2a、3b、6a和3a,其中1b和2a仍为优势流行株。HCV基因分型与HCV RNA定量联合检测可满足临床主流需求。实时荧光PCR法以其操作简便性在临床广泛应用,而Sanger测序法具有高准确性,可作为有效补充^[13]。本研究存在一定局限性,仅针对试剂盒的特定基因型开展系统验证,未对其它亚型进行全面的性能评估。可能造成试剂整体性能评估的局限性,未来需扩大验证范围以完善评估体系。

综上所述,使用Smart32核酸提取仪及ABI 7500荧光定量PCR仪分别对HCV RNA检测试剂盒、HCV基因分型检测试剂盒进行检测系统性能评价,与厂家声明的性能指标比较,包括HCV RNA定量的灵敏度、线性范围、分析特异性、批内和批间精密度和HCV基因分型检出限、精密性、特异性,结果符合要求,能够用于临床样本检测。

参考文献

- [1] Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6):1598-1606.
- [2] Li Q, Cao M, Lei L, et al. Burden of liver cancer: From epi-

demology to prevention[J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(6): 554-566.

- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局.关于印发消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021-2030年)的通知:国卫办疾控函[2021]492号[EB/OL]. (2022-04-22)[2024-05-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3586/202109/c462ec94e6d14d8291c5309406603153.shtml>.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志, 2022, 30(12):1332-1348.
- [5] 饶慧瑛.《美国肝病学会/美国感染病学学会丙型肝炎指南意见:HCV感染的检测、管理和治疗(2023年更新)》意见要点[J].临床肝胆病杂志, 2023, 39(12):2798-2803.
- [6] Hayes CN, Imamura M, Tanaka J, et al. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management[J]. Liver Int, 2022, 42(9):1935-1944.
- [7] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02:2012《医学实验室质量和能力认可准则》[S].中国合格评定国家认可委员会, 2012:1-54.
- [8] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL039《分子诊断检验程序性能验证指南》[S].中国合格评定国家认可委员会, 2019:1-11.
- [9] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02-A009:2018《医学实验室质量和能力认可准则在分子诊断领域的应用说明》[S].中国合格评定国家认可委员会, 2018:1-9.
- [10] 李红然.定量检测试剂的正确度评价解析[J].标记免疫分析与临床, 2021:1990-1992.
- [11] 邓波,何彪,廖亚龙,等.基于自动化提取HCV RNA荧光定量检测系统的性能验证[J].广东医科大学学报, 2024, 42(1):73-77.
- [12] Tang Q, Chen Z, Li H, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis[J]. Infect Dis Poverty, 2023, 12(1):66.
- [13] 马雯,何瑞芬,吴涛,等.不同丙型肝炎病毒基因分型检测方法的比较[J].分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8):1426-1430.

(上接第543页)

同步下调,提示葛根养心汤的疗效可能和其系统性的抗炎作用密切相关,而抑制IL-1 β 、TNF- α 等核心炎症因子及TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路是其潜在的作用机制之一。结合目前相关文献报道,本方中黄芪所含的黄酮类成分具有广谱的抗炎活性,白芍中的白芍总苷能够直接抑制TLR4活化^[9-10],这些结果均为本方的抗炎效应提供了现代药理学解释。

本研究结果发现,两组患者的不良反应无差异性,提示常规治疗上额外应用葛根养心汤具有良好的安全性。虽然本方中含有蜈蚣等具有一定毒性的虫类药物,但本方通过严谨的配伍,并加入甘草等调和药物,可缓解部分药物的毒性,实现攻补兼施,进而降低药物毒性。

综上所述,在常规治疗基础上,采用葛根养心汤额外治疗,其疗效更佳,且可进一步降低患者血清炎症因子水平及外周血炎症通路关键基因的表达,且安全性良好。

参考文献

- [1] 林嘉俊.颈夹脊穴温针灸结合推拿治疗颈心综合症的临床疗效观察[D].广州:广州中医药大学, 2022.

- [2] 张韩瑜嘉.针刺联合电磁波治疗颈心综合症的随机对照研究[D].北京:中国中医科学院, 2023.
- [3] 陈晶晶,周亚滨,贺粤,等.基于网络药理学与实验验证探讨养心汤治疗慢性心衰大鼠的作用机制[J].中国药理学通报, 2025, 41(5):942-950.
- [4] 丰广魁.丰广魁效方治验——葛根定眩汤[J].江苏中医药, 2021, 53(1):10-11.
- [5] 中华外科杂志编辑部.颈椎病的分型、诊断及非手术治疗专家共识(2018)[J].中华外科杂志, 2018, 56(6):401-402.
- [6] 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, 2002:347.
- [7] 郭淑娟,韩吉香,姜文青.肺癌合并肺部感染病原学特点及其血清TNF- α 、IL-1 β 及IL-6水平检测价值分析[J].分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(12):2109-2112.
- [8] 姚书霞,史璇,韩松,等.乔松素抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路对急性心肌梗死大鼠炎症损伤的影响[J].中国免疫学杂志, 2024, 40(12):2525-2530.
- [9] 姜彬,张亚运,方仪德,等.数据挖掘联合网络药理学探索莫文教授中药治疗颈椎病用药规律及机制[J].海南医学, 2022, 33(24):3155-3161.
- [10] 吴苏豫,王海涛,张杨,等.基于TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路探究白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠炎症损伤的影响[J].中国药理学通报, 2024, 40(8):1495-1500.

子痫前期患者血清丙二醛及25-羟基维生素D水平变化及其临床意义

宁书芬¹ 唐显赫² 郭小明^{1*}

[摘要] **目的** 本研究旨在探究子痫前期(PE)患者血清丙二醛(MDA)和25-羟基维生素D[25(OH)D]表达变化,并评估它们与PE严重程度及不良预后的相关性。**方法** 选取2022年1月至2024年1月唐山市妇幼保健院产科住院的PE患者107例为研究对象,根据PE病情分级标准,分为轻度PE组51例及重度PE组56例。另选取同时期健康孕妇体检者56例为对照组。将所有PE患者根据妊娠结局分为正常妊娠结局组($n=61$)及不良妊娠结局组($n=46$)。使用酶联免疫吸附法(ELISA)定量测定血清MDA及25(OH)D水平。比较血清MDA及25(OH)D水平与不同临床因素的相关性。采用多因素Logistic回归分析PE患者不良妊娠发生的影响因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血清MDA及25(OH)D水平预测孕妇发生不良妊娠的价值。**结果** 血清MDA的表达水平为重度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而血清25(OH)D的表达水平为对照组>轻度组>重度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。升高的血清MDA水平及降低的25(OH)D水平与重度PE的相关临床指标(血压不可控、肝功能异常、肾功能异常、血液系统异常及神经系统异常等)正相关($P<0.05$)。升高的血清MDA水平及降低的25(OH)D水平与不良妊娠结局(早产、胎儿生长受限、产后出血及胎儿窘迫)正相关($P<0.05$)。多元logistic回归分析显示,MDA及25(OH)D水平是PE患者发生不良妊娠的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清MDA及25(OH)D水平及二者联合预测孕妇发生不良妊娠的曲线下面积分别为0.677、0.761及0.781,二者联合预测的价值高于单项指标($P<0.05$)。**结论** 实验结果说明MDA及25(OH)D可能在PE的病理生理过程中发挥着重要作用,通过检测这两种生物标志物,可以更全面地了解PE的病理机制,改善早期诊断和治疗策略。

[关键词] 子痫前期;丙二醛;25-羟基维生素D;不良妊娠结局

Changes in serum malondialdehyde and 25-hydroxyvitamin D levels in patients with preeclampsia and their clinical significance

NING Shufen¹, TANG Mingzhuo², GUO Xiaoming^{1*}

(Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the alterations in serum levels of malondialdehyde (MDA) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in patients with preeclampsia (PE) and to evaluate their associations with disease severity and adverse pregnancy outcomes (APOs). **Methods** A total of 107 pregnant women diagnosed with PE and hospitalized in the Department of Obstetrics, at Tangshan Maternal and Child Health Hospital between January 2022 and January 2024, were enrolled as study subjects. According to standard PE severity criteria, they were categorized into a mild PE group ($n=51$) and a severe PE group ($n=56$). Additionally, 56 healthy pregnant women receiving routine antenatal care during the same period were recruited as the control group. Based on pregnancy outcomes, the PE patients were further divided into a group with normal outcomes ($n=61$) and a group with APOs ($n=46$). Serum levels of MDA and 25(OH)D were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlations between these serum biomarkers and various clinical parameters were analyzed. Multivariate logistic regression was employed to identify factors influencing the occurrence of APOs in PE patients. The predictive value of serum MDA and 25(OH)D for APOs was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Serum MDA levels exhibited a significant increasing trend across the groups: severe PE group > mild PE group > control group ($P<0.05$). Conversely, serum 25(OH)D levels showed a significant decreasing trend: control group > mild PE group > severe PE group

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20241788)

作者单位:唐山市妇幼保健院妇产科,河北,唐山 063000

*通信作者:郭小明, E-mail: N648765348@163.com

($P<0.05$). Elevated serum MDA levels and reduced 25(OH)D levels were significantly associated with clinical indicators of severe PE, such as uncontrolled hypertension, abnormal liver function, impaired renal function, hematologic abnormalities, and neurological abnormalities (all $P<0.05$). Furthermore, these changes in biomarkers were significantly associated with a higher incidence of APOs, including preterm birth, fetal growth restriction, postpartum hemorrhage, and fetal distress (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis confirmed that elevated MDA levels and decreased 25(OH)D levels were independent risk factors for APOs in PE patients ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the areas under the curve (AUC) for predicting APOs using serum MDA level, 25(OH)D level, and their combination were 0.677, 0.761, and 0.781, respectively. The combined model had a significantly higher predictive efficacy than either biomarker alone ($P<0.05$).

Conclusion The findings indicate that MDA and 25(OH)D are significantly involved in the pathophysiology of PE. The detection of these two biomarkers provides a more comprehensive insight into the pathological mechanisms of PE and may contribute to improved early diagnosis and therapeutic strategies.

[KEY WORDS] Preeclampsia; Malondialdehyde; 25-Hydroxyvitamin D; Adverse Pregnancy Outcomes

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠20周后出现高血压和蛋白尿的严重并发症,为导致全球孕产妇及围产儿死亡与发病的重要原因之一^[1-3]。其发病机制复杂,涉及血管内皮功能障碍、免疫调节紊乱、氧化应激及炎症反应等多方面相互作用^[4-6]。氧化应激在PE发展中尤为关键,血清丙二醛(MDA)作为脂质过氧化的稳定代谢产物,是反映机体氧化损伤程度的重要指标^[7],其在PE患者中显著升高,提示与疾病严重程度相关。与此同时,25-羟基维生素D[25(OH)D]作为具有免疫调节功能的维生素D活性形式,在维持免疫平衡和抑制炎症中起重要作用^[8],PE患者常伴有其水平下降,可能加剧病理进程。因此,深入分析MDA与25(OH)D在PE中的关联性,对于理解其整合病理机制、探索早期生物标志物及干预新策略具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2022年1月至2024年1月唐山市妇幼保健院产科住院的PE患者107例为研究对象,按照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》中对PE的定义及分级标准^[9],将PE患者分为轻度PE组51例及重度PE组56例。另选取同时期健康孕妇产检者56例为对照组。将所有PE患者根据妊娠结局分为正常妊娠结局组($n=75$)及不良妊娠结局组($n=32$)。基线收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)

及24h尿蛋白在对照组、轻度PE组及重度PE组中逐渐升高,差异有统计学意义(P 均 <0.05),而年龄、体重指数(body mass index, BMI)、孕周、是否为初次妊娠及空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)在三组比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

纳入标准:①符合PE诊断标准^[9];②年龄在18至45岁之间的孕妇;③产检记录完整,自愿参与本研究并签署知情同意书;④妊娠单胎。(2)排除标准:①孕前已确诊为高血压或其他心血管疾病;②孕前或孕期诊断为糖尿病或其他内分泌紊乱;③有严重的肾脏疾病(如慢性肾病或肾功能衰竭);④有严重的肝脏疾病(如肝硬化或肝功能衰竭)⑤有自身免疫性疾病或免疫缺陷疾病;⑥有精神疾病史或当前正在接受精神疾病治疗;⑦参与其他可能干扰本研究结果的临床试验。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标

1.2.1 一般检查

所有参与研究的对象都必须接受全面的临床检查,以确保数据的准确性和可靠性。收集其肝肾功能、血糖指标、血脂系列、凝血功能及24h尿蛋白等尿液相关检查指标。此外,收集入组对象的一般信息,如年龄、性别、BMI、既往病史、临床症状等,并由专人负责数据统计及质控。

1.2.2 血压的测量方法

在检查当天的8:00至9:00之间对观察对象进行血压测量。测量前30分钟内,受试者应避免饮用任何含兴奋剂

表1 对照组、轻度PE组及重度PE组患者的临床资料对比 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

项目	对照组($n=56$)	轻度PE组($n=51$)	重度PE组($n=56$)	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	26.51 \pm 3.03	27.47 \pm 3.07	27.21 \pm 2.75	1.526	0.220
BMI(kg/m ²)	25.06 \pm 1.70	25.37 \pm 1.64	24.95 \pm 1.80	0.844	0.432
孕周(周)	31.29 \pm 2.32	30.56 \pm 2.17	31.43 \pm 2.60	2.035	0.134
初次妊	33 (58.9%)	28 (54.9%)	32 (57.1%)	0.177	0.915
基线SBP(mmHg)	123.08 \pm 6.40	151.25 \pm 12.09 ^a	157.24 \pm 16.38 ^{ab}	121.604	<0.05
基线DBP(mmHg)	84.88 \pm 6.16	99.30 \pm 7.35 ^a	107.37 \pm 9.00 ^{ab}	125.567	<0.05
生化指标FBG(mmol/L)	5.65 \pm 0.94	5.72 \pm 0.89	5.61 \pm 0.89	0.210	0.811
ALT(U/L)	30.11 \pm 8.41	45.25 \pm 10.24 ^a	49.78 \pm 11.93 ^{ab}	55.710	<0.05
AST(U/L)	33.20 \pm 7.22	51.32 \pm 12.23 ^a	52.78 \pm 10.00 ^a	66.426	<0.05
24h尿蛋白(g)	0.14 \pm 0.03	0.73 \pm 0.20	1.10 \pm 0.31	290.452	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与轻度PE组比较,^b $P<0.05$ 。

的饮料,并保持静坐姿势至少15分钟。使用经过校准的汞柱血压计测量右臂肱动脉血压。SBP读数应取柯氏音第1音, DBP读数应取柯氏音第5音。连续测量三次,每次间隔1~2分钟,然后计算平均值。

1.2.3 妊娠结局及随访

在患者确诊为PE后48小时内进行初次访视,详细记录患者的病史、既往孕产史、家族史及目前的妊娠情况。每两周进行一次随访,直至分娩。在整个随访过程中,密切观察并记录所有不良妊娠事件,包括但不限于早产、胎儿生长受限、胎儿窘迫及产后出血等^[10]。根据有无不良妊娠结局对入组PE患者进行分组,其中正常妊娠结局组患者61例,不良妊娠结局组患者46例,不良妊娠发生率为43%。

1.2.4 血清MDA及25(OH)D水平检测 未说明是否采用盲法检测

于清晨采集入组对象空腹静脉血3 mL,置于黄色促凝管中,室温静置30分钟。随后在离心半径10 cm条件下以1 000×g离心10分钟,分离血清并分装,于-80℃保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清MDA(奥瑞达生物,ARD10381)与25(OH)D(化邦生物,HB-P9S1839X)水平。为减少主观偏倚,所有检测均采用单盲原则:对样本进行统一编号,操作人员不知晓样本的分组信息,且所有样本均按随机顺序进行检测,实验操作严格遵循试剂盒说明书。

1.3 统计学方法

数据统计分析采用SPSS 29.0软件进行。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间连续变量的比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用LSD检验。计数资料用*n*(%)表示,用 χ^2 检验。受试者工作特征曲线(ROC)分析血清MDA及25(OH)D水平预测PE患者不良妊娠事件的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清MDA及25(OH)D表达水平比较

血清MDA的表达水平为重度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而血清25(OH)D的表达水平为对照组

>轻度组>重度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 三组血清MDA及25(OH)D表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA(ng/L)	25(OH)D(ng/mL)
对照组	56	47.15±5.99	26.83±3.57
轻度PE组	51	73.41±17.87 ^a	21.76±4.29 ^a
重度PE组	56	108.90±39.56 ^{a, b}	16.21±5.17 ^{a, b}
<i>F</i> 值		82.665	81.742
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度PE组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 PE组患者血清MDA及25(OH)D表达水平在不同临床因素中的比较

血清MDA表达水平在血压不可控组、肝功能异常组、肾功能异常组、血液系统异常组及神经系统异常组的患者中表达明显升高(P 值均<0.05)。而血清25(OH)D表达水平在血压不可控组、肝功能异常组、肾功能异常组、血液系统异常组及神经系统异常组的患者中表达明显降低(P 值均<0.05)。见表3。

2.3 PE组患者血清MDA及25(OH)D表达水平在不同不良妊娠结局中的比较

血清MDA表达水平在早产组、胎儿生长受限组及胎儿窘迫组的患者中表达明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清25(OH)D表达水平在胎儿生长受限组、产后出血组及胎儿窘迫组的患者中表达明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 血清MDA及25(OH)D表达水平与不良妊娠结局的多因素Logistic回归分析

以是否发生不良妊娠为因变量(发生=1,未发生=0),以表3中 $P < 0.05$ 的指标为自变量进行多因素Logistic回归,结果显示,血清MDA水平升高与25(OH)D水平降低是影响不良妊娠发生的危险因素($P < 0.05$)。见表5。

2.5 血清MDA及25(OH)D水平预测PE孕妇发生不良妊娠结局的价值

基于Logistic回归模型构建的ROC曲线分析显示,血清MDA、25(OH)D表达水平联合预测的曲线下面积为0.781,预测效能高于单独预测($P < 0.05$)。见表6、图1。

表3 PE组患者血清MDA及25(OH)D表达水平在不同临床因素中的比较($\bar{x} \pm s$)

特征	<i>n</i>	MDA			25(OH)D			
		表达水平	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	表达水平	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
年龄	<30岁	81	94.45±35.87	1.263	0.209	18.53±5.65	-1.076	0.284
	≥30岁	26	84.29±35.05			19.86±5.02		
BMI	<26	71	93.37±36.05	0.560	0.577	18.66±5.80	--0.501	0.617
	≥26	36	89.25±35.57			19.23±4.94		
血压不可控	否	60	82.83±34.03	-3.108	0.002	20.23±5.59	0.142	0.003
	是	47	103.66±34.87			17.09±4.92		
肝功能异常	否	76	81.79±31.66	-5.135	<0.001	20.00±5.01	3.562	<0.001
	是	31	116.96±33.31			16.03±5.74		
肾功能异常	否	66	81.55±30.83	-3.927	<0.001	19.70±5.29	2.059	0.042
	是	41	108.77±37.13			17.48±5.64		
血液系统异常	否	78	82.99±32.56	-4.659	<0.001	20.00±5.11	3.757	<0.001
	是	29	116.15±33.18			15.76±5.43		
神经系统异常	否	83	86.91±34.39	-2.815	0.006	19.68±5.12	2.998	0.003
	是	24	109.52±35.62			15.99±5.95		

表4 血清MDA及25(OH)D表达水平在不同不良妊娠结局中的比较 ($\bar{x} \pm s$)

特征	n	MDA			25(OH)D			
		表达水平	t值	P值	表达水平	t值	P值	
早产	否	88	87.05±32.77	-3.199	0.002	19.39±5.55	2.212	0.029
	是	19	114.82±40.96			16.36±4.69		
胎儿生长受限	否	94	86.31±32.10	-4.861	<0.001	19.43±5.38	3.044	0.003
	是	13	133.02±35.23			14.66±4.66		
产后出血	否	83	86.67±32.01	-2.538	0.016	19.58±5.41	2.618	0.010
	是	24	110.34±42.33			16.33±5.18		
胎儿窘迫	否	90	87.11±33.26	-3.396	<0.001	19.75±5.22	4.174	<0.001
	是	17	117.76±38.56			14.10±4.56		

表5 血清MDA及25(OH)D表达水平与不良妊娠结局的多元Logistic回归分析

因素	β值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
血压是否可控	-0.711	0.557	1.633	0.491	0.165~1.462	0.201
肝功能异常	-0.243	0.667	0.133	0.784	0.212~2.896	0.715
肾功能异常	0.117	0.547	0.046	1.124	0.385~3.282	0.831
血液系统异常	0.958	0.612	2.453	2.607	0.786~8.647	0.117
神经系统异常	0.205	0.673	0.093	1.228	0.328~4.592	0.760
MDA水平	0.015	0.008	4.146	1.016	1.001~1.031	0.042
25(OH)D水平	-0.176	0.049	12.716	0.839	0.761~0.924	<0.001

表6 血清MDA及25(OH)D水平预测孕妇发生不良妊娠结局的价值

因素	Cut-off	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
MDA	101.65	0.677(0.570~0.784)	0.500	0.869	0.369
25(OH)D	17.46	0.761(0.669~0.852)	0.696	0.770	0.466
二者联合		0.781(0.689~0.873)	0.717	0.770	0.488

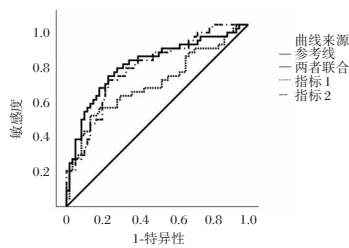


图1 ROC曲线图

3 讨论

本研究通过检测PE患者血清中的MDA与25(OH)D水平,揭示了二者在PE病程中的关键作用。本研究核心发现可概括为以下几点:首先,血清MDA水平随着PE病情加重而显著升高,而25(OH)D水平则呈现相反趋势,这表明氧化应激与维生素D缺乏共同参与了PE的进展。其次,两种标志物的异常与关键的临床并发症及不良妊娠结局显著相关。最重要的是,多因素Logistic回归分析确认了高MDA与低25(OH)D是PE患者发生不良妊娠结局的独立危险因素,并且两者联合检测展现出了优于单一指标的良好预测效能。这些结果为理解PE的病理生理机制和改善临床风险评估提供了新的实证依据。

研究结果显示,不仅重度PE患者血清MDA水平最高,而且在与不良结局相关的亚组中,MDA也显著升高。这与现有理论相符:MDA作为脂质过氧化的终产物,其水平升高直接反映了机体氧化损伤的严重程度,进而损害血管内皮功

能,促进炎症反应,最终导致高血压和多器官功能障碍^[7,11]。本研究的数据直接将MDA的水平与具体的临床表型联系起来,深化了其对PE病情严重程度和预后判断的临床价值。

同样,本研究观察到25(OH)D水平在PE患者中普遍降低,且降低程度与疾病严重性和并发症风险同步。这一发现为维生素D的保护作用提供了临床证据。维生素D可能通过其免疫调节和抗炎特性,抑制过度激活的炎症通路^[8,12],并维护血管内皮功能^[13-14],从而对抗PE的病理过程。本研究的数据表明,维生素D的缺乏不仅是PE的背景因素,更可能是推动病情向不良结局发展的重要驱动力。

本研究的最大亮点在于揭示了MDA与25(OH)D联合检测的临床潜力。单独来看,MDA和25(OH)D已显示出与PE的相关性,但两者联合构建的预测模型AUC达到0.781,其预测效能显著优于任一指标单独使用。这表明,氧化应激和维生素D缺乏可能通过不同的但又相互关联的机制共同促成不良妊娠结局,联合检测能从多路径更全面地评估患者的病理生理状态。这一发现具有重要的转化医学价值。相比于价格昂贵或技术复杂的检测方法,血清MDA和25(OH)D的检测更具性价比、易于在常规临床实验室开展,非常适合作为基层医院对PE患者进行风险分层和动态监测的辅助工具。对高危孕妇进行此类血清学标志物筛查,有助于早期识别那些可能发展为严重并发症或出现不良结局的个体,从而实现更密切的监护和更及时的干预,如加强抗氧化治疗或谨慎补充维生素D,以期改善母婴预后。

综上所述,本研究证实血清MDA升高和25(OH)D降低与PE的严重程度和不良妊娠结局密切相关,且二者联合检测展现出良好的预测价值。这为PE的病理机制提供了新的见解,并提示联合监测氧化应激和维生素D水平可能成为一种有前景的风险管理策略。未来的研究应着眼于扩大样本、区分亚型,并开展干预性临床试验,以验证纠正这些指标是否能够真正改善PE患者的临床结局。

参考文献

[1] Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2023,9(1): 8.
 [2] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(6): 1492-1495.

T2DM合并慢性牙周炎患者血清炎症因子和LDH水平与牙周病变的相关性

李盼盼¹ 刘怡然² 于天南³ 董世涛^{1*}

[摘要] 目的 探究2型糖尿病(T2DM)合并慢性牙周炎患者血清炎症因子和乳酸脱氢酶(LDH)水平与牙周病变的相关性。方法 回顾性选取2023年4月至2025年4月于承德市口腔医院就诊的T2DM合并慢性牙周炎患者104例,根据牙周病变程度分为轻度牙周炎组($n=42$)、中度牙周炎组($n=44$)、重度牙周炎组($n=18$),收集患者临床资料,检测患者炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]和LDH水平,采用Logistic回归分析牙周病变程度影响因素,采用Spearman相关系数分析血清炎症因子和LDH水平与牙周病变的相关性;采用ROC曲线分析血清炎症因子和LDH对牙周病变的预测价值。结果 三组HbA1c、FPG、口腔菌斑指数(PLI)、IL-6、TNF- α 、LDH水平比较:轻度牙周炎组<中度牙周炎组<重度牙周炎组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析显示,T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度与HbA1c、PLI、IL-6、LDH相关($P<0.05$);相关性分析显示,T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度与血清IL-6、TNF- α 、LDH呈正相关($P<0.05$);ROC曲线显示,血清炎症因子IL-6、LDH及两者联合预测T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变的AUC分别为0.838、0.646、0.936。结论 血清IL-6、TNF- α 、LDH水平与T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度呈正相关,且血清炎症因子IL-6、TNF- α 与LDH联合能够有效预测牙周病变。

[关键词] 2型糖尿病;慢性牙周炎;炎症因子;乳酸脱氢酶;牙周病变

Correlation between serum inflammatory factors and LDH levels and periodontal lesion in patients with T2DM and chronic periodontitis

LI Panpan¹, LIU Yiran², YU Tiannan³, DONG Shitao^{1*}

(1. Department of Special Clinic, 2. Department of Periodontal, 3. Department of General, Chengde Stomatological Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum inflammatory factors and lactate dehydrogenase (LDH) levels and periodontal lesion in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with chronic periodontitis. **Methods** A total of 104 patients with T2DM complicated by chronic periodontitis, who were treated in the hospital from April 2023 to April 2025, were retrospectively selected. They were categorized into three groups based on the severity of their periodontal lesions: mild periodontitis group ($n=42$), moderate periodontitis group ($n=44$), and severe periodontitis group ($n=18$). The clinical data of the patients were collected, and the levels of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], and LDH were measured. Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the severity of periodontal lesions. Spearman correlation coefficient was utilized to analyze the correlation between serum inflammatory factors, LDH, and the severity of periodontal lesions. An ROC curve was drawn to analyze the predictive value of serum inflammatory factors and LDH on the severity of periodontal lesions. **Results** The levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c), FPG, oral plaque index (PLI), IL-6, TNF- α , and LDH in the three groups were expressed as mild periodontitis group < moderate periodontitis group < severe periodontitis group, with statistical differences ($P<0.05$). The degree of periodontal lesions in patients with T2DM complicated with chronic periodontitis is related to HbA1c, PLI, IL-6, and LDH ($P<0.05$). The ROC curve found that the AUCs of serum inflammatory factors IL-6, LDH, and their combination in predicting periodontal lesions in patients with T2DM and chronic periodontitis were 0.838, 0.646, and 0.936 respectively. **Conclusion** The levels of serum IL-6, TNF- α , and LDH are positively correlated with the severity of periodontal lesions in

基金项目:承德市科技计划项目(202402A003)

作者单位:1.承德市口腔医院特诊科,河北,承德 067000

2.承德市口腔医院牙周科,河北,承德 067000

3.承德市口腔医院综合科,河北,承德 067000

*通信作者:董世涛, E-mail:love_china08@163.com

patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated by chronic periodontitis. The combination of serum inflammatory factors IL-6, TNF- α , and LDH can effectively predict periodontal lesions.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes mellitus; Chronic periodontitis; Inflammatory factors; Lactate dehydrogenase; Periodontal lesion

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与慢性牙周炎均为全球高发的慢性疾病,近年来研究证实两者之间存在密切的双向关联^[1]。牙周致病菌及其产物可穿透牙周上皮屏障,引起菌血症,同时刺激机体产生大量促炎细胞因子等^[2-3],这些炎症因子不仅可加重局部牙周组织破坏,还可通过血液到达全身,影响糖代谢和脂肪代谢^[4]。高血糖状态又进一步加剧口腔致病菌的毒性,形成炎症-高血糖-炎症的恶性循环。近年来,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)作为组织损伤的生物标志物,在牙周病变评估中受到关注^[5]。研究表明^[6],T2DM合并慢性牙周炎患者血清LDH水平与牙周临床指标呈显著正相关。LDH作为糖酵解关键酶,其水平升高可能反映牙周组织在炎症和高血糖双重作用下的代谢紊乱^[7]。本研究拟通过检测T2DM合并慢性牙周炎患者血清炎症因子和LDH水平,分析其与牙周病变的相关性,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取于承德市口腔医院就诊的104例T2DM合并慢性牙周炎患者,就诊时间2023年4月至2025年4月。纳入标准:①患者临床资料完整;②符合T2DM和慢性牙周炎的诊断标准^[8-9];③无沟通障碍,意识清醒;④成年患者。排除标准:①合并除糖尿病以外的代谢性疾病;②合并免疫系统疾病;③合并恶性肿瘤;④合并除牙周炎其他口腔方面疾病。本研究经承德市口腔医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过临床资料收集患者性别、年龄、T2DM病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、口腔菌斑指数(PLI)、是否合并高血压、是否合并心脏病、吸烟史、饮酒史。

1.2.2 炎症因子检测

采集患者4 mL静脉血,离心(3 000 r/min,离心半径为15 cm,离心10 min),取血清,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,试剂盒分别购于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司、上海信裕生物科技有限公司。

1.2.3 LDH检测

血液采集和处理同上,采用全自动生化分析仪(迈瑞医BS-830)检测血清LDH水平。

1.2.4 牙周病变程度评估及分组

轻度牙周炎:牙龈轻度红肿,探诊出血,牙周袋深度 <4 mm,附着丧失1~2 mm,X线显示牙槽骨吸收 \leq 根长1/3,牙齿无松动或轻度敏感;中度牙周炎:牙龈明显红肿,探诊出

血伴溢脓,牙周袋深度4~6 mm,附着丧失3~4 mm,X线显示牙槽骨吸收1/3~1/2根长,牙齿轻度松动;重度牙周炎:牙龈萎缩或脓肿形成,牙周袋深度 >6 mm,附着丧失 ≥ 5 mm,X线显示牙槽骨吸收 $>1/2$ 根长,牙齿II~III度松动或移位^[10]。本研究104例患者,有42例患者为轻度牙周炎,44例患者为中度牙周炎,18例患者为重度牙周炎,分别纳入轻度牙周炎组($n=42$)、中度牙周炎组($n=44$)、重度牙周炎组($n=18$)。

1.3 统计学方法

数据分析软件选用SPSS 27.0。计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;影响因素采用Logistic回归分析;相关性采用Spearman相关系数分析;预测价值采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较

三组HbA1c、FPG、PLI、IL-6、TNF- α 、LDH水平比较:轻度牙周炎组 $<$ 中度牙周炎组 $<$ 重度牙周炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、性别、T2DM病程、高血压史、心脏病史、吸烟史、饮酒史等临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度影响因素分析

自变量为表1中有统计学意义的指标(HbA1c、FPG、PLI、IL-6、TNF- α 、LDH均为实际值),因变量为牙周病变程度(轻度、中度=0,重度=1),Logistic回归分析显示,T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度与HbA1c、PLI、IL-6、LDH相关($P < 0.05$)。见表2。

2.3 T2DM合并慢性牙周炎患者血清炎症因子和LDH水平与牙周病变的相关性分析

相关性分析显示,T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度与血清IL-6、TNF- α 、LDH呈正相关($r=0.425$ 、 0.475 、 0.531 , $P < 0.05$)。

2.4 血清炎症因子IL-6、LDH及两者联合对T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变的预测价值

ROC曲线显示,血清炎症因子IL-6、LDH及两者联合预测T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变的AUC分别为0.838、0.646、0.936。见表3、图1。

3 讨论

T2DM与慢性牙周炎存在双向病理关联,高血糖状态通过微血管病变、免疫功能下降等机制加速牙周组织破坏,而牙周炎产生的炎症因子可进入血液循环,加剧胰岛素抵抗,形成恶性循环^[11]。现有研究表明^[12],牙周炎患者血清炎症因子水

表1 三组临床资料比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

临床资料	轻度牙周炎组(n=42)	中度牙周炎组(n=44)	重度牙周炎组(n=18)	F值/ χ^2 值	P值	
年龄(岁)	64.35±4.22	64.68±4.33	65.07±4.62	0.183	0.834	
性别	男	22(52.38)	24(54.55)	10(55.56)	0.066	0.967
	女	20(47.62)	20(45.45)	8(44.44)		
T2DM病程(年)	5.65±1.24	5.78±1.33	5.57±1.54	0.192	0.826	
HbA1c(%)	7.21±1.21	7.84±1.38 ^a	9.05±1.65 ^{ab}	69.600	<0.001	
FPG(mmol/L)	7.51±1.51	8.67±1.64 ^a	11.65±1.84 ^{ab}	40.930	<0.001	
PLI	1.36±0.24	1.82±0.31 ^a	2.15±0.41 ^{ab}	49.280	<0.001	
高血压史	18(42.86)	20(45.45)	8(44.44)	0.059	0.971	
心脏病史	6(14.29)	7(15.91)	4(22.22)	0.591	0.744	
吸烟史	24(57.14)	23(52.27)	11(61.11)	0.881	0.644	
饮酒史	19(45.24)	21(47.43)	9(50.00)	2.097	0.350	
IL-6(pg/mL)	14.21±2.51	16.94±2.61 ^a	19.65±2.84 ^{ab}	29.600	<0.001	
TNF- α (μ g/L)	3.05±0.83	5.27±1.62 ^a	8.94±1.72 ^{ab}	116.700	<0.001	
LDH(U/L)	254.68±25.65	275.47±24.65 ^a	301.65±26.35 ^{ab}	22.510	<0.001	

注:与轻度牙周炎组相比,^aP<0.05;与中度牙周炎组相比,^bP<0.05。

表2 T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度影响因素的

Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P值
HbA1c	0.038	0.015	6.418	1.039(1.009~1.070)	0.012
PLI	0.054	0.022	6.025	1.055(1.011~1.102)	0.015
IL-6	0.047	0.018	6.818	1.048(1.012~1.086)	0.009
LDH	0.037	0.013	8.101	1.038(1.012~1.064)	0.005

表3 血清炎症因子IL-6、LDH及两者联合对T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变的预测价值分析

指标	敏感度	特异度	截断值	曲线下面积	95% CI	P值
IL-6	0.778	0.826	>17.685	0.838	0.733~0.942	<0.001
LDH	0.889	0.407	>286.35	0.646	0.512~0.780	0.036
联合	0.889	0.872		0.936	0.885~0.987	<0.001

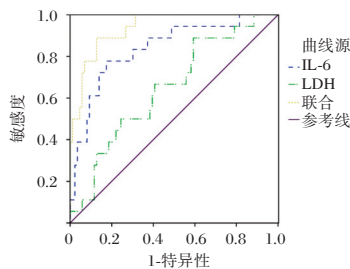


图1 ROC曲线图

平显著升高,且与牙周病变严重程度正相关。此外,LDH作为细胞损伤标志物,其唾液水平与牙周炎进展及全身炎症密切相关,尤其在超重人群中更为显著。本研究系统探讨T2DM合并慢性牙周炎患者中血清炎症因子和LDH水平与牙周病变程度,以期牙周炎早期筛查和个性化治疗提供新思路。

本研究三组HbA1c、FPG、PLI、IL-6、TNF- α 、LDH水平比较:轻度牙周炎组<中度牙周炎组<重度牙周炎组;进一步Logistic回归分析和相关性分析显示,T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度与HbA1c、PLI、IL-6、LDH;T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变程度与血清IL-6、TNF- α 、LDH呈正相关。杨婷婷等^[13]研究显示,LDH在T2DM合并慢性牙周炎患者血清中明显升高,且与牙周病变程度有关,与本研

究结果相似。分析原因:①长期高血糖导致AGEs在牙周组织中沉积,激活RAGE受体,引发氧化应激和炎症反应,加速牙槽骨吸收。HbA1c升高会抑制成纤维细胞增殖,减少胶原合成,导致牙周组织修复能力下降^[14]。另外,HbA1c水平与血清炎症因子呈正相关,这些因子通过血液循环加重牙周局部炎症,促进破骨细胞活化。高血糖会抑制中性粒细胞功能,削弱对牙周致病菌的清除能力,加剧感染。HbA1c升高还会导致牙龈微循环障碍,局部供氧不足,进一步降低牙周组织抵抗力^[15]。②PLI反映菌斑堆积程度,而菌斑生物膜中的致病菌会分泌毒素和酶类物质,直接破坏牙周组织的胶原纤维和牙槽骨。T2DM患者的高血糖环境会促进菌斑中致病菌的增殖,加剧局部炎症反应。牙菌斑中的细菌代谢产物可激活中性粒细胞和巨噬细胞,导致炎症介质过度释放,进一步加重牙周组织破坏。T2DM患者的免疫调节功能受损,对菌斑的清除能力下降,形成恶性循环^[16]。③IL-6由牙周组织中的巨噬细胞、成纤维细胞及中性粒细胞分泌,在T2DM患者的高血糖环境下,其表达水平显著升高。IL-6通过激活JAK-STAT3信号通路,促进破骨细胞分化,加速牙槽骨吸收,同时抑制成骨细胞活性,导致牙周附着丧失和探诊深度增加。另外,IL-6会抑制中性粒细胞趋化功能,削弱对牙周致病菌的清除能力,加剧感染^[17]。④LDH是细胞能量代谢的关键酶,其水平升高反映组织损伤和细胞坏死。在T2DM合并慢性牙周炎患者中,高血糖状态导致牙周组织缺氧和微循环障碍,引发局部细胞损伤,LDH释放进入血液,与牙周探诊深度和附着丧失呈正相关。而T2DM患者的持续高血糖通过激活糖酵解途径,增加LDH活性,同时促进活性氧生成,进一步破坏牙周组织^[18]。进一步ROC曲线显示,血清炎症因子IL-6、LDH及两者联合预测T2DM合并慢性牙周炎患者牙周病变的AUC分别为0.838、0.646、0.936,提示血清炎症因子与LDH联合对牙周病变的预测价值更高。T2DM合并慢性牙周炎患者建议定期检测HbA1c、IL-6、TNF- α 、LDH水平,定期评估PLI,一旦发现HbA1c、IL-6、TNF- α 、LDH水平升高,应采取合理的干预措施,预防牙周病变加重。

综上所述,血清 IL-6、TNF- α 、LDH 水平与 T2DM 合并慢性牙周炎患者牙周病变程度呈正相关,且血清炎症因子 IL-6、TNF- α 与 LDH 联合能够有效预测牙周病变。检测 T2DM 合并慢性牙周炎患者 IL-6、TNF- α 、LD 水平能够辅助评估牙周病变程度。

参考文献

- [1] Zhang X, Wang M, Wang X, et al. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56(6): 1019-1027.
- [2] 潘海兴,章彬,宋玮华.负载姜黄素的核壳结构纳米纤维膜对牙周炎牙槽骨吸收的影响[J].*保健医学研究与实践*,2024, 21(S1):23-27.
- [3] 马翠,马永平,柴勇,等.口腔种植引发牙周炎伴焦虑患者外周血 TLR4/NF- κ B 及 NLRP3 炎症小体通路的变化及意义[J].*分子诊断与治疗杂志*,2025, 17(07):1356-1359.
- [4] Mata-Monterde M, Serrano-Valcarce A, Almiñana-Pastor PJ, et al. miRNAs as Epigenetic Biomarkers in the Study of the Bidirectional Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Periodontitis: A Systematic Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19):10723.
- [5] Sangappa SB, Mysore Babu H, C Savadi R, et al. Diagnostic accuracy of salivary hemoglobin, lactate dehydrogenase and Interleukin-6 to determine chronic periodontitis and tooth loss in type 2 diabetics [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2024, 14(5):606-613.
- [6] Irie K, Sato S, Kamata Y, et al. Estimation of Periodontal Inflamed Surface Area by Salivary Lactate Dehydrogenase Level Using a Test Kit [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(19):5904.
- [7] Sato S, Irie K, Mochida Y, et al. Compatibility of salivary lactate dehydrogenase level using a test kit with the community periodontal index in Japanese adults [J]. *Odontology*, 2025, 113(3):1232-1238.
- [8] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院),中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组,田慧.中国老年2型糖尿病诊疗措施专家共识(2018年版)[J].*中华内科杂志*, 2018, 57(9):626-641.
- [9] Kazem NM, Abdulkareem AA, Milward MR. Salivary E-cadherin as a biomarker for diagnosis and predicting grade of periodontitis [J]. *J Periodontol Res*, 2023, 58(4): 715-722.
- [10] Wang C, Zhou B. Associations of blood glucose, helper T cells and cytokine levels with degree of periodontal lesion in type 2 diabetes mellitus patients accompanied by chronic periodontitis [J]. *Afr Health Sci*, 2023, 23(2):239-245.
- [11] 唐杰,张祥,丁修明.微翻瓣牙槽嵴保存对伴重度牙周炎和重度骨破坏的磨牙拔牙后种植疗效的影响[J].*转化医学杂志*, 2025, 14(4):140-144.
- [12] Zhang Z, Cui S, Fu Y, et al. Mechanical force induces mitochondria-mediated anaerobic oxidation in periodontal ligament stem cells [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):57.
- [13] 杨婷婷,黄一丹,杨蓉蓉,等.2型糖尿病合并慢性牙周炎患者血清 LRG1、LDH 与牙周指标和牙周病变程度的关系[J].*实用医学杂志*, 2024, 40(16):2250-2255.
- [14] Wang C, Zhou B. Associations of blood glucose, helper T cells and cytokine levels with degree of periodontal lesion in type 2 diabetes mellitus patients accompanied by chronic periodontitis [J]. *Afr Health Sci*, 2023, 23(2):239-245.
- [15] Zhao D, Sun Y, Li X, et al. Association between Periodontitis and HbA1c Levels in Non-Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(19):2649.
- [16] Chen Z, Deng H, Sun K, et al. Prevalence of chronic periodontitis in patients undergoing peritoneal dialysis and its correlation with peritoneal dialysis-related complications [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1):71.
- [17] 姜星.白藜芦醇补充剂对慢性牙周炎患者牙周健康指标及炎症标志物的影响[J].*转化医学杂志*, 2024, 13(3):474-476486.
- [18] Rawdhah R, Mahmood MS. Salivary lactate dehydrogenase and salivary total protein as potential biomarkers for screening periodontal disease [J]. *Saudi Dent J*, 2023, 35(7):827-833.

(上接第 551 页)

- [3] Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 341-354.
- [4] Wang Y, Li B, Zhao Y. Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883404.
- [5] Han C, Huang P, Lyu M, et al. Oxidative Stress and Preeclampsia-Associated Prothrombotic State [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11).
- [6] Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, et al. Oxidative Stress in Pregnancy [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12).
- [7] Lankin VZ, Tikhaze AK, Melkumyants AM. Malondialdehyde as an Important Key Factor of Molecular Mechanisms of Vascular Wall Damage under Heart Diseases Development [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1).
- [8] Sirbe C, Rednic S, Grama A, et al. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17).
- [9] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020) [J].*中华妇产科杂志*, 2020, 55(4): 227-238.
- [10] 朱小红,刘惠娜,赵珂,等.血清 TRAF6、Talin1 水平对子痫前期孕妇不良妊娠结局的预测价值 [J].*东南大学学报(医学版)*, 2023, 42(1): 85-91.
- [11] Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, et al. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 3864941.
- [12] Chou PC, Chen YH, Chung TK, et al. Supplemental 25-hydroxycholecalciferol Alleviates Inflammation and Cardiac Fibrosis in Hens [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21).
- [13] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(1): 160-169.
- [14] Kruger IM, Kruger MC, Doak CM, et al. The association of 25(OH)D with blood pressure, pulse pressure and carotid-radial pulse wave velocity in African women [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54554.

广东某医院青春期和育龄期PCOS患者雄激素与糖脂代谢之间的临床特征分析

龙铭坚¹ 穆小萍¹ 郑洗华¹ 赖科峰¹ 罗有文¹ 钟峰¹ 熊玉锋^{2*}

[摘要] **目的** 探讨广东某医院青春期和育龄期多囊卵巢综合征(PCOS)患者的雄激素与糖脂代谢相关指标的临床特征,为不同年龄段PCOS的个性化诊断、早期干预甚至治疗提供指导依据。**方法** 回顾性收集2018年1月至2020年1月在广东某医院诊断为PCOS的患者共计1 939例作为PCOS组,另外选取健康妇女300名作为健康对照组,检测研究对象在基础状态下雄激素及糖脂代谢的相关指标。通过血清睾酮(TT)水平将PCOS患者分为高睾酮组和低睾酮组,比较青春期和育龄期PCOS患者在不同雄激素状态下的糖脂代谢特征。**结果** PCOS组FPG、FINS、TG、TC、LDL-C、HDL-C等指标明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在总体PCOS患者、青春期PCOS患者、育龄期PCOS患者中,高雄激素组的TT、A2、DHEAS均高于低雄激素组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在总体PCOS患者、青春期PCOS患者和育龄期PCOS患者中,高雄激素组和低雄激素组的FPG、FINS、HOMA-IR比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在总体PCOS患者和育龄期PCOS患者中,高雄激素组和低雄激素组的TC、LDL-C、HDL-C比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而TG比较差异无统计学意义($P>0.05$);在青春期PCOS患者中,高雄激素组和低雄激素组TG、TC、LDL-C、HDL-C比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。**结论** 不同年龄段的PCOS患者存在明显的糖脂代谢异常,且育龄期PCOS患者比青春期PCOS患者更容易发生脂类代谢紊乱,在PCOS的诊疗过程中,针对不同年龄段患者需要重点关注TC、LDL-C、HDL-C等指标的差异。

[关键词] 多囊卵巢综合征;睾酮;高雄激素;糖脂代谢

Clinical characteristics analysis of androgen and glucose-lipid metabolism in PCOS patients of adolescent and reproductive age in a hospital in Guangdong Province

LONG Mingjian¹, MU Xiaoping¹, ZHENG Xianhua¹, LAI Kefeng¹, LUO Youwen¹, ZHONG Feng¹, XIONG Yufeng^{2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Women and Children hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511400; 2. Department of Laboratory Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical characteristics of androgen and glucolipid metabolism in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) during adolescence and childbearing age in Guangdong, and to provide guidance for the individualized diagnosis, treatment and even early intervention of PCOS in different age groups. **Methods** As a PCOS group, 1 939 cases of PCOS were collected from January 2018 to January 2020 at the Guangdong Women and Children Hospital. These cases were tested for androgen and glycolipid metabolism in their basal state. 300 cases of healthy women were selected as a control group. The PCOS patients were divided into high and low testosterone groups based on their serum testosterone levels. This division allowed us to compare the glycolipid metabolism of adolescent and reproductive age PCOS patients in different androgen states. **Results** The FPG, FINS, TG, TC, LDL-C, HDL-C, and other indicators in the PCOS group were significantly higher than those in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In overall PCOS patients, adolescent PCOS patients, and reproductive age PCOS patients, the TT, A2, and DHEAS levels in the high androgen group were higher than those in the low androgen group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference ($P>0.05$) in FPG, FINS, and HOMA-IR between the high androgen group and the low androgen group among overall PCOS

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2020463)

作者单位:1. 广东省妇幼保健院临床检验中心,广东,广州 511400

2. 南方医科大学南方医院检验科,广东,广州 510515

*通信作者:熊玉锋, E-mail:xyuf9002@smu.edu.cn

patients, adolescent PCOS patients, and PCOS patients of childbearing age. There was a statistically significant difference ($P < 0.05$) in TC, LDL-C, and HDL-C between the high androgen group and the low androgen group in overall PCOS patients and those of childbearing age, while there was no statistically significant difference ($P > 0.05$) in TG comparison. In adolescent PCOS patients, there was no statistically significant difference ($P < 0.05$) in TG, TC, LDL-C, and HDL-C between the high androgen group and the low androgen group.

Conclusion PCOS patients with different ages exhibit abnormal glucose and lipid metabolism at various ages. Women of childbearing age with PCOS are more susceptible to lipid metabolism disorders compared to adolescent patients. When diagnosing and treating PCOS, it is important to consider variations in TC, LDL-C, HDL-C, and other indicators based on the patients' age.

[KEY WORDS] Polycystic ovary syndrome; Testosterone; High androgens; Glycolipid metabolism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌疾病^[1],发病率在育龄期妇女中能占到6%~21%,在无排卵的不孕症患者中发病率可达50%~70%。多发病于青春期并发展、延伸至成年期,是一种贯穿着女性一生的疾病^[2-3]。其临床表现具有多态性,因环境、种族、地域、年龄段等不同而有差异,其中以稀发排卵或无排卵、高雄激素、胰岛素抵抗及脂代谢异常等为主要特征^[4-6]。

高雄激素贯穿着PCOS疾病的发展及并发症发生的整个过程,而且雄激素水平升高会导致内分泌代谢紊乱,从而提升引发PCOS并发症的风险^[7-8]。目前,虽然已有不少学者提出了重视PCOS患者糖脂代谢紊乱的问题,但由于PCOS患者的临床表现具有异质性,不同的人群中其临床表现会出现差异^[9-10]。本研究通过分析就诊于广东某医院的PCOS患者,旨在了解不同年龄段的PCOS患者雄激素与糖脂代谢之间的临床特征,为临床个性化诊断和治疗PCOS提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2018年1月至2020年1月在广东某医院诊断为PCOS的患者共计1 939例,其中青春期的PCOS患者223例,平均年龄为(18.73±1.53)岁;育龄期的PCOS患者1 716例,平均年龄为(26.53±3.86)岁。纳入标准:严格依据2003年美国生殖医学会以及欧洲人类生殖与胚胎学会提出的鹿特丹标准^[11]首诊为PCOS;排除标准:①排除近3个月服用过避孕药、激素类药物、降糖药物、影响脂代谢药物等。②排除合并有内分泌系统疾病的患者,比如罹患卵巢肿瘤等其他相关疾病。

所有PCOS患者纳入PCOS组,且按照雅培血清睾酮测定试剂盒参考范围,将PCOS组再分为两小组:血清睾酮浓度>1.97 nmol/L为高雄激素组(634例);血清睾酮浓度≤1.97 nmol/L则为低雄激素组(1 305例)。另外选取健康妇女300名作为健康对照组,平均(33.12±4.79)岁。本研究已申请知情同意豁免,并获得医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 雄激素相关指标测定

睾酮(testosterone, TT)、雄烯二酮(androstenedione, A₂)、硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)采用雅培的配套试剂盒使用全自动化学发光免疫分析仪(雅培

i-2000SR)进行检测。所有纳入研究的患者于月经开始的第3~5天抽血,按全自动化学发光免疫分析仪(雅培i-2000SR)使用说明书进行检测,并记录结果。

1.2.2 糖类代谢指标测定

纳入研究的患者隔夜禁食12小时后于次日清晨抽取前臂静脉血,FPG(fasting plasma glucose, FPG)采用贝克曼的配套试剂盒使用全自动生化分析仪(贝克曼AU5800)基于己糖激酶法检测,FINS(fasting insulin, FINS)采用雅培的配套试剂盒使用全自动化学发光免疫分析仪(雅培i-2000SR)进行检测。

1.2.3 脂类代谢指标测定

纳入研究的患者隔夜禁食12小时后于次日清晨抽取前臂静脉血,血脂四项中的甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)均采用贝克曼的配套试剂盒使用全自动生化分析仪(贝克曼AU5800)检测。

1.2.4 指标计算

HOMA即HOMA稳态模型,HOMA-IR是专门用于评价个体胰岛素抵抗水平的指标。其计算方法为HOMA-IR=FPG(mmol/L)×FINS(mIU/L)/22.5。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0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 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCOS患者与健康人群糖脂代谢相关指标比较

PCOS组FPG、FINS、TG、TC、LDL-C、HDL-C等指标明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同雄激素状态下PCOS患者雄激素相关指标比较

在总体PCOS患者、青春期PCOS患者、育龄期PCOS患者中,高雄激素组的TT、A₂、DHEAS均高于低雄激素组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同雄激素状态下PCOS患者糖类代谢相关指标比较

在总体PCOS患者、青春期PCOS患者和育龄期PCOS患者中,高雄激素组和低雄激素组的FPG、FINS、HOMA-IR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表1 PCOS组与健康对照组糖脂代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)	FINS (μ U/mL)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
PCOS组	1 939	5.00±0.48	12.45±8.46	1.33±0.93	5.02±0.88	1.46±0.30	2.84±0.75
健康对照组	300	4.85±0.42	9.95±6.73	0.99±0.62	4.79±0.86	1.50±0.26	2.31±0.65
t值		5.28	5.28	8.33	4.28	-2.73	12.86
P值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00

注:与同年龄段低雄激素组比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 不同雄激素状态下PCOS患者雄激素相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TT (nmol/L)	A ₂ (nmol/L)	DHEAS (μ g/dL)
总体				
高雄激素组	634	2.54±1.12 ^a	16.70±4.90 ^a	374.48±152.90 ^a
低雄激素组	1 305	1.45±0.34	11.26±4.47	307.21±115.04
t值		-24.12	-23.57	-9.81
P值		0.00	0.00	0.00
青春期				
高雄激素组	66	2.55±0.62 ^a	17.21±5.80 ^a	403.23±161.89 ^a
低雄激素组	157	1.49±0.32	12.16±4.75	313.96±120.56
t值		-13.24	-6.78	-4.54
P值		0.00	0.00	0.00
育龄期				
高雄激素组	568	2.54±1.16 ^a	16.64±4.79 ^a	371.14±151.62 ^a
低雄激素组	1 148	1.44±0.34	11.14±4.42	306.29±114.29
t值		-22.07	-23.58	-9.00
P值		0.00	0.00	0.00

注:与同年龄段低雄激素组比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 不同雄激素状态下PCOS患者糖类代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)	FINS (μ U/mL)	HOMA-IR
总体				
高雄激素组	634	5.01±0.43	13.26±9.75 ^a	2.78±1.75
低雄激素组	1 305	5.00±0.50	12.06±7.74	2.81±2.19
t值		-0.10	-2.69	0.32
P值		0.92	0.07	0.75
青春期				
高雄激素组	66	4.92±0.32	14.37±10.67	2.80±1.78
低雄激素组	157	4.84±0.38	13.18±7.54	2.56±1.64
t值		-1.48	-0.94	-0.97
P值		0.14	0.35	0.33
育龄期				
高雄激素组	568	5.02±0.44	13.12±9.64	2.78±1.75
低雄激素组	1 148	5.03±0.51	11.91±7.76	2.85±2.25
t值		0.39	-2.61	0.70
P值		0.69	0.09	0.49

2.4 不同雄激素状态下PCOS患者脂类代谢相关指标比较

在总体PCOS患者和育龄期PCOS患者中,高雄激素组和低雄激素组的TC、LDL-C、HDL-C比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而TG比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在青春

期PCOS患者中,高雄激素组和低雄激素组TG、TC、LDL-C、HDL-C比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 不同雄激素状态下PCOS患者脂类代谢相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
总体					
高雄激素组	634	1.33±0.92	5.19±0.86 ^a	2.94±0.77 ^a	1.54±0.30 ^a
低雄激素组	1 305	1.34±0.93	4.94±0.87	2.79±0.73	1.42±0.29
t值		0.13	-6.03	-4.17	-8.04
P值		0.89	0.00	0.00	0.00
青春期					
高雄激素组	66	1.08±0.54	4.95±0.82	2.69±0.66	1.57±0.30
低雄激素组	157	1.18±0.73	4.87±0.93	2.71±0.79	1.49±0.30
t值		0.94	-0.57	0.20	-1.81
P值		0.35	0.57	0.84	0.07
育龄期					
高雄激素组	568	1.36±0.95	5.22±0.86 ^a	2.97±0.77 ^a	1.53±0.30 ^a
低雄激素组	1 148	1.36±0.96	4.95±0.87	2.80±0.73	1.41±0.29
t值		-0.02	-6.17	-4.34	-7.86
P值		0.99	0.00	0.00	0.00

注:与同年龄段低雄激素组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

雄激素升高有临床表现与生化表现两种表现形式,生化表现最主要为血清睾酮升高。本研究通过对PCOS患者利用血清睾酮水平进行分组,发现青春期和育龄期的PCOS患者血清睾酮水平高于正常值。PCOS患者通常会伴有不同程度的糖类代谢紊乱表现,如胰岛素抵抗、糖尿病等^[12-13]。本研究选取了FPG、FINS两个糖类代谢指标,并通过计算得出HOMA0-IR以了解患者胰岛素抵抗情况。研究提示,PCOS患者的雄激素水平与糖类代谢紊乱无显著相关,高雄激素水平可能并不是引起糖类代谢紊乱的独立危险因素。除了糖类代谢紊乱之外,脂类代谢紊乱在PCOS患者中同样也是不可忽视的^[14-15]。此外,目前已知多种因素与PCOS的发病相关,其中包括遗传因素、发育因素、神经内分泌机制、炎症因素、肠道菌群、环境因素等。在遗传因素中,青春期PCOS患者与健康青少年相比具有更高的家族史阳性率,且其发病与多种基因的突变相关;在发育因素中,过度暴露于雄激素的女性胎儿成年后更容易诱发类似PCOS的表型;在PCOS患者神经内分泌机制中,由于下丘脑-垂体-卵巢轴失衡,导致GnRH神经元异常激活,诱发高雄激素血症并导致PCOS高雄激素的恶性循环;在炎症因素中,氧化应激和慢性低度炎症与PCOS的无排卵、高雄激素血症、胰岛素抵抗、肥胖等发病因素有关,可在PCOS的病理生理机制中共同作用,形成恶性循环;在肠道菌群因素中,肠道菌群可能通过调节能量吸收、胆汁酸代谢、短链脂肪酸代谢、支链氨基酸代谢、脂多糖循环移位等途径诱导PCOS发生;在环境因素中,青春期不良饮食习惯、生活方式、环境内分泌干扰物、吸烟史、烟雾暴露及空气污染都可能与PCOS发病存在关联^[16]。本研究提示脂类代谢异常与雄激素水平有关;但血脂指标在青春期PCOS患者中无显著性差异说明随着年龄的增长PCOS患者病情易加重且发生脂类代谢异常的临床表现更加明显。本次研究中PCOS患者的TG指标的差异无统计学意义,与国外研究的观点相符,究其原因可能是由于TG易受到环境与遗传等多种因素影响^[17-18]。

本研究表明相对于糖类代谢紊乱,脂类代谢异常为PCOS患者更中心、更早期的表现。因此,面对PCOS患者,临床上需要给予雄激素和脂类代谢相关指标足够的重视,尤其是对PCOS患者应加强监护以进行有效的干预和针对性治疗。

参考文献

[1] Escobar-Morreale H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270-284.

[2] Velissariou M, Athanasiadou C R, Diamanti A, et al. The impact of intermittent fasting on fertility: A focus on polycystic ovary syndrome and reproductive outcomes in Women-A systematic review[J]. *Metabol Open*, 2025, 25: 100341.

[3] Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(1): 25-39.

[4] Demir İ, Guler A. Association of decreased myonectin levels with metabolic and hormonal disturbance in polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020:1-4.

[5] Stanczak NA, Grywalska E, Dudzinska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2357737.

[6] Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life[J]. *Ther Adv Reprod Health*, 2020, 14: 2633494120911038.

[7] Fernandez EDT, McClung SJ, Morato JG, et al. Role of Obesity and Adrenergic Activation in the Androgen-Induced Cardiometabolic Abnormalities in PCOS[J]. *FASEB J*, 2020, 34(S1): 1-1.

[8] Ting Z, Xinghua T, Xiao X, Lingchuan L, et al. The impact of androgen levels on serum metabolic profiles in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2024, 40(1): 2352136.

[9] Sanchez-Garrido M A, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies[J]. *Mol Metab*, 2020, 35: 100937.

[10] Wang M, Zhao D, Xu L, et al. Role of PCSK9 in lipid metabolic disorders and ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome[J]. *Metab*, 2019, 94: 47-58.

[11] Rotterdam Eshre/Asrm - Sponsored. PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.

[12] Begum R F, Vellapandian C, Mohan S. Examining symptom and quality of life in polycystic ovarian syndrome: a web-based cross-sectional study[J]. *Future Sci OA*, 2024, 10(1): 2430878.

[13] Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, et al. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(1): h0z042.

[14] Gunning MN, Sir Petermann T, Crisosto N, et al. Cardio-metabolic health in offspring of women with PCOS compared to healthy controls: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(1): 103-117.

[15] Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2013, 56(3): 137-142.

[16] 高慧慧,钱贝冉,倪艳,等.多囊卵巢综合征发病机制研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(4): 1049-1054.

[17] Pena AS, Codner E, Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8).

[18] Jozkowiak M, Piotrowska-Kempisty H, Kobylarek D, et al. The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction[J]. *Cells*, 2022, 12(1).

加味星蒺承气汤对急性缺血性脑卒中患者中医证候、脑部血流及BDNF/TrkB信号通路相关指标的影响

李乐¹ 刘坤^{2*} 嵇媛³

[摘要] **目的** 分析加味承气汤对急性缺血性脑卒中(CIS)患者中医证候、脑部血流及脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体B(TrkB)信号通路相关指标的影响。**方法** 2022年5月至2025年5月南京市栖霞区医院收治的CIS患者104例,通过随机数字表法将其分为A组($n=52$)、B组($n=52$)。A组患者予以常规西医治疗,B组患者在A组基础上联合加味星蒺承气汤治疗,两组均治疗2周。比较两组治疗前、治疗后中医证候积分、脑部血流[脑血管特征性阻抗(ZCV)、动态阻抗(DR)、大脑中动脉平均血流速度(MBF)、平均血流量(CBF)]、BDNF/TrkB信号通路相关指标(BDNF、TrkB、CGRP蛋白)、炎症反应[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)],治疗期间安全性。**结果** 治疗后两组半身不遂、言语蹇涩、口舌歪斜、偏身麻木、头痛目眩、咯痰或痰多、腹胀便干便秘评分,脑血管特征性阻抗(ZCV)、动态阻抗(DR),血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、BDNF、TrkB、降钙素基因相关肽(CGRP)水平降低,且B组低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组大脑中动脉平均血流速度(MBF)、平均血流量(CBF),血清白细胞介素-4(IL-4)水平升高,且B组高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加味星蒺承气汤治疗可改善CIS患者中医证候,调节脑部血流,下调BDNF/TrkB信号通路相关指标,减轻炎症反应,安全性良好。

[关键词] 加味承气汤;急性缺血性脑卒中;中医证候;脑部血流;脑源性神经营养因子;酪氨酸激酶受体B

Effects of Jiawei Xinglou Chengqi Decoction on Traditional Chinese Medicine syndromes, cerebral blood flow, and the BDNF/TrkB signaling pathway related indicators in patients with acute cerebral ischemic stroke

LI Le¹, LIU Kun^{2*}, JI Yuan³

[1. Department of Rehabilitation Medicine, 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Qixia District Hospital (Qixia Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital), Nanjing, Jiangsu, China, 210046; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Maternity and Child Health Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the therapeutic effects of modified Xinglou Chengqi Decoction on Traditional Chinese Medicine syndromes, cerebral hemodynamics, and the BDNF/TrkB signaling pathway related indicators in patients with cerebral ischemic stroke (CIS). **Methods** From May 2022 to May 2025, 104 patients with CIS were admitted to Qixia District Hospital in Nanjing. They were randomly divided into two groups: group A ($n=52$) and group B ($n=52$) using a random number-table method. Patients in group A received standard Western medical therapy, while those in group B were treated with modified Xinglou Chengqi Decoction based on conventional therapy. Both groups underwent treatment for 2 weeks. The scores of Traditional Chinese Medicine syndrome, cerebral hemodynamic parameters [cerebral vascular characteristic impedance (ZCV), dynamic impedance (DR), mean blood flow velocity (MBF) of the middle cerebral artery, mean cerebral blood flow (CBF)], the BDNF/TrkB signaling pathway related indicators [BDNF, TrkB, calcitonin gene-related peptide (CGRP) proteins], inflammatory response [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis fac-

基金项目:江苏省妇幼保健协会科研课题项目(FYX202311)

作者单位:1.南京市栖霞区医院(江苏省人民医院栖霞分院)康复医学科,江苏,南京210046

2.南京市妇幼保健院中医科,江苏,南京210000

3.南京市栖霞区医院(江苏省人民医院栖霞分院)中医科,江苏,南京210046

*通信作者:刘坤, E-mail: njfyik@163.com

tor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4)] and safety profiles were evaluated and compared between the two groups before and after the 2-week treatment period. **Results** After treatment, both groups showed significant reductions in the scores of hemiplegia, speech impediment, deviation of mouth and tongue, hemiparesis, headache, dizziness, coughing up phlegm or excessive phlegm, abdominal distension, and constipation. Additionally, there were decreases in ZCV, DR, serum levels of IL-6, TNF- α , BDNF, TrkB, and CGRP compared to baseline. These decreases were more pronounced in group B than in group A ($P < 0.05$). The MBF of the middle cerebral artery, CBF, and serum IL-4 levels increased in both groups after treatment, with levels in group B being higher than group A ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment was similar between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The Modified Xinglou Chengqi Decoction has been shown to improve Traditional Chinese Medicine syndromes, regulate cerebral blood flow, inhibit indicators related to the BDNF/TrkB signaling pathway, relieve inflammatory response, and demonstrate good safety in the treatment of CIS.

[KEY WORDS] Modified Xinglou Chengqi decoction; Cerebral Ischemic Stroke; traditional Chinese medicine syndrome; Cerebral blood flow; Brain-derived neurotrophic factor; Tyrosine kinase receptor B

急性缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)具有高发病率、高致残率和高死亡率,已成为严重危害国民健康的重大公共卫生问题^[1-2]。目前,常规西医治疗以控制血压、血糖及血脂,抗凝、降纤、抗血小板聚集及神经保护等为主,但部分患者仍存在脑供血不足及相关神经遗留症状^[3]。中医学将CIS归为中风范畴,腑气不通、痰热腑实病机理论为治疗提供了新思路^[4]。加味星蒺承气汤作为通腑泻热经典方剂,由星蒺承气汤加味而成,方中瓜蒌、胆南星清热化痰,为CIS的治疗提供新策略^[5]。CIS后脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)信号通路激活,可能参与神经细胞的损伤与修复机制^[6]。本研究旨在分析加味星蒺承气汤对CIS患者中医证候、脑部血流及BDNF/TrkB信号通路相关指标的影响,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过随机数字表法将2022年5月至2025年5月南京市栖霞区医院收治的CIS患者104例分为A组($n=52$,常规西医治疗)、B组($n=52$,A组基础上接受加味星蒺承气汤治疗)。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[7]中CIS标准者;②符合《中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)》^[8]中风痰热腑实证标准者;③发病后24 h内进行患者治疗者;④患者/家属签署书面资料者等。排除标准:①合并消化道出血或胃黏膜病变者;②合并精神疾病者;③腔隙性脑梗死、短暂性脑缺血发作者等。随机分配序列由独立统计人员生成,采用密封信封法进行分配隐藏。由于干预措施的特性,本研究对结果收集及统计者实施了盲法。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。研究

设计经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

A组以常规西医治疗,包括控制血压、血糖及血脂,抗凝、降纤、抗血小板聚集及神经保护等,同时口服或鼻饲乳糖口服液(国药准字H20223553,四川德峰药业有限公司,100 mL:66.7 g),初始剂量每日30 mL,维持剂量10~25 mL,分2次给药。B组在A组基础上接受加味星蒺承气汤治疗,瓜蒌30 g、胆南星6 g、大黄(后下)10 g、芒硝(冲服)10 g、陈皮15 g、丹参10 g、羌活6 g,1剂/d,早晚餐后各温服100 mL。两组均治疗2周。

1.3 观察指标

1.3.1 中医证候积分

治疗前、治疗后,参考《中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)》^[8]评估两组中医证候积分,包括半身不遂、言语蹇涩、口舌歪斜、偏身麻木、头痛目眩、咯痰或痰多、腹胀便干便秘,计为0~6分,得分与严重程度呈正比。

1.3.2 脑部血流

治疗前、治疗后,采用DJ-9000型脑血管功能检测仪(西安德吉医疗设备有限公司)检测大脑中动脉平均血流速度(mean blood flow, MBF)、平均血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血管特征性阻抗(Z_0 Cerebral Vasculature, ZCV)、动态阻抗(dynamic resistance, DR)。

1.3.3 BDNF/TrkB信号通路相关指标

治疗前、治疗后,所有血样均于清晨空腹状态下采集,抽取静脉血3 mL,随后以3 500 r/min的转速、13.5 cm的离心半径离心10 min,取血清,通过放射免疫法检测血清BDNF(上海酶联生物科技有限公司,货号:ML-1557,检测限:10 ng/L)、TrkB(北京华英生物技术研究所,货号QE739542985,检测限:5 ng/L)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)

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

指标	n	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	治疗方法		美国国立卫生研究院卒中量表(分)
		男	女			溶栓	取栓	
A组	52	27(51.92)	25(48.08)	61.74±6.94	22.50±1.40	42(80.77)	10(19.23)	7.07±1.25
B组	52	30(57.69)	22(42.31)	62.05±6.89	22.47±1.35	40(76.92)	12(23.08)	6.67±1.31
t/χ^2 值		0.349		0.229	0.111	0.231		1.593
P值		0.554		0.820	0.912	0.631		0.114

水平(北京北方生物技术研究院,货号:X22F18334,检测限:2 ng/L)。所有操作严格按照说明书进行,每批实验均包含高、低值质控品,批内及批间变异系数均 <10%。

1.3.4 炎症反应

同 1.3.3 采集血液并制备血清标本,通过磁微粒化学发光免疫分析法检测血清白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)水平(北京惠中医疗器械有限公司,货号:H1124L1342001,检测限:0.5 pg/mL);通过化学发光法检测血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平(深圳天辰医疗科技有限公司,货号分别为 202235558、6025447892,检测限均为 1.0 pg/mL)。质控程序同 1.3.3。

1.3.5 安全性

比较两组治疗期间不良反应(腹胀腹泻、头晕乏力、恶心呕吐、发热等)发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 [$n(\%)$]表示,并采用 χ^2 检验。计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验和 Levene 法方差齐性检验,呈正态分布且方差齐

性,以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间、组内比较采用独立样本、配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分比较

治疗后两组中医证候积分各项评分降低,且 B 组低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组脑部血流比较

治疗后两组 ZCV、DR 降低,但 B 组高于 A 组,MBF、CBF 升高,但 B 组低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组 BDNF/TrkB 信号通路相关指标比较

治疗后两组血清 BDNF、TrkB、CGRP 水平降低,且 B 组低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组炎症反应比较

治疗后两组血清 IL-6、TNF- α 水平降低,且 B 组低于 A 组,血清 IL-4 水平升高,且 B 组高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 2 两组中医证候积分比较 [$(\bar{x}\pm s)$,分]

时间	组别	<i>n</i>	半身不遂	言语蹇涩	口舌歪斜	偏身麻木	头痛目眩	咯痰或痰多	腹胀便干便秘
治疗前	A 组	52	3.51±0.43	3.61±0.43	2.95±0.50	2.76±0.43	2.02±0.60	3.05±0.53	3.12±0.53
	B 组	52	3.46±0.41	3.52±0.46	3.05±0.53	2.69±0.67	1.91±0.52	3.10±0.52	3.08±0.51
	<i>t</i> 值		0.607	1.031	0.990	0.634	0.999	0.486	0.392
	<i>P</i> 值		0.545	0.305	0.325	0.527	0.320	0.628	0.696
治疗后	A 组	52	2.54±0.49 ^a	2.13±0.41 ^a	2.05±0.48 ^a	2.10±0.28 ^a	1.77±0.48 ^a	2.42±0.60 ^a	2.03±0.52 ^a
	B 组	52	1.93±0.52 ^a	1.72±0.42 ^a	1.77±0.36 ^a	1.78±0.23 ^a	1.41±0.37 ^a	1.89±0.44 ^a	1.65±0.45 ^a
	<i>t</i> 值		6.156	5.037	3.365	6.368	4.283	5.137	3.985
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组脑部血流比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	<i>n</i>	MBF(cm/s)	CBF(cm ³ /s)	ZCV(kPa·s/m)	DR(kPa·s/m)
治疗前	A 组	52	10.91±1.43	6.97±1.43	23.25±4.50	43.76±6.43
	B 组	52	11.06±1.41	7.12±1.46	22.75±4.53	44.29±6.67
	<i>t</i> 值		0.539	0.529	0.565	0.413
	<i>P</i> 值		0.591	0.598	0.574	0.681
治疗后	A 组	52	14.54±2.49 ^a	8.13±1.41 ^a	16.05±2.48 ^a	35.10±6.28 ^a
	B 组	52	16.93±2.52 ^a	9.32±1.42 ^a	13.77±2.36 ^a	30.78±6.23 ^a
	<i>t</i> 值		4.865	4.288	4.803	3.522
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 两组 BDNF/TrkB 信号通路相关指标比较 [$(\bar{x}\pm s)$,ng/L]

时间	组别	<i>n</i>	BDNF	TrkB	CGRP
治疗前	A 组	52	2 113.20±260.65	512.15±51.23	97.18±9.55
	B 组	52	2 098.33±271.63	509.08±52.34	96.92±9.46
	<i>t</i> 值		0.285	0.302	0.139
	<i>P</i> 值		0.776	0.763	0.889
治疗后	A 组	52	1 544.91±219.67 ^a	312.12±34.43 ^a	82.25±9.56 ^a
	B 组	52	315.04±208.68 ^a	273.78±30.45 ^a	74.85±8.66 ^a
	<i>t</i> 值		5.471	6.015	4.137
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组炎症反应比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/mL}]$

时间	组别	n	IL-4	IL-6	TNF- α
治疗前	A组	52	26.08 \pm 3.53	82.60 \pm 9.62	43.54 \pm 7.32
	B组	52	25.91 \pm 4.07	83.48 \pm 8.70	44.48 \pm 8.27
	t值		0.228	0.489	0.614
	P值		0.820	0.626	0.541
治疗后	A组	52	32.43 \pm 5.21 ^a	69.34 \pm 8.21 ^a	31.24 \pm 5.24 ^a
	B组	52	38.76 \pm 6.32 ^a	57.81 \pm 8.34 ^a	26.33 \pm 6.39 ^a
	t值		5.573	7.105	4.285
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组治疗期间安全性比较

治疗期间两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组治疗期间安全性比较 $[n(\%)]$

组别	n	腹胀腹泻	头晕乏力	恶心呕吐	发热	不良反应发生率
A组	52	2(3.85)	1(1.92)	0(0.00)	0(0.00)	3(5.77)
B组	52	1(1.92)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)
χ^2 值						0.135 ^a
P值						0.713

注:校正 χ^2 以^a表示。

3 讨论

中风痰热腑实证病机为内风挟痰挟火窜扰经脉,浊气上犯清窍,同时胃肠失升降清降浊功能,影响气血运行布达,化痰通腑疗法为其治疗宗旨。加味星萎承气汤方中大黄为君药,大黄具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒之效,可清胸中痰热、通腑降浊;芒硝、丹参为臣药,芒硝具有泻热推荡之力,丹参祛瘀止痛、活血通经、清心除烦;瓜蒌、胆南星、陈皮为佐药,瓜蒌味甘、微苦,性寒,具有清热化痰、润肠通便之效,胆南星燥湿化痰、清热熄风,陈皮理气化痰,燥湿健脾,合用可增强其清痰热、宽胸、降浊的功效;羌活为使药,在诸味苦寒肃降药物中配以羌活辛温发散之性,可避免降伐太过,又有助于肠腑浊毒下降后,清气得以升发,全方共奏化痰通腑降浊之功^[9]。本研究中,治疗后B组半身不遂、言语蹇涩、口舌歪斜、偏身麻木、头痛目眩、咯痰或痰多、腹胀便干便秘评分更低,治疗期间两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示加味星萎承气汤治疗CIS可改善中医证候,安全性良好。厉郡华等^[10]研究指出,加用补阳还五汤并未增加CIS的安全性风险。

本研究中,治疗后B组ZCV、DR更低,MBF、CBF更高,提示加味星萎承气汤治疗CIS可调节脑部血流。分析其原因为,大黄中白藜芦醇能有效改善血脑屏障功能,改善脑组织供血,提高MBF、CBF^[11];瓜蒌中植物甾醇类成分还可降低全血粘度,具有抗血小板聚集的作用,可通过调节血液流变学降低大脑中动脉ZCV、DR^[12]。CIS患者BDNF/TrkB信号通路激活,可促进下游促炎因子IL-6、TNF- α 水平表达,抑制抑炎因子IL-4表达,加剧神经细胞凋亡^[13]。本研究中,治疗后B组血清BDNF、TrkB、CGRP、IL-6、TNF- α 水平更低,血清IL-4更高,提示加味星萎承气汤治疗CIS可抑制

BDNF/TrkB信号通路相关指标,降低炎症反应。既往研究亦从成分层面为本研究结果提供了可能的机制支持:胆南星中的胆酸、去氧胆酸可抑制神经细胞内钙超载,减少BDNF基因的转录与表达^[14];丹参中丹参酮II A能下调TrkB受体的表达水平,阻断BDNF与TrkB的结合,进而抑制下游凋亡与炎症信号通路的激活^[15]。

综上,加味星萎承气汤治疗可改善CIS患者中医证候,调节脑部血流,抑制BDNF/TrkB信号通路相关指标BDNF、TrkB、CGRP等表达,降低炎症反应,安全性良好。

参考文献

- [1] 李文文,蒋锋,牟春英,等.急性缺血性脑卒中患者LCR与病情、短期预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(10):1961-1964+1969.
- [2] 马婷婷,张军峰,杜志军.替格瑞洛联合丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对血管内皮活性物质及神经因子水平的影响[J].西北药学杂志,2025,40(5):26-31.
- [3] 夏天,李金秀,陶伟.丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果分析[J].中国基层医药,2023,30(6):851-855.
- [4] 周莹,孟繁兴,周彦吉,等.基于数据挖掘分析急性缺血性脑卒中痰热腑实证的用药规律[J].海南医学院学报,2021,27(21):1635-1642.
- [5] 刘广超,刘红伟,高丽英,等.星萎承气汤联合清心醒神通督针刺治疗脑出血后脑水肿的临床观察[J].广州中医药大学学报,2025,42(8):1943-1949.
- [6] 栗文静,白艳杰.针刺调节BDNF/TrkB信号通路改善中枢神经系统疾病的研究进展[J].中山大学学报(医学科学版),2024,45(4):530-538.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国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.
- [8] 中华中医药学会脑病分会,广东省中医药学会脑病专业委员会,广东省中西医结合学会卒中专业委员会.中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[J].中国循证医学杂志,2020,20(8):901-912.
- [9] 平兴枫,黄宗轩,李凯,等.基于隐结构模型和关联规则分析缺血性脑卒中的方药规律[J].中国组织工程研究,2025,29(29):6277-6284.
- [10] 厉郡华,张翊,夏永梅,等.补阳还五汤联合替罗非班对缺血性脑卒中患者脑氧代谢和神经功能的影响[J].广州中医药大学学报,2025,42(7):1589-1596.
- [11] Fu S, Zhou Y, Hu C, et al. Network pharmacology and molecular docking technology-based predictive study of the active ingredients and potential targets of rhubarb for the treatment of diabetic nephropathy[J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 210-210.
- [12] 顾媛媛,仲昭辉,王琬玥,等.基于网络药理学的瓜蒌皮注射液治疗冠心病心绞痛作用机制探讨[J].临床药物治疗杂志,2022,20(2):47-54.
- [13] Aragona M, Porcino C, Guerrera MC, et al. The BDNF/TrkB neurotrophin system in the sensory organs of zebrafish[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2621-2621.
- [14] 袁怡菁,王秋红.胆南星炮制工艺、化学成分及药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(6):135-139.
- [15] 张冠雄,耿晓娟,田露,等.丹参活性成分防治心力衰竭药理作用研究进展[J].环球中医药,2024,17(10):2088-2095.

基线 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 与 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的相关性分析

刘莉^{1*} 赵文杰¹ 吴红阳²

[摘要] 目的 探讨基线细胞角蛋白片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、系统性免疫炎症指数 (SII)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和糖类抗原 125 (CA125) 与非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 获得性耐药的关系。方法 纳入 2020 年 1 月至 2025 年 2 月期间于国药中铁中心医院进行治疗的 NSCLC 患者 128 例作为研究对象, 根据其是否存在 EGFR-TKIs 获得性耐药分为耐药组 ($n=32$) 和非耐药组 ($n=96$)。比较两组患者的基线 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 水平。应用多因素 logistic 回归模型分析 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的影响因素, 通过受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 单独及联合检测对 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的预测价值。结果 耐药组的 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 水平均显著高于非耐药组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 高水平的 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 均为 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的独立危险因素 ($P<0.05$)。CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 联合检测对 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的预测效能高于各指标单独预测, 其约登指数、曲线下面积 (95%CI)、特异度和敏感度分别为 0.760、0.922 (0.866~0.978)、0.854 和 0.906。结论 基线 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 水平均与 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药风险呈正相关, 上述指标的联合检测显示出良好的预测效果。

[关键词] 非小细胞肺癌; 肿瘤耐药性; 蛋白激酶抑制剂; 肿瘤标志物; 预测价值

Correlation analysis of baseline CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 with acquired resistance to EGFR-TKI in NSCLC patients

LIU Li^{1*}, ZHAO Wenjie¹, WU Hongyang²

(1. Department of Oncology, Sinopharm China Railway Central Hospital Hefei, Anhui, China, 230041; 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University; Hefei, Anhui, China, 230022)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the association between baseline levels of cytokeratin fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), systemic immune-inflammation index (SII), neuron-specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 125 (CA125) and acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 128 NSCLC patients treated at China Pharma Railway Central Hospital between January 2020, and February 2025 were enrolled as subjects. They were divided into a resistance group ($n=32$) and a non-resistance group ($n=96$) based on the presence or absence of acquired resistance to EGFR-TKIs. The baseline levels of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC patients. The predictive value of individual and combined testing of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 for acquired resistance to EGFR-TKIs was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 in the resistance group were significantly higher than those in the non-resistance group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that high levels of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 were independent risk factors for acquired resistance to EGFR-

基金:合肥市卫生健康应用医学研究项目(Hwk2022zc043)

作者单位:1. 国药中铁中心医院肿瘤科, 安徽, 合肥 230041

2. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽, 合肥 230022

*通信作者:刘莉, E-mail: liuli202509@126.com

TKIs in NSCLC patients ($P < 0.05$). Combined testing of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 demonstrated higher predictive efficacy for acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC patients compared to individual indicators, with a Youden index, area under the curve (95%CI), specificity, and sensitivity of 0.760, 0.922 (0.866~0.978), 0.854, and 0.906, respectively. **Conclusion** The baseline levels of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 are positively correlated with the risk of acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC patients. The combined assessment of CYFRA21-1, SII, NSE, and CA125 demonstrates good predictive performance for EGFR-TKI acquired resistance.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Drug resistance, neoplasm; Protein kinase inhibitors; Tumor markers; Predictive value

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中以非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)为主要病理类型^[1]。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)是NSCLC的重要驱动基因,突变阳性率较高^[2]。EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)是EGFR突变晚期NSCLC的一线标准治疗,但约有20%~30%的患者会出现获得性耐药,导致疗效下降^[3]。因此,早期识别耐药发生的相关信号并及时调整治疗策略,对改善患者预后至关重要。目前,EGFR-TKIs耐药的诊断主要依赖肿瘤组织重复活检,但其具侵入性且存在采样偏差;液体活检中的循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测虽可部分弥补这些局限,但检测成本较高、技术复杂,限制了其在临床实践中的广泛应用。相比之下,血清肿瘤标志物检测具有操作简便、重复性好及经济性较高等优势,具有潜在的临床应用价值。细胞角蛋白片段抗原21-1(Cytokeratin fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)和糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)在肺癌细胞中普遍高表达,已广泛用于肺癌的诊断、疗效监测及预后评估^[4-6]。此外,系统性免疫炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII)可综合反映机体炎症与免疫平衡状态,已被证实与NSCLC的侵袭转移和不良预后密切相关^[7]。本研究旨在探讨CYFRA21-1、SII、NSE及CA125在EGFR-TKIs治疗NSCLC患者获得性耐药预测中的价值,以构建一种简便、有效的预测模型,为临床早期识别耐药并实施个体化干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取国药中铁中心医院于2020年1月至2025年2月期间收治的128例NSCLC患者,根据其EGFR-TKIs的耐药性分为耐药组($n=32$)和非耐药组($n=96$)。纳入标准:①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)》^[8]中NSCLC的诊断标准;②经EGFR-TKIs治疗,且距初始有效^[9](达到完全缓解、部分缓解或疾病稳定)治疗时间 >6 个月;③临床资料完整;④患者已自愿签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并严重感染;③其他重要器官合并严重功能障碍;④合并自身免疫性疾病。本研究已通过国药中铁中心医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

通过医院电子病历系统收集患者的性别、年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)、基础疾病、病理类型、转移病灶以及血常规等一般资料。

1.2.2 CYFRA21-1、SII、NSE、CA125检测

入院当天或次日凌晨采集患者的外周静脉血5 mL两份,一份应用D7-CRP型全自动血细胞分析仪(深圳市帝迈生物技术有限公司,粤械注准20172220016)检测血常规,根据公式“(中性粒细胞计数 \times 血小板计数)/淋巴细胞计数”计算得SII;另一份以9.0 cm离心半径和3 500 r/min转速离心10 min后收集得血清,应用电化学发光免疫分析法检测血清CYFRA21-1、NSE和CA125水平。

1.2.3 耐药性评价标准

参照Jackman等^[10]于2010年定义的EGFR-TKIs获得性耐药标准:患者在使用EGFR-TKIs进行初始治疗时有效(达到完全缓解、部分缓解或疾病稳定 ≥ 6 个月),之后出现的疾病进展。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0软件进行统计分析。以 $n(\%)$ 表示计数资料,用 χ^2 检验;以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述正态分布的计量资料,组间对比应用 t 检验。采用多因素logistic回归模型分析NSCLC患者EGFR-TKIs获得性耐药的影响因素,应用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估CYFRA21-1、SII、NSE和CA125水平对NSCLC患者EGFR-TKIs获得性耐药的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料对比

两组性别、年龄、基础疾病、病理类型、转移病灶、白细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白及清蛋白水平相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。耐药组的基线CYFRA21-1、SII、NSE、CA125、中性粒细胞计数和血小板计数均显著高于非耐药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 NSCLC患者EGFR-TKIs获得性耐药的多因素logistic回归模型分析

以NSCLC患者是否EGFR-TKIs获得性耐药为因变量(否=0,是=1),基线CYFRA21-1、SII、NSE和CA125水平为

表1 两组基线资料对比 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	耐药组 (n=32)	非耐药组 (n=96)	t/ χ^2 值	P值
性别			1.524	0.217
男	21(65.62)	51(53.12)		
女	11(34.38)	45(46.88)		
年龄(岁)	69.23±5.71	67.88±9.82	0.736	0.463
基础疾病				
糖尿病	10(31.25)	17(17.71)	2.644	0.104
高血压	6(18.75)	16(16.67)	0.073	0.787
冠心病	7(21.88)	14(14.58)	0.930	0.335
病理类型			4.857	0.099
腺癌	27(84.38)	61(63.54)		
鳞癌	3(9.38)	20(20.83)		
腺鳞癌	2(6.25)	15(15.63)		
转移病灶			0.747	0.872
脑转移	3(9.38)	9(9.38)		
肝转移	1(3.13)	3(3.13)		
胸腔转移	7(21.88)	11(11.46)		
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	7.18±1.33	6.56±1.24	2.405	0.018
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	1.43±0.29	1.32±0.03	1.811	0.073
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	216.25±38.72	188.23±35.96	3.745	<0.001
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)			0.946	0.331
<10	13(40.62)	30(31.25)		
≥10	19(59.38)	66(68.75)		
血红蛋白(g/L)			0.105	0.746
<110	10(31.25)	33(34.38)		
≥110	22(68.75)	63(65.62)		
清蛋白(g/L)			0.167	0.683
<35	16(50.00)	44(45.83)		
≥35	16(50.00)	52(54.17)		
CYFRA21-1 (ng/mL)	6.34±1.15	3.51±0.73	16.228	<0.001
SII	1 086.92±154.28	935.37±116.54	5.851	<0.001
NSE(ng/mL)	24.53±3.89	20.74±3.15	5.550	<0.001
CA125(U/mL)	133.59±24.21	38.16±5.76	35.939	<0.001

自变量,应用多因素 logistic 回归模型进行分析。在校正性别、年龄、临床分期、病理类型及吸烟史等混杂因素后,结果显示,CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 均为 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的独立危险因素($P<0.05$),其水平越高提示耐药风险越高。见表2。

2.3 基线 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 联合检测对 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的预测价值

结果显示,对于预测 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药,CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 联合检测的约登指数为 0.760,曲线下面积(95%CI)为 0.922(0.866~0.978),特异度为 0.854,敏感度为 0.906,均高于各指标的单独预测效能。见表3、图1。

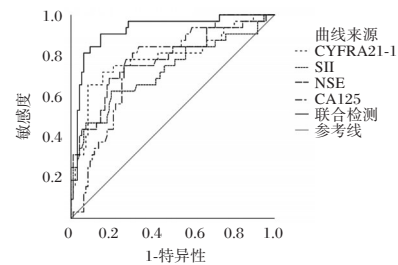


图1 ROC 曲线图

3 讨论

CYFRA21-1 是目前公认的 NSCLC 肿瘤标志物之一,在 NSCLC 组织中异常高表达,与肿瘤负荷、侵袭性和恶性程度密切相关,同时还能作为 EGFR-TKIs 疗效的独立预测因子^[11-12]。本研究发现,EGFR-TKIs 获得性耐药的 NSCLC 患者血清 CYFRA21-1 水平显著高于非耐药患者,且高水平的 CYFRA21-1 与 NSCLC 患者发生 EGFR-TKIs 耐药的风险呈正相关。其潜在机制可能在于,当肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 产生耐药后,原本被抑制的肿瘤细胞重新进入快速增殖与凋亡状态,导致更多 CYFRA21-1 释放入血。在本研究中,CYFRA21-1 单独用于预测 EGFR-TKIs 获得性耐药时的约登指数较低,提示其综合判别能力仍有局限,其临床应用价值仍需结合其他指标进行综合评估。

表2 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的多元 logistic 回归模型分析结果

参数	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95%CI)值	P值
CYFRA21-1	1.346	0.539	6.236	3.842(1.336~11.050)	0.013
SII	0.491	0.243	4.083	1.634(1.014~2.631)	0.043
NSE	0.808	0.217	13.864	2.243(1.466~3.433)	<0.001
CA125	1.042	0.483	4.654	2.835(1.100~7.306)	0.031

表3 基线 CYFRA21-1、SII、NSE 和 CA125 联合检测对 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药的预测价值

参数	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P值
CYFRA21-1	4.805 ng/mL	0.563	0.789	0.686~0.892	0.844	0.719	<0.001
SII	1 053.495	0.427	0.724	0.611~0.837	0.802	0.625	<0.001
NSE	23.055 ng/mL	0.500	0.776	0.674~0.877	0.812	0.688	<0.001
CA125	114.296 U/mL	0.511	0.759	0.671~0.847	0.667	0.844	<0.001
联合预测		0.760	0.922	0.866~0.978	0.854	0.906	<0.001

在本研究中,耐药组患者的血清NSE水平显著高于非耐药组;且伴随NSE水平升高,NSCLC患者发生EGFR-TKIs耐药的风险亦随之增大。NSE是一种主要存在于神经源性细胞和神经内分泌细胞中的蛋白酶,与NSCLC患者脑区结构改变相关^[13]。伴有NSE升高的EGFR突变型NSCLC患者往往处于疾病晚期,病情更复杂、控制难度更大,因而更易发生耐药。ROC曲线分析结果显示,NSE单独预测EGFR-TKIs获得性耐药的效能有限,其原因可能在于,一方面,NSE作为神经内分泌分化的标志物,可能与“小细胞肺癌转化”这一特定耐药机制相关^[14];另一方面,既往研究^[15]指出,NSCLC发生软脑膜转移时亦常伴有NSE水平升高。因此,若患者仅出现软脑膜转移进展而尚未发生全身性耐药,其NSE升高可能导致预测模型出现假阳性结果,从而可能在一定程度上影响临床治疗决策。

CA125阳性常提示NSCLC患者化疗预后较差^[7]。本研究结果显示,发生EGFR-TKIs获得性耐药的NSCLC患者血清CA125水平显著升高,且其水平与耐药发生风险呈正相关,这一发现与Chen等^[16]的研究相一致。然而,CA125是一种广谱肿瘤标志物,其血清水平升高并非仅由EGFR-TKIs耐药引起。除恶性肿瘤进展外,其他良性疾病(如心力衰竭等心血管疾病)亦可能导致其水平上升。本研究中,CA125单独预测EGFR-TKIs耐药时的效果有限,提示其临床应用需结合其他指标进行综合判断。

本研究结果显示,发生EGFR-TKIs获得性耐药的NSCLC患者常伴有更高的SII,且SII水平与耐药风险呈正相关。SII升高提示机体处于以中性粒细胞增多、淋巴细胞减少及血小板活化为主要特征的系统性炎症状态,反映出肿瘤微环境呈现高度炎症及免疫抑制特性^[17]。这种慢性炎症与免疫抑制状态可能通过促进肿瘤细胞的增殖/转移、诱导血管生成以及抑制肿瘤细胞凋亡等途径,间接促进EGFR-TKIs耐药的发生。

本研究结果中,CYFRA21-1、SII、NSE及CA125联合检测的预测效能优于各指标单独预测,且具有较高的特异度和敏感度。鉴于EGFR-TKIs获得性耐药的发生机制复杂,单一指标无法完整覆盖,而上述四项指标能够分别从上皮源性肿瘤细胞的增殖与凋亡、全身性炎症与免疫微环境状态以及神经内分泌分化等不同病理生理维度,更全面地反映NSCLC的发展情况。现有研究主要关注上述指标与EGFR-TKIs初始疗效的关系,而本研究则创新地聚焦于NSCLC患者接受EGFR-TKIs治疗后获得性耐药这一临床关键瓶颈问题,实现了从预测短期疗效到预警远期治疗失败的延伸。

综上所述,CYFRA21-1、SII、NSE及CA125均可作为潜在的预测生物标志物,其基线水平与NSCLC患者发生EGFR-TKIs获得性耐药的风险显著相关。上述四项指标联合检测对该耐药性具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 谢桂凤,王海兵,杨敏,等. 93例肺癌患者呼吸道感染病原学特点及耐药性分析[J]. 华南预防医学, 2020,46(5):583-585.
- [2] 苏国苗,王娟,李振辉,等. 云南地区非小细胞肺癌10种驱动基因突变联合检测分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(8):1292-1295+1299.
- [3] 吴冠蓁,焦胜春,文志萍,等. EGFR-TKIs肺癌靶向治疗耐药的研究进展:文献计量学与可视化分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021,41(16):1645-1652.
- [4] Li T, Xie Q, Fang YY, et al. Prognostic value of CYFRA 21-1 and Ki67 in advanced NSCLC patients with wild-type EGFR [J]. BMC Cancer, 2023,23(1):295.
- [5] Yan P, Han Y, Tong A, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase in patients with advanced and metastatic non-neuroendocrine non-small cell lung cancer [J]. BioSci Rep, 2021,41(8):BSR20210866.
- [6] 李一鸣. 血清肿瘤标志物CA125对非小细胞肺癌患者化疗效果的评估作用[J]. 中国老年学杂志, 2021,41(15):3184-3187.
- [7] Biswas T, Kang KH, Gawdi R, et al. Using the systemic immune-inflammation index (SII) as a mid-treatment marker for survival among patients with stage-iii locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020,17(21):7995.
- [8] 中华医学会,中华医学会儿科学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020,42(4):257-287.
- [9] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIS[J]. 循证医学, 2004,4(2):85-90.
- [10] Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010,28(2):357-360.
- [11] 扈成伟,郭九玲,李冬霞,等. 非小细胞肺癌组织中CA199、CA153、CYFRA21-1的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021,29(3):418-422.
- [12] 张成孟,丁治民,陈鹏,等. CT影像组学联合细胞角蛋白19片段预测EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者EGFR-TKIs的疗效[J]. 放射学实践, 2023,38(12):1532-1538.
- [13] 吴川,陈功,董立,等. 非小细胞肺癌患者与健康对照组的脑皮层结构差异的回顾性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021,48(7):341-346.
- [14] Hernández de Córdoba I, Mielgo-Rubio X, Cejas P, et al. Transformation to neuroendocrine phenotype in non-small-cell lung carcinoma: a literature review [J]. Int J Mol Sci, 2025,26(11):5096.
- [15] 林永娟,李会颖,黄明敏,等. 血清及脑脊液肿瘤标志物在非小细胞肺癌软脑膜转移辅助诊治中的价值[J]. 中国肺癌杂志, 2020,23(6):516-525.
- [16] Chen Z, Liu L, Zhu F, et al. Dynamic monitoring serum tumor markers to predict molecular features of EGFR-mutated lung cancer during targeted therapy [J]. Cancer Med, 2022,11(16):3115-3125.
- [17] 陈梦琪,刘珂萌,赵华琴,等. 术前系统免疫炎症指数对非小细胞肺癌患者预后价值的系统评价与Meta分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023,30(3):440-446.

血清FOXO1、HMGA1对慢性肾脏病患者疾病进展的预测价值

鲍妍* 李瑾 姚明瑞 韩惠淑 邢晖林 刘向东

[摘要] **目的** 探讨血清叉头框蛋白O1(FOXO1)、高迁移率组蛋白A1(HMGA1)对慢性肾脏病(CKD)患者疾病进展的预测价值。**方法** 选取2023年5月至2024年3月于河南医药大学第一附属医院诊治的150例CKD患者作为研究对象。随访12个月,根据疾病进展情况将其分入疾病稳定组($n=72$)与疾病进展组($n=78$)。检测两组入院时血清FOXO1、HMGA1水平;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清FOXO1、HMGA1对CKD患者疾病进展的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨CKD患者疾病进展的影响因素。**结果** 疾病进展组患者血清FOXO1、HMGA1水平显著高于疾病稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清FOXO1、HMGA1联合预测CKD患者疾病进展的AUC为0.920,明显高于血清FOXO1、HMGA1单独预测的0.841、0.842($Z=3.179, 3.484, P<0.001$)。疾病进展组体质量指数、Scr、UA高于疾病稳定组,CKD分期3期占比、ALB低于疾病稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素结果显示:CKD分期增高、ALB降低、FOXO1 ≥ 10.58 ng/mL、HMGA1 ≥ 116.64 ng/mL是CKD患者疾病进展的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清FOXO1、HMGA1水平升高是CKD患者疾病进展的独立危险因素,二指标联合检测对CKD患者疾病进展具有较好的预测价值。

[关键词] 叉头框蛋白O1;高迁移率组蛋白A1;慢性肾脏病;疾病进展

Predictive value of serum FOXO1 and HMGA1 in the progression of chronic kidney disease

BAO Yan*, LI Jin, YAO Mingrui, HAN Huishu, XING Huilin, LIU Xiangdong

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Henan Medical University, Weihui, Henan, China, 453100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum fork head box protein O1 (FOXO1) and high mobility group protein A1 (HMGA1) for disease progression in cases with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 150 CKD patients from May 2023 to March 2024 were selected. They were followed up for 12 months and divided into the stable disease group ($n=72$) and the disease progression group ($n=78$) based on the disease progression. The levels of serum FOXO1 and HMGA1 at admission were measured in both groups. The predictive value of serum FOXO1 and HMGA1 for disease progression in CKD patients was analyzed using the ROC curve. Factors influencing disease progression in CKD patients were explored through multivariate Logistic stepwise regression analysis. **Results** The levels of serum FOXO1 and HMGA1 in the disease progression group were higher than those in the stable disease group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined prediction of serum FOXO1 and HMGA1 for disease progression in CKD patients was 0.920, which was higher than that of individual prediction by serum FOXO1 (0.841) and HMGA1 (0.842) ($Z=3.179, 3.484, P<0.001$). The body mass index, Scr, and UA in the disease progression group were higher than those in the stable disease group, while the proportion of CKD stage 3 and ALB were lower ($P<0.05$). Multivariate results showed that increased CKD stage, decreased ALB, FOXO1 ≥ 10.58 ng/mL, and HMGA1 ≥ 116.64 ng/mL were independent risk factors for disease progression in CKD patients ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated levels of serum FOXO1 and HMGA1 are independent risk factors for disease progression in CKD patients, and the combined detection of both markers has shown to have a strong predictive value for disease progression in CKD patients.

[KEY WORDS] Fork head box protein O1; High mobility group protein A1; Chronic kidney disease; Disease progression

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230502)

作者单位:河南医药大学第一附属医院肾内科,河南,卫辉 453100

*通信作者:鲍妍, E-mail: 1712499117@qq.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是临床常见的慢性肾脏结构与功能损伤性疾病,主要由糖尿病、高血压等多种病因引起,具有患病率高、预后差的特点^[1]。该病早期症状隐匿,多数患者确诊时已错失最佳干预时机,随着病情持续进展,可发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),此时需依赖透析或肾移植维持生命,增加患者经济负担及社会医疗负担^[2]。因此,早期及时寻找能有效预测CKD进展风险的可靠生物标志物,对实现CKD早期干预、改善预后具有重要意义。叉头框蛋白O1(forkhead box o1, FOXO1)是一类进化保守的转录因子,广泛参与调控细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、自噬及代谢稳态等过程^[3]。高迁移率族蛋白A1(high mobility group at-hook 1, HMGA1)是一种非组蛋白染色体蛋白,可通过改变染色质结构来调控基因转录,在细胞增殖、分化和上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)中发挥核心作用^[4]。本研究旨在探讨血清FOXO1、HMGA1对CKD患者疾病进展的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年5月至2024年3月于河南医药大学第一附属医院诊治的150例CKD患者作为研究对象,其中男性79例,女性71例;年龄32~65岁,平均(48.49±7.89)岁;体质量指数18.05~29.34 kg/m²,平均(22.94±3.16)kg/m²;原发疾病:慢性肾炎59例,糖尿病肾病38例,高血压肾损害31例,其他22例;CKD分期:3期67例,4期72例,5期11例。纳入标准:①符合CKD诊断标准^[5],且病程>6个月;②估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<60 mL/min·1.73 m²,CKD分期3~5期;③年龄≥18岁,临床资料完整;④均接受12个月随访,并完成相关复查;⑤患者本人/家属签署知情同意书。排除标准:①合并肾病综合征、急性肾衰竭者;②合并恶性肿瘤者;③近半年内发生急性心脑血管事件的患者;④存在认知障碍或精神疾病者;⑤近3个月服用免疫抑制剂者;⑥GFR≤5 mL/min或预计≤3个月内将透析治疗者;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧失访或资料不全者。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

收集150例CKD患者的基线临床资料,包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、原发疾病、CKD分期及基线血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿酸(uric acid, UA)、血钙(serum calcium, Ca)、血磷(serum phosphorus, P)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)等。

1.2.2 血清FOXO1、HMGA1检测

采集150例CKD患者确诊后24 h内空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min离心10 min后(离心半径为8 cm),保留上层血清待测。采用酶联免疫吸附法检测血清FOXO1(上海润裕生物科技有限公司)、HMGA1(上海昂科生物技术有限公

司)水平,检测流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 随访及疾病进展评估

所有患者随访12个月,随访期间均常规接受降压、排毒等对症治疗。分别记录患者入院时基线eGFR及随访结束后eGFR,将以下情况定义为疾病进展^[6]:①随访结束后eGFR下降幅度超过150例CKD患者12个月内eGFR平均下降幅度;②随访期间患者因病情进展需提前接受透析治疗或发生死亡事件,此时提前终止随访,以透析前或死亡前末次随访数据作为最终结果,并判定为疾病进展。将eGFR下降幅度未超过eGFR平均下降幅度且未发生上述进展事件者定义为疾病稳定。根据随访12个月疾病进展情况将其分入疾病稳定组($n=72$)与疾病进展组($n=78$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 27.0软件行统计学分析,经Shapiro-Wilk检验符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清FOXO1、HMGA1对CKD患者疾病进展的预测价值,曲线下的面积(AUC)比较采用De-long检验;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨CKD患者疾病进展的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清FOXO1、HMGA1比较

疾病进展组患者血清FOXO1、HMGA1水平显著高于疾病稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清FOXO1、HMGA1比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FOXO1(ng/mL)	HMGA1(ng/mL)
疾病稳定组	72	9.18±1.94	109.86±11.72
疾病进展组	78	12.03±2.07	127.03±11.95
t 值		8.680	8.875
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清FOXO1、HMGA1对CKD患者疾病进展的预测价值

ROC曲线分析显示,血清FOXO1、HMGA1联合预测CKD患者疾病进展的AUC为0.920,明显高于血清FOXO1、HMGA1单独预测的0.841、0.842($Z=3.179, 3.484, P<0.001$)。见表2、图1。

表2 血清FOXO1、HMGA1对CKD患者疾病进展的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
FOXO1	0.841	0.779~0.902	10.58 ng/mL	0.769	0.778
HMGA1	0.842	0.782~0.903	116.64 ng/mL	0.782	0.750
FOXO1+HMGA1	0.920	0.879~0.961		0.885	0.819

2.3 CKD患者疾病进展的单因素分析

两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、原发疾病、BUN、Ca、P、Hb比较差异无统计学意义($P>0.05$)。疾病进展组体质量指数、Scr、UA高于疾病稳定组,CKD分期3期占比、ALB低于疾病稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

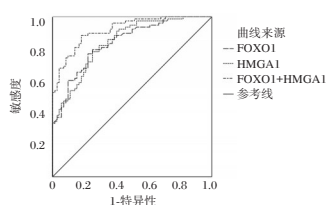


图1 ROC 曲线图

表3 CKD 患者疾病进展的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

指标	疾病稳定组 (n=72)	疾病进展组 (n=78)	t/ χ^2 值	P值
性别				
男	35(48.61)	44(56.41)	0.914	0.339
女	37(51.39)	34(43.59)		
年龄(岁)	47.92±8.47	49.03±7.32	0.860	0.391
体质量指数(kg/m ²)	23.85±2.86	22.10±3.20	3.515	0.001
吸烟史	21(29.17)	25(32.05)	0.147	0.702
饮酒史	26(36.11)	30(38.46)	0.088	0.766
原发疾病			1.553	0.670
慢性肾炎	30(41.67)	29(37.18)		
糖尿病肾病	18(25.00)	20(25.64)		
高血压	16(22.22)	15(19.23)		
肾损害				
其他	8(11.11)	14(17.95)		
CKD分期			7.289	0.026
3期	40(55.56)	27(34.62)		
4期	29(40.28)	43(55.13)		
5期	3(4.16)	8(10.25)		
BUN(mmol/L)	9.12±2.18	9.73±2.05	1.773	0.078
Scr(μ mol/L)	295.96±41.57	336.25±39.19	6.112	<0.001
UA(μ mol/L)	391.53±26.45	415.82±23.61	5.945	<0.001
Ca(mmol/L)	2.21±0.24	2.29±0.27	1.881	0.062
P(mmol/L)	1.39±0.30	1.36±0.32	0.683	0.495
Hb(g/L)	108.63±12.45	105.73±13.06	1.387	0.168
ALB(g/L)	37.25±3.73	32.18±3.43	8.686	<0.001

2.4 CKD 患者疾病进展的多因素分析

将CKD患者疾病进展情况作为因变量(疾病稳定=0,疾病进展=1),将单因素分析中差异有统计学意义的指标及血清FOXO1、HMGA1作为自变量,进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示:CKD分期增高、ALB降低、FOXO1≥10.58 ng/mL、HMGA1≥116.64 ng/mL是CKD患者疾病进展的独立危险因素(P<0.05)。见表4。

3 讨论

CKD全球患病率呈持续上升趋势,已成为全球重大公共卫生问题之一^[7]。CKD发病机制复杂,疾病进展过程中易引发肾性贫血、心力衰竭等并发症,严重威胁患者生命安全^[8]。对CKD的早期识别与干预能有效控制疾病进展,改善患者长期预后^[9]。目前,临床实践中eGFR是CKD诊断与

预后评估的核心指标,但其仅在肾脏滤过功能显著丧失、肾损伤严重恶化时才有明显变化,难以满足疾病进展风险预测的临床需求^[10]。因此,寻找敏感性高、特异性强的新型生物标志物具有重要意义。

FOXO1是叉头框转录因子家族中的O亚族,其可参与代谢性疾病、动脉粥样硬化及肿瘤等疾病的病理生理过程^[11]。研究证实^[12],肾缺血再灌注损伤后肾脏组织FOXO1表达上调,且其可保护肾脏功能。本研究中,疾病进展组血清FOXO1高于疾病稳定组,提示血清FOXO1升高与CKD的疾病进展存在关联。分析原因可能为,在CKD持续存在的病理状态下,肾脏组织长期处于氧化应激、炎症及代谢紊乱等环境中,可能激活多种细胞信号通路,导致FOXO1的转录活性上调;随着疾病慢性化,持续高表达的FOXO1可能发挥促凋亡作用,进而推动疾病进展。

HMGA1是重要的染色质调节因子,其可通过调控染色质结构与转录活性,参与细胞周期调控、胚胎发育、肿瘤转化、细胞增殖分化及DNA修复等多种生物过程^[13-14]。已有研究证实^[15],HMGA1异常表达在糖尿病及多种炎症免疫疾病中发挥重要调控作用,其表达水平与疾病炎症程度及进展风险有关。本研究中,疾病进展组血清HMGA1高于疾病稳定组,表明HMGA1表达上调与CKD的病情恶化有关。分析原因可能为,CKD患者体内持续存在的微炎症状态及肾小管上皮细胞损伤坏死,可共同诱导肾组织细胞HMGA1转录激活并释放至血液循环;HMGA1升高作为关键的转录调控枢纽,可能放大机体炎症级联反应,加速肾间质纤维化的不可逆进展。

本研究ROC曲线显示,血清FOXO1、HMGA1联合预测CKD疾病进展的AUC为0.920,高于单一指标的AUC,提示二指标联合检测能够更全面、精准地识别高危患者。多因素分析证实,CKD分期增高、ALB降低、FOXO1≥10.58 ng/mL、HMGA1≥116.64 ng/mL是CKD患者疾病进展的独立危险因素,分析原因为,CKD分期增高直接反映肾功能受损程度与肾小管间质纤维化进展;ALB降低可加剧肾脏局部缺血缺氧及损伤进程;高水平的FOXO1与HMGA1分别从促进细胞应激和驱动炎症环节,可能参与CKD进展。因此,临床实践中可将血清FOXO1、HMGA1水平检测作为CKD患者疾病进展风险评估的辅助手段,结合患者eGFR等常规监测指标,对高危人群实施个体化干预措施,为延缓疾病进展提供参考。

综上所述,血清FOXO1、HMGA1水平升高是CKD患者疾病进展的独立危险因素,二指标联合检测对CKD患者疾病进展具有较好的预测价值。

表4 CKD 患者疾病进展的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
CKD分期	3期=0,4期=1,5期=2	-1.149	0.547	4.406	0.317(0.108~0.927)	0.036
ALB	以原值输入	-0.432	0.106	16.743	0.649(0.528~0.798)	<0.001
FOXO1	<10.58 ng/mL=0, ≥10.58 ng/mL=1	1.774	0.610	8.454	5.894(1.783~19.487)	0.004
HMGA1	<116.64 ng/mL=0, ≥116.64 ng/mL=1	2.378	0.631	14.190	10.778(3.128~37.134)	<0.001

低剂量CT联合血清TFF3、HSP70在肺结节良恶性鉴别中的应用价值

王勇* 李诚 孙明德 尚明杨 刘彪

[摘要] 目的 探究低剂量CT(LDCT)联合血清三叶因子3(TFF3)、热休克蛋白70(HSP70)在肺结节(PN)良恶性鉴别中的应用价值。方法 选取2022年2月至2025年2月于安徽省萧县人民医院诊治的158例PN患者作为研究对象,根据病理结果分为恶性组(20例)和良性组(138例)。比较两组临床资料和血清TFF3、HSP70水平;采用Pearson分析恶性组血清TFF3、HSP70水平与LDCT相关参数的相关性;采用Logistic回归分析影响PN患者发生恶性病变的因素;采用受试者工作特征(ROC)分析LDCT、血清TFF3、HSP70单独及联合诊断PN良恶性的效能。结果 LDCT正确检出PN恶性17例,良性125例,LDCT对恶性PN诊断准确度、特异度、灵敏度分别为90%(142/158)、91%(125/138)、85%(17/20),阳性、阴性预测值分别为57%(17/30)、98%(125/128)。与良性组相比,恶性组结节形态为毛刺占比、结节体积、结节质量、平均CT值、血清TFF3、HSP70水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。恶性组血清TFF3、HSP70水平与结节体积、结节质量、平均CT值呈正相关($P<0.05$)。血清TFF3、HSP70水平升高是PN患者发生恶性病变的独立危险因素($P<0.05$)。LDCT联合血TFF3、HSP70诊断PN恶性的曲线下面积(AUC)优于各自单独诊断($P<0.05$),敏感度为95.00%,特异度为84.78%。结论 恶性PN患者血清TFF3、HSP70水平及LDCT相关参数升高,三者联合诊断PN良恶性具有较高价值。

[关键词] 低剂量CT;三叶因子3;热休克蛋白70;肺结节;良恶性鉴别

Application value of low-dose CT combined with serum TFF3 and HSP70 in the differentiation of benign and malignant pulmonary nodules

WANG Yong*, LI Cheng, SUN Mingde, SHANG Mingyang, LIU Biao

(Department of Thoracic Surgery, Anhui Xiaoxian People's Hospital, Xiaoxian, Anhui, China, 235200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the application value of low-dose CT (LDCT) combined with serum trefoil factor family 3 (TFF3) and heat shock protein 70 (HSP70) in the differentiation of benign and malignant pulmonary nodules (PN). **Methods** A total of 158 patients with PN who were diagnosed and treated at Xiaoxian People's Hospital in Anhui Province from February 2022 to February 2025 were selected as research subjects. They were divided into two groups based on their pathological results: a malignant group (20 cases) and a benign group (138 cases). The levels of serum TFF3 and HSP70 in the two groups were compared. Pearson correlation analysis was used to examine the relationship between serum TFF3 and HSP70 levels and parameters related to LDCT in the malignant group. Logistic regression was used to identify the factors influencing the development of malignant lesions in PN patients. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to assess the diagnostic efficacy of LDCT, serum TFF3, and HSP70 individually and in combination for distinguishing benign and malignant PN. **Results** LDCT correctly detected 17 cases of malignant PN and 125 cases of benign PN. The diagnostic accuracy, specificity and sensitivity of LDCT for malignant PN were 89.88% (142/158), 90.58% (125/138), and 85.00% (17/20), respectively. The positive and negative predictive values were 56.67% (17/30) and 97.66% (125/128), respectively. Compared to the benign group, the malignant group had a higher proportion of nodular morphology such as spicules, nodule volume, nodule mass, average CT value, serum TFF3, and HSP70 levels. These differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum TFF3 and HSP70 in the malignant group were positively correlated with nodule volume, nodule mass, and average CT value ($P<0.05$). Elevated levels of serum TFF3 and HSP70 are independent risk factors for the occurrence of malignant lesions in patients with PN ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of LDCT combined with blood TFF3 and HSP70 in diagnosing PN malignancy was superior to that of each individual diagnosis ($P<0.05$). The sensitivity was 95.00% and the specificity was 84.78%. **Conclusion** The serum levels of TFF3 and HSP70,

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2022b013)

作者单位:安徽省萧县人民医院胸外科,安徽,萧县 235200

*通信作者:王勇, E-mail: 15755722559@163.com

along with the related parameters of LDCT, increase in patients with malignant PN. The combination of these three factors holds significant value in distinguishing between benign and malignant PN.

[KEY WORDS] Low-dose CT; Trefoil factor family 3; Heat shock protein 70; Pulmonary nodules; Differentiation of benign and malignant

肺癌(lung cancer, LC)是目前全球发病率最高的恶性肿瘤,也是导致癌症相关死亡的首要原因^[1]。由于早期缺乏典型临床症状,超过70%的LC患者在确诊时已进展至中晚期,导致患者预后较差,总体生存率低^[2]。因此,实现对肺结节(pulmonary nodule, PN)良恶性的准确判别,对于LC的早期发现与干预具有重要意义。低剂量CT(low-dose computed tomography, LDCT)是当前广泛应用的早期LC影像学筛查工具,但其图像分辨率有限,且易受伪影影响,单独使用时诊断效能仍有不足,需联合其他生物学指标以提高鉴别诊断能力^[3]。三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)作为三叶因子家族的分泌性蛋白,在多种恶性肿瘤中表达异常,可通过促进细胞增殖、迁移与侵袭,抑制细胞凋亡,参与肿瘤进展^[4]。热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)是热休克蛋白家族的关键成员,在维持细胞内蛋白质稳态及干扰凋亡信号通路中发挥重要作用,能够促进肿瘤生长并介导治疗抵抗,已被视为晚期非小细胞肺癌的潜在肿瘤标志物^[5]。本研究旨在探究LDCT、血清TFF3、HSP70三者联合在PN良恶性鉴别诊断中的临床应用价值,以期对PN的早期精准诊断提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入2022年2月至2025年2月于安徽省萧县人民医院诊治的158例PN患者作为研究对象,根据病理结果将其分为恶性组($n=20$)和良性组($n=138$)。纳入标准:①病灶直径 ≤ 3 cm,符合《肺结节诊治中国专家共识(2018年版)》^[6]诊断标准,经病理学确诊为良性或恶性。②接受LDCT扫描;③临床资料完整;④患者和家属知情同意。排除标准:①哮喘、心衰等严重心肺疾病;②造影剂敏感者;③认知功能障碍或精神病患者;④其他恶性肿瘤者;⑤重大手术史者。根据病理结果将PN患者分为恶性组($n=20$)和良性组($n=138$)。本研究经医院伦理委员会批准(2021100327),研究过程符合《赫尔辛基宣言》伦理原则。

1.2 方法

1.2.1 LDCT扫描

患者去除随身金属物品后,取仰卧位,身体置于检查床正中。医师调整床位及高度,使肺部区域位于128排螺旋扫描CT的扫描中心。扫描前对患者进行呼气-屏气训练,以减少呼吸伪影干扰。扫描参数参数:层厚=0.5 cm,层距=0.5 cm,管电压=120 kV,管电流=40 mAs,螺距=1.0,机架旋转时间=1.0 s,旋转速度=0.5 s/周,重建矩阵=512 \times 512。扫描结束后,系统自动生成连续横断面图像。医师初步评估图像质量,符合诊断要求则结束检查,否则重新扫描。采用图像处理软件测量结节直径和体积,并于相应区域计算平均CT值,进一步结合体积与密度数据推算结节质量。结

节良恶性主要以位置、大小及形态特征为判断依据^[6]:若边缘不规整,呈现分叶、短毛刺、空泡、棘状突起或边界模糊,直径 >2 cm或呈高密度影,则判为阳性;若边缘光滑、锐利,直径较小或呈低密度影,则判为阴性。全部检查由同一名医师完成,重复测量三次后取平均值作为最终结果。

1.2.2 血清TFF3、HSP70水平检测

LDCT检查完成后,于次日清晨采集所有受试者空腹肘静脉血3 mL,离心参数设定为3 500 r/min、10 min,收集上清液,ELISA法检测血清TFF3(货号:ELA-E1656h,武汉维克赛思科技有限公司)、HSP70(货号:KT-17235,上海默瑞生物科技有限公司)水平,具体步骤参考试剂盒说明书。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Kappa检验LDCT与病理诊断结果的一致性;采用Pearson分析恶性组血清TFF3、HSP70水平与LDCT相关参数的相关性;采用Logistic回归分析影响PN患者发生恶性病变的因素;采用受试者工作特征(ROC)分析LDCT、血清TFF3、HSP70单独及联合诊断PN良恶性的效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LDCT诊断结果

LDCT正确检出PN恶性17例,良性125例,LDCT对恶性PN诊断准确度、特异度、灵敏度分别为89.88%(142/158)、90.58%(125/138)、85.00%(17/20),阳性、阴性预测值分别为56.67%(17/30)、97.66%(125/128)。见表1。

表1 LDCT诊断结果

LDCT	n	病理诊断结果		Kappa值	P 值
		恶性($n=20$)	良性($n=138$)		
阳性	30	17	13	0.623	<0.001
阴性	128	3	125		

2.2 比较两组临床资料和血清TFF3、HSP70水平

与良性组相比,恶性组结节形态为毛刺占比、结节体积、结节质量、平均CT值、血清TFF3、HSP70水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 分析血清TFF3、HSP70水平与LDCT相关参数相关性

恶性组血清TFF3、HSP70水平与结节体积、结节质量、平均CT值呈正相关($P<0.05$)。见表3。

2.4 分析影响PN患者发生恶性病变的因素

将PN良恶性(1/0=恶性/良性)作为因变量,将上述存在统计学差异的指标作为候选自变量,为避免多重共线性对回归模型稳定性的干扰,首先采用方差膨胀因子(variance

表2 两组临床资料和血清TFF3、HSP70水平比较

		[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]		t/χ^2 值	P值
一般资料	恶性组 (n=20)	良性组 (n=138)			
性别	男	13(65.00)	77(55.80)	0.603	0.437
	女	7(35.00)	61(44.20)		
年龄(岁)		64.75±11.81	66.64±12.63	0.630	0.529
BMI(kg/m ²)		22.86±3.81	22.91±3.96	0.053	0.958
居住地	城市	9(45.00)	68(49.28)	0.128	0.721
	农村	11(55.00)	70(50.72)		
吸烟史		13(65.00)	78(56.52)	0.514	0.473
饮酒史		10(50.00)	60(43.48)	0.301	0.583
基础疾病	高血压	5(25.00)	41(29.71)	0.188	0.665
	糖尿病	3(15.00)	26(18.84)	0.011	0.916
	高脂血症	4(20.00)	30(21.74)	0.013	0.909
	冠心病	2(10.00)	15(10.87)	0.072	0.788
病灶区域	左肺	11(55.00)	63(45.65)	0.613	0.434
	右肺	9(45.00)	75(54.35)		
结节性质	纯磨玻璃	8(40.00)	84(60.87)	3.128	0.077
	部分实性	12(60.00)	54(39.13)		
结节形态	毛刺	13(65.00)	51(36.96)	5.701	0.017
	非毛刺	7(35.00)	87(63.04)		
结节体积(mm ³)		2.15±0.35	1.52±0.29	8.837	<0.001
结节质量(g)		1.56±0.28	0.75±0.12	22.724	<0.001
平均CT值(HU)		-371.42±62.15	-569.48±83.85	10.155	<0.001
TFF3(ng/mL)		16.35±2.21	12.87±1.86	7.631	<0.001
HSP70(μg/L)		68.96±8.43	55.13±7.24	7.816	<0.001

表3 血清TFF3、HSP70水平与LDCT相关参数相关性分析

LDCT相关参数	TFF3		HSP70	
	r值	P值	r值	P值
结节体积	0.465	0.002	0.458	0.002
结节质量	0.481	0.001	0.479	0.001
平均CT值	0.469	0.002	0.462	0.002

inflation factor, VIF)作为判定标准,以VIF>10作为存在严重共线性的判定标准。结果显示,结节形态、结节体积、结节质量、平均CT值存在严重共线性(VIF>10),故将其予以剔除。见表4。最终纳入无共线干扰的血清TFF3、HSP70水平(实测值)作为自变量,采用强制纳入法构建多因素Logistic回归模型,结果显示,血清TFF3、HSP70水平升高是PN患者发生恶性病变的独立危险因素(P<0.05)。见表5。

表4 共线性分析结果

自变量	方差膨胀因子
结节形态	17.436
结节体积	14.813
结节质量	15.927
平均CT值	11.156
TFF3	1.452
HSP70	1.689

表5 影响PN患者发生恶性病变的因素分析

自变量	赋值	OR值	95% CI	P值
TFF3	实测值(ng/mL)	2.94	1.40~6.21	0.01
HSP70	实测值(μg/L)	2.83	1.38~5.79	<0.001

2.5 分析LDCT联合血清TFF3、HSP70对PN恶性的诊断价值

LDCT联合血TFF3、HSP70诊断PN恶性的曲线下面积(AUC)优于各自单独诊断(P<0.05),敏感度为95.00%,特异度为84.78%。见表6、图1。

表6 LDCT联合血清TFF3、HSP70对PN恶性的诊断价值分析

变量	AUC	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
LDCT	0.88	0.87~0.93		85.00	90.58	0.76
TFF3	0.78	0.71~0.85	14.50 ng/mL	70.00	86.23	0.56
HSP70	0.82	0.75~0.88	61.95 μg/L	70.00	85.51	0.56
联合诊断	0.97	0.93~0.99		95.00	84.78	0.80
Z _{联合-EUS} /P			3.01/0.044			
Z _{联合-TFF3} /P			3.12/0.002			
Z _{联合-HSP70} /P			3.39/0.001			

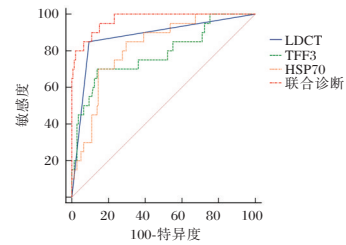


图1 ROC曲线图

3 讨论

PN在CT影像中指直径小于3厘米的局灶性病变,分为良性和恶性,其中良性结节占比较高^[7]。本研究发现,良性结节占比约为87.3%,与上述研究结论一致。良性病变仅需局部切除或定期随访即可控制病情,而恶性病变需通过靶向、免疫等手段干预,诊治不及时可严重威胁患者生命^[8]。因此,早期准确鉴别PN良恶性,是实现个体化诊疗的重要基础。

LDCT是PN影像学检查手段,通过优化扫描参数减少辐射剂量获取PN相关参数,有助于识别高危人群,为后续侵入性活检的精准实施提供支撑,提高筛查效率^[9]。已有研究显示^[10],CT引导下PN穿刺定位可有效提高孤立性肺小结节切除率。本研究中,LDCT对恶性PN的诊断效能较高,恶性组平均CT值、结节体积、结节质量高于良性组,说明LDCT相关参数越大,PN恶性风险越高。然而,由于部分良恶性肿瘤的征象具有一定重叠,炎症性瘢痕形成、错构瘤和真菌肉芽肿都可导致LDCT阳性预测率降低^[11]。本研究发现,LDCT对恶性PN诊断的阳性预测值较低,因此仍需联合其他指标进行诊断。

血清学指标可反映肿瘤细胞生物学行为,在肿瘤患者中异常表达,因此检测其水平对恶性肿瘤早期诊断和鉴别具有辅助作用^[2]。有研究显示^[12],在肺腺癌组织中,TFF3高表达与病理类型有关,可能通过激活PI3K/Akt信号通路促进肺腺癌细胞增殖。Liu等^[13]研究发现,TFF3水平升高可引起Wnt/β-catenin信号通路的异常活化,促进肿瘤细胞向S+G2/M期转变,从而加速肿瘤增殖与病情进展。HSP70作为高度保守性分子伴侣蛋白,在肿瘤微环境中表现出促进细胞存活

与免疫调控的双重特性^[14]。研究显示^[15],HSP70可诱导LC细胞上皮-间质转化,增强LC细胞的迁移和侵袭能力。本研究发现,恶性组血清TFF3、HSP70水平高于良性组,TFF3、HSP70水平与平均CT值、结节体积、结节质量呈正相关,且TFF3、HSP70水平升高是PN患者发生恶性病变的独立危险因素,提示TFF3、HSP70可能通过促进肿瘤细胞增殖侵袭、调控相关信号通路及肿瘤微环境,参与PN恶性进展过程。进一步ROC曲线结果显示,LDCT、TFF3、HSP70对PN良恶性均有一定诊断效能,且三者联合诊断AUC高于各个指标单独诊断,三者联合可提高单独指标诊断效能。结果提示三者联合可在功能变化与形态特征层面形成互补,提供双重证据,弥补单项诊断的不足,从而提高整体诊断准确率。

综上所述,恶性PN患者血清TFF3、HSP70水平及LDCT相关参数升高,三者联合诊断PN良恶性具有较高价值。因此,当LDCT发现不明PN时,可依据血清指标区分风险:高危者穿刺活检,低危者定期随访。该策略兼顾早诊与减少创伤,可有效提升筛查效率和依从性。

参考文献

- [1] Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, et al. Lung Cancer-Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature)[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2049-2078.
- [2] 邱艳,任菁菁. 肿瘤标志物与肺CT对肺结节良恶性的鉴别价值研究[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(6): 72-75.
- [3] Chang H T, Wang P H, Chen W F, et al. Risk assessment of early lung cancer with LDCT and health examinations[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(8): 4633-4646.
- [4] 陈丽瑶,钱海洪,王华. TFF3对恶性肿瘤发生发展作用的研究进展[J]. *云南医药*, 2024, 45(4): 90-93.
- [5] Seier S, Bashiri Dezfouli A, Lennartz P, et al. Elevated levels of circulating Hsp70 and an increased prevalence of CD94⁺/CD69⁺ NK cells is predictive for advanced stage non-small cell lung cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(22): 5701-5714.
- [6] 张晓菊,白莉,金发光,等. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(10): 763-771.
- [7] 张敏,张国建. 肺结节的病理演进与分子影像研究进展[J]. *分子影像学杂志*, 2023, 46(4): 759-764.
- [8] 肖艳芬. 胸部低剂量CT对肺结节良恶性的筛查价值研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(20): 3083-3085.
- [9] Bonney A, Malouf R, Marchal C, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 8(8): CD013829.
- [10] 李庆渝,刘彬,瞿波. CT引导下肺结节穿刺定位在孤立性肺结节胸腔镜肺部分切除术中的应用价值[J]. *感染、炎症、修复*, 2021, 22(2): 101-102.
- [11] 侯雅超,陈昌国,韩瑞. MicroRNA在肺小结节鉴别诊断中的研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(4): 259-262.
- [12] 王志远,孟玲,石娟,等. 基于生物信息学分析TFF3在肺腺癌中的表达和调控作用[J]. *医学研究杂志*, 2024, 53(10): 110-117+122.
- [13] Liu M, Xiao Y. Trefoil factor 3 silencing can inhibit the proliferation and apoptosis of lung cancer cells[J]. *J BUON*, 2021, 26(5): 1842-1849.
- [14] 张福刚,姜丽,王德强,等. 热休克蛋白70在肿瘤免疫治疗中的价值及应用前景[J/OL]. *细胞与分子免疫学杂志*, 1-18 [2025-10-11].
- [15] Ling X, Wan J, Peng B, et al. Hsp70 promotes SUMO of HIF-1 α and promotes lung cancer invasion and metastasis[J]. *J Oncol*, 2021: 1-13.

(上接第570页)

参考文献

- [1] Rao IR, Bangera A, Nagaraju SP, et al. Chronic kidney disease of unknown aetiology: A comprehensive review of a global public health problem[J]. *Trop Med Int Health*, 2023, 28(8): 588-600.
- [2] 毛毅晶,蒋毅. 加巴喷丁治疗3~4期慢性肾脏病患者皮肤瘙痒的临床观察[J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(11): 2019-2022.
- [3] Sha X, Zou X, Liu S, et al. Forkhead box O1 in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: molecular mechanisms and drug research[J]. *Front Nutr*, 2024, 11(1): 1426780.
- [4] 王青元,王静,王文艳. HMGA1、sHLA-G联合TSGF检测在宫颈癌早期筛查及病情评估中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1331-1334.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [6] 李莎莎,叶建明,董晓红,等. 血清Klotho水平对慢性肾脏病患者肾功能进展的预测价值[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(9): 666-670.
- [7] Chu CD, Xia F, Du Y, et al. Estimated Prevalence and Testing for Albuminuria in US Adults at Risk for Chronic Kidney Disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7): e2326230.
- [8] 张泽浩,王滨,陈意志. 细胞衰老在慢性肾脏疾病中的研究进展[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(3): 241-245.
- [9] 胡艳,陈忠辉,束长东,等. 奥美沙坦联合达格列净治疗慢性肾脏病1~3期的临床疗效观察[J]. *保健医学研究与实践*, 2025, 22(7): 39-44.
- [10] Gu L, Xia Z, Qing B, et al. Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) is associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality in population with chronic kidney disease: evidence from NHANES (2001-2018) [J]. *Front Immunol*, 2024, 15(1): 1338025.
- [11] He Y, Yang X, Zhang C, et al. Ablation of macrophage transcriptional factor FoxO1 protects against ischemia-reperfusion injury - induced acute kidney injury [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(6): 3107-3124.
- [12] Wang D, Wang Y, Zou X, et al. FOXO1 inhibition prevents renal ischemia-reperfusion injury via cAMP-response element binding protein/PPAR- γ coactivator-1 α -mediated mitochondrial biogenesis[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(2): 432-448.
- [13] Wu Z, Zhu J, Wen Y, et al. Hmga1-overexpressing lentivirus protects against osteoporosis by activating the Wnt/ β -catenin pathway in the osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *FASEB J*, 2023, 37(9): e22987.
- [14] Xu Z, Wang M, Cai J, et al. Impact of HMGA1 on tumorigenesis, prognosis and immune microenvironment in HNSCC: a multi-omics study[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 269.
- [15] Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, et al. HMGA1 deficiency: a pathogenic link between tau pathology and insulin resistance[J]. *EBioMedicine*, 2025, 115(1): 105700.

血清 *miR-137*、*miR-223* 表达水平对注意缺陷多动障碍儿童的诊断价值

许诗浩¹ 王久胜¹ 王玉梅¹ 张方方¹ 刘雨露^{2*}

[摘要] **目的** 分析血清 *miR-137*、*miR-223* 表达水平对注意缺陷多动障碍儿童的诊断价值。**方法** 选取2023年2月至2025年2月商丘市第一人民医院收治的ADHD患儿107例作为ADHD组,另选取同时期在本院体检的年龄相仿的健康儿童100名作为健康对照组。比较两组血清 *miR-137*、*miR-223* 水平;采用 Logistic 回归分析 ADHD 组疾病发生的相关因素;采用 ROC 曲线分析血清 *miR-137*、*miR-223* 水平诊断 ADHD 的效能;采用 Hosmer-Lemeshow 检验分析血清 *miR-137*、*miR-223* 水平联合诊断方案的拟合优度;采用 DCA 曲线分析血清 *miR-137*、*miR-223* 水平联合诊断的临床应用价值。**结果** ADHD 组存在家庭 ADHD 史人数占比大于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。ADHD 组血清 *miR-137*、*miR-223* 水平低于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。存在家族 ADHD 史及低水平的血清 *miR-137*、*miR-223* 是儿童患 ADHD 的危险因素 ($P<0.05$)。血清 *miR-137*、*miR-223* 水平及二者联合诊断 ADHD 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.802、0.780、0.866,联合诊断效果更优 ($P<0.05$)。血清 *miR-137*、*miR-223* 水平联合诊断 ADHD 的拟合优度经 Hosmer-Lemeshow 检验后, $\chi^2=6.775$, $P=0.561$,一致性较好。在高风险区间 0.32~0.93 内,血清 *miR-137*、*miR-223* 水平联合诊断方案具有明显临床正向收益。**结论** ADHD 患儿血清 *miR-137*、*miR-223* 表达水平降低,通过检测 *miR-137*、*miR-223* 水平可辅助临床医师诊断儿童是否患 ADHD。

[关键词] 注意缺陷多动障碍; *miR-137*; *miR-223*; 诊断价值

Diagnostic value of serum *miR-137* and *miR-223* expression levels in children with attention deficit hyperactivity disorder

XU Shihao¹, WANG Jiusheng¹, WANG Yumei¹, ZHANG Fangfang¹, LIU Yulu^{2*}

(1. Department of Pediatric Rehabilitation, 2. Department of Pediatrics, Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu, Henan, China, 476100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of serum *miR-137* and *miR-223* expression levels for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** A total of 107 children with ADHD admitted to the First People's Hospital of Shangqiu from February 2023 to February 2025 were selected as the ADHD group, and 100 healthy children of similar ages who underwent physical examinations at the hospital during the same period were chosen as the health control group. Logistic regression was used to analyze the factors associated with the occurrence of ADHD in the ADHD group. ROC curves were used to assess the diagnostic performance of serum *miR-137* and *miR-223* levels for ADHD. The Hosmer-Lemeshow test was conducted to evaluate the goodness of fit of the combined diagnostic scheme involving serum *miR-137* and *miR-223* levels. DCA curves were generated to examine the clinical application value of the combined diagnosis based on serum *miR-137* and *miR-223* levels. **Results** The proportion of individuals with a family history of ADHD in the ADHD group was higher than that in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum levels of *miR-137* and *miR-223* in the ADHD group were lower than those in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). A family history of ADHD and low serum levels of *miR-137* and *miR-223* are risk factors for ADHD in children ($P<0.05$). The areas under the curve (AUC) for serum *miR-137*, *miR-223*, and their combined diagnosis of ADHD were 0.802, 0.780, and 0.866, respectively, with the combined diagnosis showing better performance ($P<0.05$). After the Hosmer-Lemeshow

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20230980)

作者单位:1. 商丘市第一人民医院儿童康复科,河南,商丘 476100

2. 商丘市第一人民医院儿科,河南,商丘 476100

*通信作者:刘雨露, E-mail:183068291@qq.com

test, the goodness of fit for the combined serum *miR-137* and *miR-223* diagnosis of ADHD was $\chi^2=6.775$, $P=0.561$, indicating good consistency. In the high-risk range of 0.32 to 0.93, the combined serum *miR-137* and *miR-223* diagnostic approach shows significant clinical net benefit. **Conclusion** Compared to healthy children, children with ADHD have lower serum levels of *miR-137* and *miR-223*. Measuring the levels of *miR-137* and *miR-223* can assist clinicians in diagnosing whether a child has ADHD.

[KEY WORDS] Attention deficit hyperactivity disorder; *MiR-137*; *MiR-223*; Diagnostic value

注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种高度遗传的神经发育性障碍疾病,在全球儿童中的患病率约为4%~12%^[1-2]。ADHD发病后通常会出现情感功能障碍,影响其儿童时期社交、学习等基本社会生活^[3-4]。当前临床诊断ADHD的方法主要依赖于量表、问卷、临床症状观察等主观手段,缺乏客观标志物对其进行诊断^[5],这提示寻找可用于诊断ADHD的生物学标志物对尽早干预患儿病情进展至关重要。miRNA的表达水平变化已被证实与多种疾病的发生发展关系密切^[6]。*miR-137*位于1号染色体上的长非编码基因MIR137HG中,可通过靶向结合神经干细胞增殖相关基因、神经元分化调控基因及突触可塑性相关基因,精准调控胚胎期神经干细胞的自我更新与定向分化,影响神经元迁移、树突棘形成及突触连接成熟,进而维持大脑皮层神经网络的正常构建^[7]。*miR-223*可通过靶向抑制神经树突发育相关基因,如ROCK1、MAP2、神经元极性建立基因PAR3及胶质细胞活化相关基因STAT3,参与调控神经元的形态发生、轴突导向及突触功能维持^[8]。上述研究表明,*miR-137*、*miR-223*的表达水平变化与神经疾病的发生发展关系密切,二者表达水平变化可能受神经疾病的影响。因此,本研究通过检测ADHD患儿血清*miR-137*、*miR-223*水平,期望分析*miR-137*、*miR-223*水平对ADHD的诊断效能,为临床诊疗ADHD提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年2月至2025年2月商丘市第一人民医院收治的ADHD患儿107例作为ADHD组。纳入标准:①符合ADHD相关诊断标准^[9];②在本院首次确诊ADHD;③资料完整;④患儿监护人签署本研究知情同意书。排除标准:①合并学习障碍、情绪障碍、焦虑障碍、孤独症谱系障碍等可能的混淆因素;②合并先天智力发育不全或其它神经相关疾病;③合并近三个月服用神经疾病治疗相关药物;④合并严重感染或自身免疫疾病。另选取同时期在本院体检的年龄相仿的健康儿童100名作为健康对照组,监护人均签署知情同意书,研究已获本院医学伦理委

员会批准(HS2023012)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集ADHD组及健康对照组年龄、性别等人口基线资料,收集其家庭中父母生活习惯、家族疾病史等相关家庭资料。

1.2.2 血清*miR-137*、*miR-223*水平检测

采集所有患儿确诊当日及健康儿童体检当日的空腹静脉血5 mL,经离心处理(4 000 rpm, 15 min, 离心半径12 cm)收集上层血清。采用北京百奥创新Trizol提取试剂盒(货号: EZB-TZ1)分离总RNA,采用北京伊塔生物反转录试剂盒(货号: YT9036)将核酸模板逆转录为cDNA。

采用SYBR Green I染料法开展实时荧光定量PCR分析,对血清样本中*miR-137*与*miR-223*的表达水平进行定量检测。PCR扩增体系由5 μ L PCR Mix、0.5 μ L 5 μ M正向引物、0.5 μ L 5 μ M反向引物、0.2 μ L荧光染料、2.0 μ L cDNA模板及1.8 μ L去离子水组成。反应程序设定为:95 $^{\circ}$ C预变性15分钟,之后进入循环阶段,依次为94 $^{\circ}$ C处理20秒、55 $^{\circ}$ C退火30秒、60 $^{\circ}$ C延伸34秒,共计42个循环。实验设置三个独立生物学重复,以U6作为内源性参照,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 算法对*miR-137*和*miR-223*的相对表达量实施标准化分析。具体引物序列见表1。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验;采用Logistic回归分析患ADHD的相关因素;绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)分析血清*miR-137*、*miR-223*水平诊断ADHD的效能;采用Hosmer-Lemeshow检验分析联合诊断方案的拟合优度;采用DCA曲线分析临床应用价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

ADHD组存在家庭ADHD史人数占比大于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 荧光定量PCR引物序列

基因	上游引物序列(5'-3')	下游引物序列(5'-3')
U6	5'-ATAGGCGCGCGAAAAGCC-3'	5'-CGGGCAACTGACGCGAGG-3'
<i>miR-137</i>	5'-CGCGCGTTATTGCTTAAGAATAC-3'	5'-AGAGTTTGATCMTGGCTCAG-3'
<i>miR-223</i>	5'-ACACTCCAGCTGGGTGTCAGTTTGTC-3'	5'-CTCAACTGGTGGTCTGGAGTCGGCAA-3'

表2 两组基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	ADHD组 (n=107)	NADHD组 (n=100)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	8.72±1.54	8.61±1.67	0.493	0.623
性别			0.037	0.848
男	56(52.34)	51(51.00)		
女	51(47.66)	49(49.00)		
体重(kg)	24.39±3.71	23.98±3.42	0.825	0.410
父母吸烟			0.346	0.557
有	47(43.93)	48(48.00)		
无	60(56.07)	52(52.00)		
父母酗酒			0.316	0.574
有	36(33.64)	30(30.00)		
无	71(66.36)	70(70.00)		
家庭状况			1.102	0.294
双亲	95(88.79)	93(93.00)		
单亲	12(11.21)	7(7.00)		
家族ADHD史			8.014	0.005
有	17(15.89)	4(4.00)		
无	90(84.11)	96(96.00)		
父母缺少陪伴			0.177	0.674
是	21(19.63)	22(22.00)		
否	86(80.37)	78(78.00)		
分娩方式			1.797	0.180
顺产	70(65.42)	74(74.00)		
剖宫产	37(34.58)	26(26.00)		
家庭教育方式			0.070	0.792
粗暴	35(32.71)	31(31.00)		
非粗暴	72(67.29)	69(69.00)		

指标	ADHD组 (n=107)	健康对照组 (n=100)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	8.72±1.54	8.61±1.67	0.493	0.623
性别男	56(52.34)	51(51.00)	0.037	0.848
体重(kg)	24.39±3.71	23.98±3.42	0.825	0.410
父母有吸烟史	47(43.93)	48(48.00)	0.346	0.557
父母有酗酒史	36(33.64)	30(30.00)	0.316	0.574
家庭状况为双亲	95(88.79)	93(93.00)	1.102	0.294
家族存在ADHD史	17(15.89)	4(4.00)	8.014	0.005
父母缺少陪伴	21(19.63)	22(22.00)	0.177	0.674
分娩方式为顺产	70(65.42)	74(74.00)	1.797	0.180
家庭教育方式粗暴	35(32.71)	31(31.00)	0.070	0.792

2.2 两组血清 miR-137、miR-223 水平比较

ADHD组血清 miR-137、miR-223 水平低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组间血清 miR-137、miR-223 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	miR-137	miR-223
ADHD组	107	0.82±0.14	0.89±0.12
健康对照组	100	0.98±0.13	1.04±0.15
t值		8.504	7.970
P值		<0.001	<0.001

2.3 患 ADHD 的相关因素分析

以是否患 ADHD (否=0, 是=1) 为因变量, 是否存在家族 ADHD 史 (否=0, 是=1)、血清 miR-137、miR-223 水平实测值为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 存在家族 ADHD 史及低水平的血清 miR-137、miR-223 是儿童患 ADHD 的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 儿童患 ADHD 的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
家族 ADHD 史	否=0, 是=1	0.764	0.298	6.574	2.147	1.197~3.850	0.010
miR-137	实测值	-0.364	0.109	11.142	0.695	0.561~0.861	0.001
miR-223	实测值	-0.354	0.114	9.633	0.702	0.561~0.878	0.002

2.4 血清 miR-137、miR-223 水平及二者联合诊断 ADHD 的效能

血清 miR-137、miR-223 水平及二者联合诊断 ADHD 的曲线下面积(AUC)分别为0.802、0.780、0.866, 联合诊断效果更优($P < 0.05$)。见表5、图1。

表5 血清 miR-137、miR-223 水平及二者联合诊断 ADHD 的效能

指标	敏感度	特异度	截断值	AUC	95% CI	约登指数
miR-137	0.692	0.804	0.91	0.802	0.743~0.861	0.495
miR-223	0.710	0.748	0.97	0.780	0.715~0.844	0.458
联合诊断	0.851	0.710		0.866	0.817~0.915	0.561

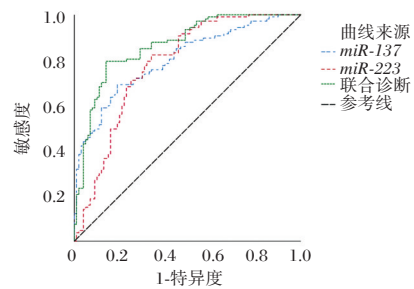


图1 ROC 曲线图

2.5 血清 miR-137、miR-223 水平联合诊断方案的拟合优度

血清 miR-137、miR-223 水平联合诊断 ADHD 的拟合优度经 Hosmer-Lemeshow 检验后, $\chi^2=6.775, P=0.561$, 一致性较好。见图2。

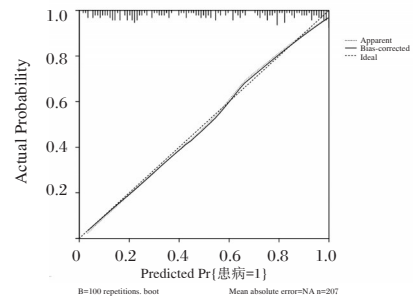


图2 血清 miR-137、miR-223 水平联合诊断方案拟合曲线

2.6 血清 miR-137、miR-223 水平联合诊断的临床应用价值

DCA 曲线分析结果显示在高风险区间 0.32~0.93 内, 血清 miR-137、miR-223 水平联合诊断方案具有明显临床正向收益。见图3。

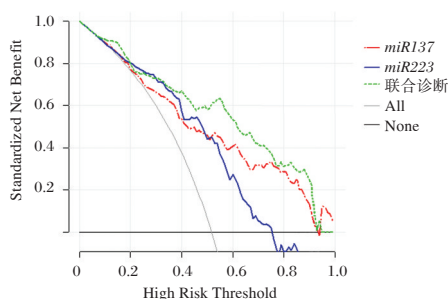


图3 血清 *miR-137*、*miR-223* 水平联合诊断方案临床应用价值

3 讨论

ADHD 是儿童时期最常见的神经发育障碍性疾病之一,临床症状主要以注意力不集中、多动冲动为主,常伴随学习困难、社交功能受损、情绪调节异常等问题,严重影响患儿的身心健康和成长发育^[10]。目前 ADHD 的临床诊断主要依赖临床症状观察、家长及教师问卷评估,如 Conners 儿童行为量表、SNAP-IV 量表等主观判断方式,缺乏客观、特异的生物学标志物,导致部分不典型病例易出现误诊或漏诊,延误早期干预时机^[11-12]。因此,寻找敏感度高、特异性强的生物学指标,建立客观的辅助诊断体系,对 ADHD 的早期识别、精准诊断及治疗具有重要意义。

本研究结果显示,ADHD 组血清 *miR-137*、*miR-223* 表达水低于健康对照组,存在家族 ADHD 史及低水平的血清 *miR-137*、*miR-223* 是儿童患 ADHD 的危险因素。已有研究证实^[13],*miR-137* 在 ADHD 儿童血清中低表达,对 ADHD 的早期诊断具有参考价值,且可能与疾病严重程度、临床治疗效果存在一定的关系。ADHD 患儿血清 *miR-137* 水平降低,可能导致其靶基因表达异常,进而影响大脑前额叶皮质等区域的神经发育和突触功能,最终引发注意力不集中、行为控制能力下降等症状。*miR-223* 主要表达于免疫细胞和神经系统,参与炎症反应和神经调控。近年来研究发现^[14],*miR-223* 可通过调控炎症相关基因的表达,抑制过度炎症反应,维持神经系统微环境稳定。本研究中,ADHD 组血清 *miR-223* 水平降低,可能导致其抗炎作用减弱,神经炎症反应增强,进而参与 ADHD 的发病过程。同时,*miR-223* 还可能通过调控神经细胞的增殖和分化,影响大脑发育,其表达异常可能进一步加剧 ADHD 患儿的神经功能缺陷。

本研究还发现,血清 *miR-137*、*miR-223* 二者联合诊断时,AUC 可达 0.866,DeLong 检验显示器诊断效能高于单独诊断,且 Hosmer-Lemeshow 检验证实联合诊断方案拟合优度良好,DCA 曲线显示在高风险区间(0.32~0.93)具有明显临床正向收益,表明联合检测血清 *miR-137*、*miR-223* 水平可提高 ADHD 诊断的准确性和临床应用价值。这一结果的意

义在于传统 ADHD 诊断依赖主观评估,易受评估者经验、患儿配合程度等因素影响,而 miRNA 作为客观的生物学标志物,其表达水平相对稳定,检测方法成熟、便捷,且联合检测可弥补单一指标敏感度或特异度不足的缺陷,为临床诊断提供更可靠的参考依据。

综上所述,ADHD 患儿血清 *miR-137*、*miR-223* 水平降低,二者联合检测具有较高的诊断效能,可作为 ADHD 临床诊断的辅助生物学指标,为 ADHD 的早期识别和精准诊断提供新的思路和一定的参考价值。

参考文献

- [1] 陈静. 学龄前儿童注意缺陷多动障碍的行为干预效果观察[J]. 保健医学研究与实践, 2017, 14(5):93-95.
- [2] Abdelnour E, Jansen MO, Gold JA. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis[J]? Mo Med, 2022, 119(5):467-473.
- [3] 冯凡, 苏磊. 精神卫生领域数字疗法应用现状研究[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(5):291-296.
- [4] 贾茹, 韩斐. 1990-2021 年中国儿童和青少年注意缺陷多动障碍疾病负担分析与预测[J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(8):959-967.
- [5] 于红霞, 白莉, 韩秋果. 注意缺陷多动障碍儿童血清 NRG1、8-OHdG 表达及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(15):1641-1645.
- [6] 王红日, 缪雪钦, 高美云, 等. 血清 miR-126 在妊娠期糖尿病孕妇中的表达及意义[J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(3):174-176.
- [7] 李祥坤, 肖光军, 陈姝, 等. 上皮性卵巢癌患者血清 miR-203、miR-137、miR-222-3p 表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3):392-396.
- [8] Jiao P, Wang XP, Luoreng ZM, et al. miR-223: An Effective Regulator of Immune Cell Differentiation and Inflammation[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(9):2308-2322.
- [9] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 等. 儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(010):758-759.
- [10] 王立宁, 史亚楠, 李宝广. 注意缺陷多动障碍患儿血清 ACE2, TWEAK 和 CCL5 水平检测及诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(5):152-156, 167.
- [11] 张培, 肖玲蓉, 田焱, 等. 注意缺陷多动障碍自评量表修订版在 8-14 岁儿童中的信效度分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2025, 34(1):71-77.
- [12] 张晓华, 崔永华, 闫俊娟, 等. 儿童注意缺陷多动障碍的评估与诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(8):584-587.
- [13] 梁格, 王雨晴, 石宝莲, 等. 注意缺陷多动障碍儿童血清 miR-137 的表达及其临床意义[J]. 重庆医学, 2023, 52(3):343-347.
- [14] 韦斌. TREM2 调控 miR-223-3p/NLRP3 通路抑制 AD 相关神经炎症的机制研究[D]. 南京:南京医科大学, 2023.

血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、及 VEGF 表达水平与四肢骨缺损愈合的相关性研究

徐红^{1*} 李勇² 荣锦¹

[摘要] **目的** 探讨四肢骨缺损患者术后血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)表达水平与四肢骨缺损愈合的相关性及其临床意义。**方法** 选取唐山市第二医院2020年1月至2023年6月期间收治的120例四肢骨缺损患者作为观察组,并根据愈合情况分为正常愈合组($n=78$)和延迟愈合组($n=42$)。同时,选择60例健康志愿者作为对照组。采用ELISA法检测及分析观察组与对照组四肢骨缺损手术3个月血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF水平,并分析观察组愈合状态的血清水平与美国下肢功能量表(LEFS)评分、视觉模拟评分法(VAS)评分的相关性。采用ROC曲线评估血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、及VEGF表达水平对于四肢骨缺损愈合的预测效能。采用多因素Logistic逐步回归分析方法探究影响四肢骨折手术后愈合状态的因素。**结果** 正常愈合组血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF水平显著高于延迟愈合组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。而观察组患者血清与LEFS评分呈正相关,与VAS评分呈负相关。Logistic回归分析提示骨缺损范围是四肢骨折手术后愈合状态的危险因素,而血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF是四肢骨折手术后愈合状态的独立保护因素。ROC曲线显示TGF- β 1、PDGF、IGF-1及VEGF联合预测四肢骨缺损延迟愈合的价值均优于的单独检测($AUC=0.921, P<0.05$)。**结论** 血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1及VEGF表达水平与骨愈合状态密切相关,对于评估四肢骨缺损患者预后和制定个性化治疗策略具有重要参考价值。

[关键词] 四肢骨缺损;TGF- β 1;PDGF;IGF-1;VEGF;骨愈合

Correlation study of serum levels of TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF with limb bone defect healing

XU Hong^{1*}, LI Yong², RONG Jin¹

(Operating Room, Tangshan Second Hospital, Tangshan, Hebei, China, 06300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between postoperative serum levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) and the healing of limb bone defects, as well as their clinical significance. **Methods** A total of 120 patients with limb bone defects were admitted to Tangshan Second Hospital between January 2020 and June 2023. They were selected as the observation group and further divided into a normal healing group ($n=78$) and a delayed healing group ($n=42$) based on their healing status. Additionally, 60 healthy volunteers were chosen as the control group. Serum levels of TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF were measured and analyzed using ELISA three months post-surgery in the observation group and compared with the control group. The correlation between serum levels in the observation group and the Lower Extremity Functional Scale (LEFS) scores and Visual Analog Scale (VAS) scores was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive efficacy of serum TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF levels for the healing of limb bone defects. Multivariate logistic stepwise regression analysis was employed to explore factors influencing the healing status after limb fracture surgery. **Results** Serum levels of TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF in the normal healing group were significantly higher than those in the delayed healing group, showing statistically significant differences ($P<0.05$). In the observation group, serum levels were positively correlated with LEFS scores and negatively correlated with VAS scores. Logistic regression analysis indicated that the extent of bone defect was a risk factor for healing status after limb fracture surgery, while serum TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF were independent protective factors. ROC curve analysis demonstrated that the com-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20251180)

作者单位:唐山市第二医院手术室,河北,唐山 063000

*通信作者:徐红, E-mail:22639486@qq.com

bined prediction of TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF for delayed healing of limb bone defects was superior to individual detection (AUC=0.921, $P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of TGF- β 1, PDGF, IGF-1, and VEGF are closely associated with the status of bone healing and hold significant reference value for evaluating the prognosis of patients with limb bone defects. They also help in formulating personalized treatment strategies.

[KEY WORDS] Limb bone defect; TGF- β 1; PDGF; IGF-1; VEGF; Bone healing

四肢骨缺损是指上肢或下肢骨骼因创伤、感染、肿瘤、先天性畸形或手术切除等原因导致的骨组织缺失。转化生长因子- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1) 在骨组织修复、免疫调节、细胞增殖与分化中起关键作用^[1]。研究证实^[2],高剂量 TGF- β 1 通过激活 TGF- β /smad3 信号通路并通过直接和间接机制抑制 Bmp2,从而抑制 BMMSC 介导的骨再生。血小板衍生生长因子 (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) 在创面修复和骨再生中同样发挥重要作用^[3]。在一项节段骨缺损的临床动物研究中,PDGF 能显著增强骨传导性材料的成骨效果^[4]。胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 是一种结构与胰岛素相似的多肽生长因子,在骨骼发育、代谢和损伤修复中扮演关键角色^[5],IGF-1 在成人长骨的 BMSCs 和 MKs/PLT 中高度表达,骨髓来源的 IGF-1 协调成人骨骼的维持和再生^[6]。血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 是调控血管生成的核心因子,在骨缺损修复中通过促进血运重建、改善局部缺氧微环境,为骨再生提供关键支持^[7]。本研究立足于临床需求,旨在通过检测四肢骨缺损患者术后特定时间点的血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1 及 VEGF 水平,系统性其表达水平与四肢骨缺损愈合之间的相关性及其潜在影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月收治的在唐山市第二医院的 120 例四肢骨缺损患者作为研究对象。纳入标准:① 缺损范围为 2~5 cm,部位为四肢长骨;② 均在本院接受四肢骨缺损手术治疗,手术方法为自体骨移植;③ 年龄为 18~65 岁;④ 骨缺损原因为创伤、感染或肿瘤切除;⑤ 病例资料完整。排除标准:① 活动性恶性肿瘤(非原发骨肿瘤);② 长期使用影响骨代谢药物;③ 合并系统免疫性疾病;④ 合并糖尿病等其他系统性疾病;⑤ 有其他影响骨愈合的因素,如吸烟、酗酒史、骨质疏松症等。本研究所有患者知情同意并签署知情同意书,本研究经医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有纳入对象的临床资料,包括年龄、体重质量指数 (Body mass index, BMI),骨缺损原因、骨缺损长度、骨缺损部位、美国下肢功能量表 (Lower Extremity Functional Scale, LEFS)^[8]、视觉模拟评分法 (Visual analogue scale, VAS)^[9] 以及血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 水平。

1.2.2 血清标本采集

所有患者于术后 3 个月采集晨起空腹静脉血 5 mL,室温静置 10 min 后在 4℃ 使用离心机以 3 000 rpm 离心 10 min,分离出的血清放置在 -80℃ 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 的水平,试剂盒购于广州赛国生物科技有限公司,严格按照实际说明书进行操作。

1.2.3 愈合评估判定及分组

按照骨愈合情况分为两组正常愈合组 78 例和延迟愈合组 42 例。评判标准:① 符合四肢长骨缺损标准,影像学检查评判标准^[10];② 正常愈合组符合骨折愈合标准,术后四个月内骨缺损处无纵向叩击痛和按压痛,在肢体非关节部位做被动活动无异常活动,X 线影像显示骨折线模糊,桥接骨折两端的骨痂形成;③ 延迟愈合组符合骨延迟愈合的标准,术后 4 月内未达到骨折愈合标准^[11];两组患者均进行随访,并进行 LEFS 评分和 VAS 评分,直至 X 线检查显示骨折愈合,随访时间 12~14 个月。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件,计量资料符合正态分布和方差齐性的,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行独立 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 水平与术后四肢骨缺损愈合评分的关系。采用二分类 Logistic 逐步回归分析探讨四肢骨缺损后愈合的影响因素, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 水平比较

观察组血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 与对照组相比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清水平 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=120$)	对照组($n=42$)	t 值	P 值
TGF- β 1 (ng/mL)	18.15 \pm 3.42	6.12 \pm 1.96	29.87	<0.001
PDGF (U/L)	414.86 \pm 51.54	315.31 \pm 52.47	11.87	<0.001
IGF-1 (ng/mL)	394.92 \pm 32.37	172.45 \pm 14.84	45.73	<0.001
VEGF (pg/mL)	285.24 \pm 45.18	87.28 \pm 11.05	65.91	<0.001

2.2 愈合良好组和延迟愈合组血清 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 水平比较

观察组患者中愈合良好组的 TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF 水平均明显高于愈合延迟组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表2 愈合良好组与延迟愈合组血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、VEGF水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	愈合良好组 (n=78)	延迟愈合组 (n=42)	t值	P值
TGF-β1 (ng/mL)	20.60±2.01	15.59±1.03	14.583	<0.001
PDGF (U/L)	425.40±14.89	391.16±10.66	12.801	<0.001
IGF-1 (ng/mL)	398.94±34.74	388.66±4.57	11.176	<0.001
VEGF (pg/mL)	296.42±8.00	277.37±3.69	19.843	<0.001

2.3 愈合良好组与延迟愈合组患者基线资料比较

愈合良好组和延迟愈合组的、骨缺损范围术后LEFS评分和VAS评分的比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组其他指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 愈合良好组与延迟愈合组患者临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

指标	愈合良好组 (n=78)	延迟愈合组 (n=42)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁)	40.73±6.08	46.23±5.07	-3.974	0.147
BMI (kg/m ²)	22.85±2.67	23.97±2.25	-2.272	0.079
性别				
男	42(53.8)	23(54.7)	0.083	0.394
女	36(33.3)	19(45.2)		
骨缺损原因				
创伤	48(61.5)	17(40.5)	6.12	0.057
感染	20(25.6)	15(35.7)		
肿瘤切除	10(12.8)	10(23.8)		
缺损部位			1.92	0.589
股骨	30(38.5)	14(33.3)		
肱骨	15(19.2)	10(23.8)		
胫/腓骨	25(32.1)	13(31.0)		
尺/桡骨	8(10.2)	5(11.9)		
骨缺损范围(cm)	3.5±0.8	4.3±0.9	-5.01	0.037
术后LEFS评分	82.6±6.9	71.5±8.3	4.98	0.016
术后VAS评分	2.3±0.6	3.7±1.1	5.34	0.029

2.4 观察组血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、VEGF水平与LEFS、VAS评分的相关性

观察组血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、VEGF水平与LEFS

评分呈正相关 ($P < 0.05$); 与VAS评分呈负相关 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 观察组血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、VEGF水平与LEFS、VAS评分的相关性

评分	指标	r值	P值
LEFS评分	TGF-β1	0.621	<0.001
	PDGF	0.387	<0.001
	IGF-1	0.325	0.001
VAS评分	VEGF	0.703	<0.001
	TGF-β1	-0.583	<0.001
	PDGF	-0.352	<0.001
	IGF-1	-0.298	0.002
	VEGF	-0.654	<0.001

2.5 多因素Logistic回归分析四肢骨缺损手术后愈合的影响因素

以四肢骨缺损手术后愈合评分(愈合良好=1,延迟愈合=0)为因变量,将、骨缺损范围以及血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、VEGF作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,骨缺损范围是四肢骨折手术后愈合状态的危险因素,而血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、VEGF是四肢骨折手术后愈合状态的独立保护因素 ($P < 0.05$)。见表5。

2.6 血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、及VEGF表达水平对四肢骨缺损手术后愈合的预测价值

ROC曲线分析结果显示:血清TGF-β1、PDGF、IGF-1、及VEGF四种联合预测(AUC = 0.921)显著高于任一单一指标 ($P < 0.05$)。见表6、图1。

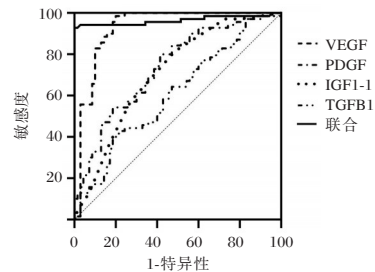


图1 ROC曲线图

表5 四肢骨缺损手术后愈合状态的影响因素

变量	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	-0.068	0.020	11.560	0.934(0.899~0.971)	<0.001
骨缺损范围	-0.385	0.110	12.250	0.681(0.549~0.844)	<0.001
TGF-β1	0.005	0.002	6.250	1.005(1.001~1.009)	0.012
PDGF	0.008	0.003	7.111	1.148(1.082~1.148)	0.008
IGF-1	0.115	0.043	7.151	1.122(1.031~1.221)	0.007
VEGF	0.013	0.004	10.562	1.013(1.005~1.021)	0.001

表6 血清TGF-β1、PDGF、IGF-1及VEGF对四肢骨缺损愈合的预测价值

预测指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
TGF-β1	17.85 ng/mL	0.571	0.738~0.887	78.2	76.2	0.544	<0.001
PDGF	405.50 U/L	0.829	0.646~0.822	71.8	69	0.408	<0.001
IGF-1	392.10 ng/mL	0.756	0.604~0.792	67.9	66.7	0.346	<0.001
VEGF	285.50 pg/mL	0.885	0.778~0.914	82.1	81	0.631	<0.001
联合预测模型		0.921	0.879~0.964	88.5	85.7	0.742	<0.001

3 讨论

四肢骨缺损是骨科领域面临的一大挑战,四肢骨缺损术后骨愈合状态对患者正常生活和工作非常重要,骨愈合延迟可能导致患者长期疼痛和功能障碍。资料显示,带血管自体骨移植方法治疗创伤骨缺损患者,术后平均愈合时间为3.9个月^[12]。周芸雯等的研究显示,对于骨肿瘤缺损的39例患者中,骨愈合的平均时间为2.8个月^[10],综合以上,本研究选取3个月为研究时间点,测量骨缺损患者术后血清生长因子的浓度。研究证实,TGF- β 1早期吸引间充质干细胞从周围组织和骨髓向损伤部位迁移,促进成骨细胞分化^[13]。VEGF作用于软骨下骨及软骨内,强力促进血管新生,加速骨愈合的过程^[14-15]。IGF-1促进软骨细胞和成骨细胞增值,促进软骨细胞发育和膜内成骨^[16]。以上研究结果提示血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF水平可能与四肢骨缺损愈合有关。本研究中观察组的血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF水平明显高于对照组,说明这些生长因子可能与骨愈合相关,进一步分析愈合良好组与延迟愈合组的血清样本,结果显示都具有显著差异,表明TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF可能参与骨愈合过程。进一步探究四肢骨缺损手术后愈合的影响因素,结果显示骨缺损范围是四肢骨折手术后愈合状态的危险因素,这与鲍恩虎等^[17]的研究类似。血清TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF的 β 值均为正数,且 P 值均小于0.05,表明在控制了骨缺损范围的影响后,它们仍然是愈合良好的独立保护因素,进一步分析表示,IGF-1水平每升高1 ng/mL,获得良好愈合的优势增加12.2%。VEGF水平每升高1 pg/mL,良好愈合优势增加1.3%。TGF- β 1($OR=1.005$)和VEGF($OR=1.013$)显示出微保护效应,微效应 OR 值虽小,但具有累积临床意义,尤其在高风险患者中,早期识别和干预具有重要价值,研究表明TGF- β 1和VEGF可能通过相互作用参与骨缺损疾病的发生和发展^[18]。VEGF的预测效能最高(AUC 0.885),其敏感度和特异度均优于80%。TGF- β 1次之(AUC=0.829),同样展现出良好的预测能力。PDGF与IGF-1的预测效能属中等水平。然而,TGF- β 1、PDGF、IGF-1及VEGF联合预测四肢骨缺损延迟愈合的价值均优于的单独检测。

综上所述,在血清学指标中,TGF- β 1、PDGF、IGF-1、VEGF水平是评估骨愈合生物学进程强而独立的预测因子,与骨愈合状态密切相关,监测这些指标对于评估四肢骨缺损患者预后和制定个性化治疗策略具有重要参考价值。

参考文献

[1] 张立智,李双,吴文美,等. 转化生长因子 β 信号与软骨的发生、发育和维持[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018,11(7):

556-560.

- [2] Xu J, Liu J, Gan Y, et al. High-Dose TGF- β 1 Impairs Mesenchymal Stem Cell-Mediated Bone Regeneration via Bmp2 Inhibition[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(1):167-180.
- [3] 李昌轩,朱梦成,何大伟,等. PDGF对骨代谢调节的研究进展[J]. 南通大学学报(医学版), 2025,45(2):175-179.
- [4] Alkindi M, Ramalingam S, Alghamdi O, et al. Guided bone regeneration with osteoconductive grafts and PDGF: A tissue engineering option for segmental bone defect reconstruction. J Appl Biomater Funct Mater, 2021, 19:228080002098740.
- [5] 邵婉珍,王森,郭雄. 胰岛素样生长因子结合蛋白-2在骨软骨疾病发生发展中的作用[J]. 国外医学(医学地理分册), 2017,38(3):302-304.
- [6] Wang J, Zhu Q, Cao D, et al. Bone marrow-derived IGF-1 orchestrates maintenance and regeneration of the adult skeleton [J]. 2023, 120(1):e2203779120.
- [7] 齐鹏鹏,于士洋,吴梓齐,等. 血管内皮生长因子的研究进展[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2016,26(6):381-384+368.
- [8] Mehta SP, Fulton A, Quach C, et al. Measurement Properties of the Lower Extremity Functional Scale: A Systematic Review[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2016, 46(3):200-16.
- [9] Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, et al. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review[J]. J Pain, 2019, 20(3):245-263.
- [10] 邹云雯,夏精武,乐兴祥,等. 四肢骨肿瘤切除后大块骨缺损的显微外科治疗[J]. 中华骨科杂志, 1994,(2):90-92.
- [11] 蒋协远,王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:129-130.
- [12] 高苗苗,李成科,王伟,等. 四肢骨干大段骨缺损重建的现状与研究进展[J]. 实用骨科杂志, 2025,31(1):51-55.
- [13] Wang K, Jian M, Chen Y, et al. Soy Peptide Ameliorate TGF- β 1-Mediated Osteoblast Differentiation through Smad and MAPK Signaling Pathways[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(42):23246-23257.
- [14] 李立,邓力,赵冲宇,等. 梓醇调节HIF-1 α /VEGF信号通路对股骨骨不连大鼠血管生成和骨愈合的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025,45(11):2756-2759.
- [15] Quynh TL,蔡永刚,任花梅,等. 基于血管再生机制探讨中西医结合治疗膝骨关节炎[J]. 河南中医, 2025,45(5):788-795.
- [16] 桂凯红,程中华,黄林,等. 骨质疏松性椎体压缩性骨折患者血清IGF-1、IGFBP-3水平与PVP术后再发骨折的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2025,22(2):193-197.
- [17] 鲍恩虎,吴勇,武建运. 老年股骨粗隆间骨折患者术后骨不愈合的影响因素及预测模型[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2025, 59(2):142-147.
- [18] 万伦,刘类高,朱定川,等. 骨搬运术联合对末端植骨内固定术治疗下肢大段骨缺损的效果及对血清bFGF、PDGF、VEGF、TGF- β 表达的影响[J]. 河北医科大学学报, 2020,41(11):1266-1270.

心率变异性联合血清 pro-BNP、CASP3 在心力衰竭患者预后评估中的临床价值

刘江涛^{1*} 霍旭辰¹ 朱建东¹ 王一工¹ 张菊花¹

[摘要] **目的** 探讨心率变异性(HRV)联合血清B型钠尿肽前体(pro-BNP)、半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(CASP3)在心力衰竭患者预后评估中的临床价值。**方法** 选取2023年1月至2024年3月驻马店市中心医院收治的104例心力衰竭患者作为研究对象,根据患者1年预后情况将其分为预后良好组与预后不良组。比较两组HRV参数[全部正常窦性心搏间期的标准差(SDNN)、全程记录中每5分钟节段平均正常R-R间期的标准差(SDANN)、相邻R-R间期差值大于50ms的个数占总窦性心搏个数的百分比(pNN50)]、pro-BNP及CASP3水平的差异,采用受试者工作特征曲线分析各指标及联合检测对心力衰竭患者不良预后的评估价值,采用多因素Logistic逐步回归分析探讨心力衰竭患者预后的影响因素。**结果** 预后不良组患者的SDNN、rMSSD及pNN50均低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组患者的血清pro-BNP、CASP3均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示,SDNN、rMSSD、pNN50、血清pro-BNP及CASP3评估心力衰竭患者预后的AUC(95%CI)分别为0.763(0.718~0.813)、0.707(0.662~0.752)、0.759(0.709~0.804)、0.802(0.752~0.847)、0.843(0.798~0.888),上述联合评估的AUC(95%CI)为0.912(0.862~0.957)。预后良好组患者的LVEF和NYHA心功能分级为Ⅱ级、射血分数保留的心力衰竭的人数占比均高于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:NYHA心功能分级($OR=2.073$)、SDNN($OR=0.449$)、rMSSD($OR=0.443$)、pNN50($OR=0.471$)、血清pro-BNP($OR=2.699$)、血清pro-BNP($OR=2.465$)是心力衰竭患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** HRV参数联合血清pro-BNP、CASP3检测可提高对心力衰竭患者预后评估的临床价值,对临床风险分层和个体化治疗具有重要指导意义。

[关键词] 心力衰竭;预后;心率变异性;B型钠尿肽前体;半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3

Clinical value of heart rate variability combined with serum pro-BNP and CASP3 in prognostic assessment of heart failure patients

LIU Jiangtao^{1*}, HOU Xuchen¹, ZHU Jiandong¹, WANG Yigong¹, ZHANG Juhua¹

(Department of Functional Examination, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of heart rate variability (HRV) combined with serum pro-BNP and caspase-3 (CASP3) in the prognostic evaluation of heart failure patients. **Methods** A total of 104 patients with heart failure admitted to Zhumadian Central Hospital from January 2023 to March 2024 were selected as the study subjects. They were divided into two groups based on their one-year prognosis: a favorable prognosis group and an unfavorable prognosis group. The differences in HRV parameters [standard deviation of all normal sinus intervals (SDNN), standard deviation of normal R-R intervals in 5-minute segments during continuous recording (SDANN), and the percentage of adjacent R-R intervals with differences exceeding 50ms relative to the total number of sinus beats (pNN50)], pro-BNP, and CASP3 levels were compared between the two groups. Receiver operating characteristic curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of individual and combined indicators for predicting poor prognosis in heart failure patients. Multivariate logistic stepwise regression analysis was employed to explore the influencing factors of prognosis in heart failure patients. **Results** Patients in the poor prognosis group exhibited significantly lower SDNN, rMSSD, and pNN50 values compared to those in the favorable prognosis group ($P<0.05$). Serum pro-BNP and CASP3 levels were significantly higher in the poor prognosis group than in the favorable prognosis group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC (95%CI) of SDNN, rMSSD, pNN50, serum pro-BNP and CASP3 for evaluating the

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190991)

作者简介:驻马店市中心医院功能检查科,河南,驻马店 463000

*通信作者:刘江涛, E-mail:jiangtao5658@163.com

prognosis of heart failure patients were 0.763 (0.718~0.813), 0.707 (0.662~0.752), 0.759 (0.709~0.804), 0.802 (0.752~0.847), and 0.843 (0.798~0.888), respectively. The AUC (95%CI) of the combined evaluation was 0.912 (0.862~0.957). Patients in the favorable prognosis group demonstrated significantly higher proportions of those with LVEF and NYHA functional class II, as well as heart failure with preserved ejection fraction, compared to the unfavorable prognosis group ($P<0.05$). NYHA functional class ($OR=2.073$), SDNN ($OR=0.449$), rMSSD ($OR=0.443$), pNN50 ($OR=0.471$, 95% CI: 0.311~0.716), serum pro-BNP ($OR=2.699$), and serum CASP3 ($OR=2.465$) were independent influencing factors for the prognosis of heart failure patients ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of HRV parameters, serum pro-BNP, and CASP3 can enhance the clinical value of prognostic evaluation in heart failure patients. This has significant implications for guiding clinical risk stratification and personalized treatment.

[KEY WORDS] Heart failure; Prognosis; Heart rate variability; Pro-B-type natriuretic peptide; Caspase-3

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,其核心特征为心脏结构与功能呈现不可逆性损害,导致泵血功能衰退,难以满足机体各组织的灌注需求^[1]。精准评估心力衰竭患者的预后,已成为优化治疗策略、提升患者生存质量与临床预后的关键环节。心率变异性(heart rate variability, HRV)作为一项非侵入性检测手段,能够定量评估心脏交感神经与迷走神经张力间的平衡状态,是预测心律失常风险的重要参考指标^[2]。B型钠尿肽前体(pro-b-type natriuretic peptide, pro-BNP)是诊断和监测心衰的金标准之一,其水平直接反映心室壁张力与心功能受损程度^[3]。近年研究发现^[4],心肌细胞凋亡是心衰进展的关键机制,半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteinyI aspartate specific proteinase-3, CASP3)是凋亡执行阶段的关键介质,其水平与心衰患者的心肌重构及心室功能恶化密切相关。本研究主要探讨HRV参数联合血清pro-BNP与CASP3在心力衰竭患者预后评估中的临床价值,以期对风险分层和临床决策提供新的思路与依据,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2024年3月驻马店市中心医院收治的104例心力衰竭患者,将1年随访期间因心力衰竭再次住院和发生心源性死亡的患者分入预后不良组,其余患者分入预后良好组。纳入标准:①符合心力衰竭的诊断标准^[5];②年龄>60岁;③临床资料完整。排除标准:①合并急性冠脉综合征、活动性感染、恶性肿瘤或自身免疫性疾病;②合并严重肝、肾功能不全;③心脏手术史;④伴有持续性心房颤动;⑤植入永久性心脏起搏器;⑥精神障碍。本研究已通过院医学伦理委员会审核批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有患者临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、合并基础疾病情况、美国纽约心脏病学会(new york heart association functional classification, NYHA)心功能分级、心力衰竭类型、药物治疗、吸烟史、饮酒史等。

1.2.2 HRV参数检测

所有患者入院后,采用24 h动态心电图记录仪(无锡市康健科仪有限公司, CB-2304-A型)监测。由专人规范佩戴设备,保证有效记录时长 ≥ 24 h。监测结束后,数据导入配套分析系统,自动剔除干扰波形,并计算输出以下时域参数:①全部正常窦性心搏间期的标准差(standard deviation of nn intervals, SDNN);②相邻正常R-R间期差值均方的平方根(root mean square of successive differences, rMSSD);③相邻R-R间期差值大于50ms的个数占总窦性心搏个数的百分比(percentage of nn intervals differing by more than 50 ms, pNN50)。

1.2.3 血清pro-BNP、CASP3检测

所有患者入院后,于次日清晨空腹状态下采集静脉血5 mL,以3 000 rpm离心15 min,分离上层血清,并于-80℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清pro-BNP、CASP3水平。试剂盒均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估各项参数、指标及联合对心力衰竭患者预后的判别效能,并以曲线下面积(AUC)量化其评估价值。采用多因素Logistic逐步回归分析筛选心力衰竭患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HRV参数比较

预后不良组SDNN、rMSSD及pNN50低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组HRV参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SDNN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)
预后良好组	76	74.83±6.73	16.97±2.54	9.14±1.37
预后不良组	28	66.45±5.99	11.02±1.68	6.98±1.05
<i>t</i> 值		5.794	11.486	7.556
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组血清pro-BNP、CASP3水平比较

预后不良组血清pro-BNP、CASP3均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清 pro-BNP、CASP3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 pro-BNP(pg/mL)	血清 CASP3(pg/mL)
预后良好组	76	191.27±22.92	30.68±2.76
预后不良组	28	258.43±28.42	37.95±3.03
t 值		12.402	11.604
P 值		<0.001	<0.001

2.3 HRV 参数及血清 pro-BNP、CASP3 对心力衰竭患者预后的评估价值

ROC 曲线显示, SDNN、rMSSD、pNN50、血清 pro-BNP 及 CASP3 评估心力衰竭患者预后的 AUC (95% CI) 分别为 0.763 (0.718~0.813)、0.707 (0.662~0.752)、0.759 (0.709~0.804)、0.802 (0.752~0.847)、0.843 (0.798~0.888), 上述联合评估的 AUC (95% CI) 为 0.912 (0.862~0.957)。见表 3、图 1。

表3 HRV 参数及血清 pro-BNP、CASP3 对心力衰竭患者预后的评估价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
SDNN	0.763	0.718~0.813	70.27ms	0.550	0.906
rMSSD	0.707	0.662~0.752	13.57ms	0.262	0.894
pNN50	0.759	0.709~0.804	7.90%	0.554	0.904
血清 pro-BNP	0.802	0.752~0.847	227.60 pg/mL	0.658	0.913
血清 CASP3	0.843	0.798~0.888	34.18 pg/mL	0.653	0.902
联合评估	0.912	0.862~0.957		0.851	0.868

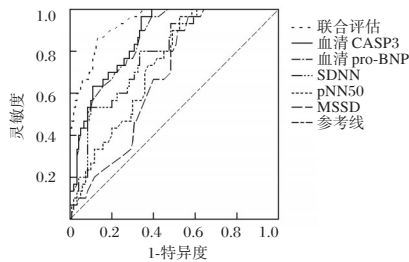


图1 ROC 曲线图

2.4 影响心力衰竭患者预后的单因素分析

预后良好组 LVEF 和 NYHA 心功能分级为 II 级、射血分数保留的心力衰竭的人数占比均高于预后不良组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 影响心力衰竭患者预后的多因素分析

以心力衰竭患者预后为因变量 (预后良好=0、预后不良=1), 将 LVEF (以原值赋入)、NYHA 心功能分级 (II 级=0, III 级~IV 级=1)、心力衰竭类型 (射血分数保留=0, 非射血分数保留=1)、SDNN (≥ 70.27 ms=0, < 70.27 ms=1)、rMSSD

表4 影响心力衰竭患者预后的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	预后良好组 (n=76)	预后不良组 (n=28)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	70.56±5.64	70.13±5.61	0.345	0.731
性别				
男	49(64.47)	17(60.71)	0.125	0.724
女	27(35.53)	11(39.29)		
BMI(kg/m ²)	23.15±2.73	23.46±2.69	0.516	0.607
LVEF(%)	53.38±4.80	49.63±4.46	3.600	<0.001
合并糖尿病				
是	14(18.42)	6(21.43)	0.119	0.730
否	62(81.58)	22(78.57)		
合并高血压				
是	39(51.32)	15(53.57)	0.042	0.838
否	37(48.68)	13(46.43)		
合并高血脂症				
是	34(44.74)	14(50.00)	0.228	0.633
否	42(55.26)	14(50.00)		
NYHA 心功能分级				
II 级	31(40.79)	4(14.29)		
III 级	29(38.16)	11(39.29)	9.003	0.011
IV 级	16(21.05)	13(46.42)		
心力衰竭类型 (射血分数保留)	55(72.37)	12(42.86)	7.775	0.005
非射血分数保留	21(27.63)	16(57.14)		
药物治疗 (ACEI/ARB)	59(77.63)	24(85.71)		
他汀类	53(69.74)	21(75.00)	0.153	0.985
β 受体阻滞剂	45(59.21)	18(64.29)		
ARNI	29(38.16)	10(35.71)		
吸烟史				
有	27(35.53)	11(39.29)	0.125	0.724
无	49(64.47)	17(60.71)		
饮酒史				
有	22(28.95)	8(28.57)	0.001	0.970
无	54(71.05)	20(71.43)		

(≥ 13.57 ms=0, < 13.57 ms=1)、pNN50 ($\geq 7.90\%$ =0, $< 7.90\%$ =1)、血清 pro-BNP (< 227.60 pg/mL=0, ≥ 227.60 pg/mL=1)、血清 CASP3 (< 34.18 pg/mL=0, ≥ 34.18 pg/mL=1) 作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析, 结果显示: NYHA 心功能分级 ($OR=2.073$)、SDNN ($OR=0.449$)、rMSSD ($OR=0.443$)、pNN50 ($OR=0.471$)、血清 pro-BNP ($OR=2.699$)、血清 pro-BNP ($OR=2.465$) 是心力衰竭患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

流行病学数据显示, 60 岁以上人群心衰患病率可达 10%, 且患者再住院率居高不下, 给医疗卫生系统造成沉重负担^[6-7]。目前, 临床预后评估主要依赖心功能分级和影像学检查等传统方法, 虽具有一定价值, 但易受主观因素影响, 且难以定量评估心肌重构、神经内分泌激活及细胞程序性死亡等关键病理机制的协同作用。

表5 影响心力衰竭患者预后的多因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
NYHA 心功能分级	0.729	0.313	5.425	2.073(1.122~3.829)	0.020
SDNN	-0.801	0.307	6.808	0.449(0.246~0.819)	0.009
rMSSD	-0.814	0.296	7.563	0.443(0.248~0.791)	0.006
pNN50	-0.752	0.213	12.465	0.471(0.311~0.716)	<0.001
血清 pro-BNP	0.993	0.231	18.479	2.699(1.716~4.245)	<0.001
血清 CASP3	0.902	0.206	19.172	2.465(1.646~3.690)	<0.001

HRV可反映窦性心律的周期性波动规律,是评估心脏自主神经功能的无创量化指标,能够反映交感与迷走神经的张力平衡^[8]。近年研究表明^[9],心电图HRV参数对急性心肌梗死患者的死亡风险具有较高预测能力。薛小琴等^[10]的研究也发现,HRV是老年稳定性冠心病患者5年内发生主要不良心血管事件的独立预测因子,提示其在长期预后评估中具有潜在价值。本研究与上述研究相似,结果显示预后不良组SDNN、rMSSD及pNN50均低于预后良好组。SDNN的下降反映了24小时整体心率波动范围的缩减,而rMSSD和pNN50的减少则直接反映了迷走神经张力减。结果提示心力衰竭预后不良患者存在更严重的自主神经功能紊乱,主要表现为交感神经过度激活与迷走神经活性减弱。这种失衡状态通过降低心室颤动阈值、促进心律失常发生等途径增加心血管事件风险,进而影响临床结局。既往研究也指出^[11],老年慢性心力衰竭患者的心功能损伤程度越重,SDNN降低越明显。因此,HRV参数可为评估心衰患者自主神经功能状态预后判断提供客观量化依据。

在心力衰竭的病理生理过程中,血清生物标志物检测为预后评估提供了重要依据。pro-BNP可反映心室壁张力及心功能损害程度,其水平升高提示预后不良^[12-13]。CASP3作为凋亡关键执行者,参与心肌重塑,动物研究中抑制其表达可改善心功能^[14]。本研究结果与上述研究相呼应,预后不良组血清pro-BNP与CASP3水平均高于预后良好组。从病理生理机制来看,pro-BNP的升高直接体现了患者入院时即已存在的心室壁张力增高和心肌牵拉状态。同时,CASP3水平的升高表明患者心肌细胞的凋亡进程已经处于高度活跃状态,这一过程与心肌组织的持续应激和损伤密切相关。两者同步升高,分别从血流动力学紊乱和心肌细胞丧失两个不同角度反映了心衰进展的核心机制,共同构成了影响患者临床转归的重要病理基础。

进一步ROC曲线分析显示,SDNN、rMSSD、pNN50、pro-BNP及CASP3均具有良好预测价值,其中CASP3的预测能力最为突出,pro-BNP次之。此外,上述指标联合评估时,AUC提升至0.912,优于任一单一指标,表明整合多机制参数可更全面、准确地评估心衰预后。多因素Logistic回归分析发现,NYHA心功能分级是心衰患者预后的独立预测因素,与刘莹莹等^[15]的研究结论一致,其研究同样指出NYHA III-IV级是老年患者发生主要不良心脏事件的危险因素。NYHA分级既反映心脏泵血功能,也涵盖患者症状与功能受限程度,兼具主观与客观评估信息。

综上所述,HRV参数联合血清pro-BNP、CASP3检测可提高对心力衰竭患者预后评估的临床价值,对临床风险分层和个体化治疗具有重要指导意义。

参考文献

- [1] Greene SJ, Bauersachs J, Brugts JJ, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(4):413-424.
- [2] Georgieva-Tsaneva G, Gospodinova E. Heart Rate Variability Analysis of Healthy Individuals and Patients with Ischemia and Arrhythmia [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(15):2549.
- [3] Singh G, Bamba H, Inban P, et al. The prognostic significance of pro-BNP and heart failure in acute pulmonary embolism: A systematic review [J]. *Dis Mon*, 2024, 70(10):101783.
- [4] 李福斌,李秀芳,王晓利.托伐普坦联合氟伐他汀对慢性心力衰竭患者血管内皮功能及血清Nexilin、CASP3水平的影响 [J]. *哈尔滨医药*, 2024, 44(6):15-17.
- [5] 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.
- [6] 田彩霞,杨惠,吴成玉,等.射血分数保留的心力衰竭患者PBMC中CHOP、GRP78、XBP1的表达及与心肌损伤及预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(5):799-802.
- [7] Qazi SU, Hamid A, Ansari HUH, et al. Trends in cancer and heart failure related mortality in adult US population: A CDC WONDER database analysis from 1999 to 2020 [J]. *Am Heart J*, 2024, 278:170-180.
- [8] 吴珊珊.利拉鲁肽联合依帕司他治疗2型糖尿病心脏自主神经病变的研究 [J]. *感染、炎症、修复*, 2022, 23(1):19-23.
- [9] 陈思维,谷建峰,罗勤,等.心电图心率变异性参数对急性心肌梗死患者预后的预测价值 [J]. *临床医药实践*, 2024, 33(4):267-270.
- [10] 薛小琴,陈文霞,兰措卓玛,等.心率变异性对稳定性冠心病患者远期预后的预测价值 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(6):614-618.
- [11] 张联标,刘美红,唐刚毅.外周血RDW、D-二聚体联合心率变异性对慢性心力衰竭患者心功能分析和预后的评估价值 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(15):2632-2634.
- [12] Singh G, Bamba H, Inban P, et al. The prognostic significance of pro-BNP and heart failure in acute pulmonary embolism: A systematic review [J]. *Dis Mon*, 2024, 70(10):101783.
- [13] 刘雪平,邓懋清,王文天,等.血清AST、pro-BNP对急性心肌梗死患者的预后预测价值 [J]. *心血管病防治知识*, 2024, 14(13):44-47.
- [14] 陈文鹏,卢健棋,庞延,等.强心汤对OMA1封闭心力衰竭大鼠心肌组织Caspase-3、Bax、Bcl-2表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(22):4101-4106.
- [15] 刘莹莹,沈鑫,吕娜,等.老年心力衰竭病人心率变异性参数变化及其对主要不良心脏事件的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(8):1210-1214.

G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 减少新生儿 G6PD 缺乏症漏诊率

林薇¹ 杨佳双^{2*}

[摘要] **目的** 探讨葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)/6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶(6PGD)比值联合红细胞平均血红蛋白(MCH)、红细胞平均体积(MCV)对减少新生儿 G6PD 缺乏症漏诊率的应用价值。**方法** 纳入 2023 年 1 月至 2025 年 6 月于汕头市遗传代谢性疾病筛查中心做新生儿 G6PD 缺乏症筛查并确诊的患儿 598 例作为 G6PD 缺乏组,无 G6PD 缺乏症的 598 名新生儿为非 G6PD 缺乏组。单、多因素分析 G6PD/6PGD 比值、MCH 及 MCV 与新生儿 G6PD 缺乏症的关系;以受试者工作特性曲线(ROC)分析 G6PD/6PGD 比值、MCH、MCV 对新生儿 G6PD 缺乏症的辅助诊断价值;以基因检测为金标准,根据 G6PD/6PGD 比值、MCH、MCV 最佳截断值评估三者联合检测对减少新生儿 G6PD 缺乏症漏诊率的应用价值。**结果** G6PD 缺乏组男性占比、有 G6PD 缺乏症家族史占比高于非 G6PD 缺乏组,G6PD/6PGD 比值、MCH、MCV 水平低于非 G6PD 缺乏组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析显示,男性是新生儿 G6PD 缺乏症的独立危险因素,G6PD/6PGD 比值、MCH 及 MCV 水平升高是新生儿 G6PD 缺乏症的独立保护因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,MCH 及 MCV 联合检测的曲线下面积为 0.960($P<0.05$),优于单一检测;G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 对新生儿 G6PD 缺乏症漏诊率低于单独 G6PD/6PGD 比值检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** G6PD/6PGD 比值、MCH 及 MCV 与新生儿 G6PD 缺乏症密切相关,三者联合检测可降低漏诊率。

[关键词] G6PD 缺乏症;新生儿;G6PD/6PGD 比值;红细胞平均血红蛋白;红细胞平均体积

The G6PD/6PGD ratio, combined with MCH and MCV, reduces the rate of missed diagnosis of neonatal G6PD deficiency

LIN Wei¹, YANG Jiashuang^{2*}

(1. Department of Pediatrics, 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shantou Maternal and Child Health Hospital, Shantou, Guangdong, China, 515041)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of the ratio of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) to 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) in conjunction with mean corpuscular hemoglobin (MCH) and mean corpuscular volume (MCV) for reducing the missed diagnosis rate of neonatal G6PD deficiency. **Methods** From January 2023 to June 2025, 598 children diagnosed with G6PD deficiency at the Newborn Screening Center for Genetic Metabolic Diseases in Shantou City were included in the G6PD deficiency group, while another 598 newborns without G6PD deficiency were included in the non-G6PD deficiency group. Uni- and multi-factor analysis was conducted to explore the relationship between the G6PD/6PGD ratio, MCH, and MCV with neonatal G6PD deficiency. The diagnostic value of the G6PD/6PGD ratio, MCH, and MCV in assisting the diagnosis of neonatal G6PD deficiency was analyzed using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Based on genetic testing as the gold standard, the application value of the combined detection of the G6PD/6PGD ratio, MCH, and MCV in reducing the missed diagnostic rate of neonatal G6PD deficiency was evaluated according to the optimal cutoff values. **Results** The proportion of males with G6PD deficiency is higher than that of the non-G6PD deficiency group, and the proportion of those with a family history of G6PD deficiency is also higher than that of the non-G6PD deficiency group. The G6PD/6PGD ratio, MCH, and MCV levels are lower than those of the non-G6PD deficiency group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis shows that being male is an independent risk factor for neonatal G6PD deficiency, while higher levels of the G6PD/6PGD ratio, MCH, and MCV are independent protective factors for

基金项目:汕头市第一批医疗卫生科技计划(自筹经费类)项目(210325096490229)

作者单位:1. 汕头市妇幼保健院儿科,广东,汕头 515041

2. 汕头市妇幼保健院妇产科,广东,汕头 515041

*通信作者:杨佳双, E-mail:lyanna66@163.com

neonatal G6PD deficiency ($P<0.05$). ROC curve analysis shows that the area under the curve for the combined detection of MCH and MCV is 0.960 ($P<0.05$), better than single tests. The combined detection of the G6PD/6PGD ratio with MCH and MCV has a lower misdiagnosis rate for neonatal G6PD deficiency compared to the G6PD/6PGD ratio alone, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The ratios of G6PD/6PGD, MCH, and MCV are closely related to neonatal G6PD deficiency. The combined detection of these three factors can reduce the rate of missed diagnoses.

[KEY WORDS] G6PD deficiency; Newborns; G6PD/6PGD ratio; Mean corpuscular hemoglobin; Mean corpuscular volume

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症属于一种临床多发的酶缺陷疾病, 该病由单基因突变引发, 其遗传方式为 X 连锁不完全显性遗传, 致病机制在于基因突变致使红细胞内的 G6PD 酶活性下降, 进而诱发急性溶血性贫血、高胆红素血症等一系列临床表现^[1-2]。对于新生儿而言, 若病情严重则可构成生命威胁, 故此疾病的早期筛查与干预至关重要^[3]。在国内的临床实践中, G6PD/6PGD 比值法是进行 G6PD 缺乏症大规模筛查的主要技术, 这主要归因于该方法兼具便捷、廉价和易于自动化操作的优点。但值得注意的是, 已有临床研究证实 G6PD/6PGD 比值法筛查策略对于女性杂合子个体的诊断效能不佳, 漏诊率较高, 原因在于遗传嵌合现象和急性溶血会显著干扰检测结果的准确性^[4]。如何减少 G6PD/6PGD 比值法对新生儿 G6PD 缺乏症的漏诊率亦是临床亟待解决的重点问题。研究表明, G6PD 缺乏症患儿在红细胞平均血红蛋白 (mean erythrocyte hemoglobin, MCH)、红细胞平均体积 (mean red blood cell volume, MCV) 水平上存在特异性表达, 与正常新生儿存在显著差异^[5]; 提示早期筛查 MCH、MCV 水平可能有助于辅助诊断新生儿 G6PD 缺乏症。本研究旨在探讨 G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 对减少新生儿 G6PD 缺乏症漏诊率的应用价值, 以期临床早期干预提供更可靠的决策支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2023 年 1 月至 2025 年 6 月于汕头市遗传代谢性疾病筛查中心做 G6PD 缺乏症筛查的 1225 名新生儿, 根据纳排标准剔除 29 名后, 将确诊的 598 例患儿设为 G6PD 缺乏组, 将 1:1 匹配同期检查疑似但最终诊断无 G6PD 缺乏症的 598 名新生儿设为非 G6PD 缺乏组。纳入标准: ①G6PD 酶活性初筛为阳性 (G6PD 酶活性荧光定量分析初筛值 $<2.6 \text{ U/gHb}$)^[6]; ②新生儿及产妇的临床完整; ③G6PD 缺乏症筛查在新生儿出生一周内完成。排除标准: ①有新生儿输血史或换血治疗史者; ②存在先天性地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症等, 会影响红细胞参数的造血系统疾病; ③伴有严重感染、窒息等重大围产期并发症, 可能导致红细胞破坏或异常变化者; ④先天性重要脏器功能不全, 预计生存期 $<7 \text{ d}$ 者; ⑤初筛阳性后, 不配合召回, 无法获取 G6PD/6PGD 比值或基因检测结果者。研究经伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集两组新生儿对应产妇: 妊高血压、妊娠糖尿病、孕期贫血、产次、产龄等资料; 新生儿: 性别、出生体质量、足月、分娩方式、G6PD 缺乏症家族史、民族等资料。

1.2.2 标本采集

所有样本均在新生儿娩出 72 小时后, 并完成不少于 8 次的足量喂养后采集。采血部位选择足跟内外侧缘, 借助专用采血滤纸, 使血滴自然渗透并完全浸润至滤纸背面, 确保每例新生儿成功采集合格血斑。采集后的血片需悬空平置, 于阴凉通风处自然阴干至呈现均匀深褐色, 全程避免日光及紫外线直射。干燥后的血斑样本置于 2~8℃ 冰箱内密封避光保存待查。

1.2.3 G6PD/6PGD 比值测定

使用广州科方生物技术股份有限公司的 G6PD 测定试剂盒, 定量测定 G6PD 与 6PGD 酶的活性数值, 并根据测定结果计算出 G6PD 与 6PGD 的活性比值。

1.2.4 基因检测

采用多色探针荧光 PCR 熔解曲线法对 G6PD 基因突变位点进行检测 (仪器: Lab-aid 824 全自动核酸提取仪; 厂商: 厦门致善生物科技股份有限公司), 具体步骤及结果判定依据 G6PD 基因突变检测试剂盒说明书执行。通过分析待测样本与野生型对照之间熔解温度的差异 (ΔT_m 值), 依据标准判读流程即可确定是否存在基因突变及具体突变类型。本研究以基因检测为金标准, 结果阳性则确诊为新生儿 G6PD 缺乏症。

1.2.5 MCH 及 MCV 水平检测

同步采集空腹外周静脉血 1.0 mL, 采用 XS 系列全自动血液分析仪 (型号 XS-1000, 希森美康医用电子有限公司) 检测 MCH 与 MCV 的数值。

1.3 统计学方法

SPSS 27.0 分析数据, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 单、多因素分析新生儿 G6PD 缺乏症的影响因素; ROC 曲线分析数据评定 G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 检测对新生儿 G6PD 缺乏症的预测价值; 漏诊率 = $(1 - \text{敏感度}) \times 100\%$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响新生儿 G6PD 缺乏症的单因素分析

G6PD 缺乏组男性占比、有 G6PD 缺乏症家族史占比高于非 G6PD 缺乏组, G6PD/6PGD 比值、MCH、MCV 水平低于非 G6PD 缺乏组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表1 影响新生儿G6PD缺乏症的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	n	G6PD 缺乏组 (n=598)	非 G6PD 缺乏组 (n=598)	χ^2/t 值	P值
产妇					
妊娠高血压				0.792	0.374
有	113	61(10.20)	52(8.70)		
无	1 083	537(89.80)	546(91.30)		
妊娠糖尿病				1.026	0.311
有	87	47(7.86)	38(6.69)		
无	1 109	551(91.14)	560(93.31)		
孕期贫血				0.876	0.349
有	101	55(9.20)	46(7.69)		
无	1 095	543(90.80)	552(92.31)		
产次				0.104	0.747
初产妇	335	170(28.43)	165(27.59)		
经产妇	861	428(71.57)	433(72.41)		
产龄				0.635	0.426
高龄	304	158(26.42)	146(24.41)		
非高龄	892	440(73.58)	452(75.59)		
新生儿					
性别				75.742	<0.001
男	796	469(78.43)	327(54.68)		
女	400	129(21.57)	271(45.32)		
出生体质量				2.067	0.356
<2.5 kg	63	35(5.85)	28(4.68)		
2.5~4 kg	1 038	521(87.12)	517(86.45)		
>4 kg	95	42(7.02)	53(8.86)		
足月				1.929	0.165
是	1 116	552(92.31)	564(94.31)		
否	80	46(7.69)	34(5.69)		
分娩方式				0.415	0.520
自然妊娠	1 014	503(84.11)	511(85.45)		
剖宫产或人助产	182	95(15.89)	87(14.55)		
G6PD缺乏症家族史				19.415	<0.001
有	59	46(7.69)	13(2.17)		
无	1 137	552(92.31)	585(97.83)		
民族				1.318	0.251
汉族	1 131	561(93.81)	570(95.32)		
其他	65	37(6.19)	28(4.68)		
G6PD/6PGD 比值		0.73±0.24	1.21±0.19	38.346	<0.001
MCH(pg)		30.14±7.08	35.92±7.46	13.743	<0.001
MCV(fl)		95.62±9.08	101.47±9.35	10.976	<0.001

2.2 影响新生儿G6PD缺乏症的多因素分析

以新生儿G6PD缺乏症发生情况为因变量(发生=1,未发生=0),性别、G6PD缺乏症家族史、G6PD/6PGD比值、MCH水平、MCV水平为自变量,行Logistic回归分析。结果显示,男性、有G6PD缺乏症家族史为新生儿G6PD缺乏症的独立危险因素,高G6PD/6PGD比值、高MCH水平、高MCV水平为独立保护因素(均P<0.05)。见表2。

2.3 G6PD/6PGD比值、MCH、MCV对新生儿G6PD缺乏症的预测价值

ROC曲线分析显示,G6PD/6PGD比值、MCH、MCV以及三者联合检测的AUC为0.947、0.775、0.799以及0.960(P<0.05);G6PD/6PGD比值单独检测的漏诊率为11.0%(66例/598例),与联合检测的6.9%(41例/598例)比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.415, P=0.011$)。见表3、图1。

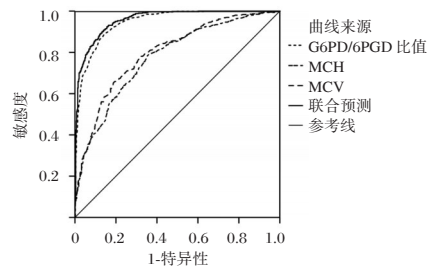


图1 ROC曲线图

3 讨论

G6PD缺乏症是指因G6PD基因碱基发生突变而引起酶活性降低或丧失,在我国南方新生儿的发病率高于北方,患儿多数呈无症状表现,然而在接触氧化性物质(如特定药物、蚕豆等)或发生感染的情况下,可引发急性溶血反应,严重时威胁生命^[7-8]。对于G6PD缺乏症,G6PD/6PGD比值法作为一类经典的生化筛查策略,尽管在成本控制和操作便捷性方面具备明显优势,但由于该方法易受溶血、输血及试剂稳定性等多种因素干扰,其在应用中存在假阴性率偏高的局限性^[9]。因此,改进G6PD/6PGD比值法的诊断性能,或寻找有效的补充或优化方案,对于提升新生儿G6PD缺乏症的整体筛查效率极为重要。

表2 影响新生儿G6PD缺乏症的多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
性别	男性=1,女性=0	1.728	0.429	16.225	5.629	2.428~13.051	<0.001
G6PD缺乏症家族史	有=1,无=0	1.257	0.341	13.588	3.515	1.802~6.858	<0.001
G6PD/6PGD 比值	连续变量	-0.915	0.272	11.316	0.401	0.235~0.683	<0.001
MCH	连续变量	-0.703	0.248	8.035	0.495	0.305~0.805	0.005
MCV	连续变量	-0.634	0.205	9.565	0.530	0.355~0.793	0.002

表3 G6PD/6PGD比值、MCH、MCV对新生儿G6PD缺乏症的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	约登指数	95% CI	敏感度	特异性	漏诊率(%)	P值
G6PD/6PGD 比值	0.995	0.947	0.746	0.935~0.958	0.890	0.856	11.00	<0.001
MCH	30.450 pg	0.775	0.430	0.749~0.801	0.781	0.649	21.90	<0.001
MCV	94.050 fl	0.799	0.450	0.774~0.824	0.786	0.664	21.40	<0.001
联合检测	0.379	0.960	0.767	0.949~0.969	0.931	0.836	6.90	<0.001

本研究结果显示,男性、有 G6PD 缺乏症家族史为新生儿 G6PD 缺乏症的独立危险因素,高 G6PD/6PGD 比值、高 MCH 水平、高 MCV 水平为独立保护因素。分析原因为, G6PD 缺乏症属于 X 连锁隐性遗传病,男性仅有一条 X 染色体,若该染色体携带致病基因则无法被正常基因补偿而必然发病;而女性有两条 X 染色体,一条异常时另一条正常基因可提供部分保护,因此绝大多数仅为无症状携带者,这使得男性患病的遗传风险和实际发病率远高于女性^[10]。G6PD 缺乏症是一种遗传性疾病,家族史阳性明确揭示了致病基因在血缘亲属中的存在与传递,直接提高了新生儿通过遗传获得该致病基因并发病的概率,这种由遗传机制决定的风险独立于其他环境或偶然因素,也可增加新生儿 G6PD 缺乏症的患病风险^[11]。而 G6PD/6PGD 比值直接反映了 G6PD 酶的正常生理活性^[12];一个较高的比值证明了红细胞具备强大的抗氧化损伤能力,从根本上降低了 G6PD 缺乏发生的风险,并且这一保护作用不依赖于性别、家族史等其他因素而独立存在。而 MCH 与 MCV 是临床评估贫血的重要参数,其在正常生理状态下形态学特征相对稳定,当造血功能发生病理改变时,往往可引起这些细胞形态与结构的异常变化^[13]。其中, MCH 直接衡量每个红细胞内血红蛋白的平均含量,一个较高的 MCH 值表明红细胞的血红蛋白合成没有受损,细胞携氧能力充足^[14]; MCV 水平升高则标志着网织红细胞生成增多,表明机体能更好地维持红细胞数量平衡^[15];同时,二者也可作为有效的排除指标,表明患儿不存在缺铁性贫血等会协同加重病情的合并症。滕元姬等^[16]的研究结果表明,在不同基因分型的 G6PD 缺乏症中, MCH 和 MCV 水平存在显著差异。本研究行 ROC 分析显示, G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 检测的 AUC 为 0.960, 优于单项指标,提示联合检测可提升预测效能。进一步比较 G6PD/6PGD 比值单独检测和 G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 检测对 598 例新生儿 G6PD 缺乏症的诊断效能发现: G6PD/6PGD 比值单独检测的漏诊率较高,而 G6PD/6PGD 比值联合 MCH、MCV 检测的漏诊率明显低于 G6PD/6PGD 比值单独检测。提示联合检测可有效弥补单一酶活性比值法在鉴别新生儿 G6PD 缺乏症样本中的不足。

综上所述, G6PD/6PGD 比值、 MCH 及 MCV 与新生儿 G6PD 缺乏症密切相关,三者联合检测可降低漏诊率。

参考文献

- [1] Nannelli C, Bosman A, Cunningham J, et al. Genetic variants causing G6PD deficiency: Clinical and biochemical data support new WHO classification [J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(5):1024-1032.
- [2] 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.
- [3] 郭静,田国力,朱之星,等. 不同出生季节对上海市新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查临界值的影响及其分布特征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2025,40(1):39-43.
- [4] 张潇分,田国力,纪伟,等. 荧光定量法与 G6PD/6PGD 比值法在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症诊断中的临床价值及基因突变分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2022,45(5):522-527.
- [5] Rao M, Luo W, Wu B. The medium-fluorescence reticulocyte ratio is an independent predictor of G6PD deficiency neonates [J]. *Int J Hematol*, 2025,121(4):526-532.
- [6] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质评专家委员会. 新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2019,42(3):181-185.
- [7] Zhang Z, Wang X, Jiang J. Screening results and mutation frequency analysis of G6PD deficiency in 1,291,274 newborns in Huizhou, China: a twenty-year experience [J]. *Ann Hematol*, 2024,103(1):29-36.
- [8] Shen G, Li W, Zhang Y, et al. Next-generation sequencing based newborn screening and comparative analysis with MS/MS [J]. *BMC Pediatr*, 2024,24(1):230.
- [9] 谭敏沂,唐诚芳,谢婷,等. 广州 5 670 例新生儿基因与传统生化联合筛查结果及 3 年随访[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2025,40(8):465-471.
- [10] Huang Z, Li Z, Li Y, et al. Exploring Appropriate Reference Intervals and Clinical Decision Limits for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity in Individuals From Guangzhou, China [J]. *Ann Lab Med*, 2024,44(6):487-496.
- [11] 牡丹红,蔡炜,赵丽. 无锡地区新生儿 G6PD 缺乏症筛查结果分析[J]. *华南预防医学*, 2021,47(11):1464-1466.
- [12] Chen S, Gao J, Wu Q, et al. Reduction of Missed Diagnosis of G6PD Deficiency in Heterozygous Females by G6PD/6PGD Ratio Assay Combined with Amplification Refractory Mutation System PCR [J]. *Hum Hered*, 2023,88(1):1-7.
- [13] 李轶勋,郭翀,潘玉卿,等. Logistic 回归模型鉴别缺铁性贫血和地中海贫血的研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2023,43(12):111-118.
- [14] Cevlik T, Turkal R, Sirikci O. Determination of Complete Blood Count Reference Intervals by an Indirect Method for Newborns, Adults, and Geriatric Ages [J]. *Clin Lab*, 2023,69(6).
- [15] Lin H, Luo P, Liu C, et al. The application value of mean red blood cell volume and red blood cell volume distribution width combined with total serum bilirubin in the early screening of neonatal hemolytic disease [J]. *BMC Pediatr*, 2023,23(1):19.
- [16] 滕元姬,石凤,凌永嫦,等. c.1365-13T>C 和 c.406C>T 基因多态性与 G6PD 缺乏症发病风险的相关性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023,31(5):1455-1461.

老年原发性肝癌患者血清载脂蛋白 A1、高尔基体蛋白 73 表达与其临床分期及预后的关系

邱跃珏* 陈小童 陈秋丹 孙楠

【摘要】目的 探究老年原发性肝癌(PLC)患者血清载脂蛋白(Apo)A1、高尔基体糖蛋白(GP)-73 表达与其临床分期及预后的关系。方法 回顾性分析 2022 年 6 月至 2024 年 6 月复旦大学附属华山医院静安分院 112 例老年 PLC 患者临床资料,比较不同 TNM 分期(I 期 21 例,II 期 32 例,III 期 37 例,IV 期 22 例)及 1 年随访后预后良好(无进展 59 例)与不良(复发/死亡 53 例)组的血清 ApoA1、GP73 水平,采用 Kaplan-Meier 曲线分析生存差异,Logistic 回归分析筛选与预后相关的多危险因素。结果 不同 TNM 分期患者血清 ApoA1(I 期>II 期>III 期>IV 期)、GP73(I 期<II 期<III 期<IV 期)水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良组 ApoA1 水平更低、GP73 水平更高,总生存期(OS)及疾病进展时间(PFS)显著缩短(Log-rank $\chi^2=31.552, 36.428, P$ 均 <0.001)。多因素分析显示,中高分化程度、低 ApoA1、高 GP73 是预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 血清 ApoA1、GP73 水平与老年 PLC 患者临床分期及预后密切相关,可为临床评估提供参考。

【关键词】 原发性肝癌;载脂蛋白 A1;高尔基体蛋白 73;临床分期;预后;老年

Relationship between serum apolipoprotein A1, Golgi protein73 expression and clinical stage and prognosis of elderly patients with primary liver cancer

QIU Yuejue*, CHEN Xiaotong, CHEN Qiudan, SUN Nan

(Clinical Laboratory, Jing'an Branch of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University / Shanghai Jing'an District Central Hospital, Shanghai, China, 200040)

【ABSTRACT】 Objective To explore the relationship between serum apolipoprotein (Apo) A1, Golgi protein (GP)-73 and clinical stage, prognosis of elderly patients with primary liver cancer (PLC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 112 elderly patients with PLC at Jing'an Branch of Huashan Hospital, Fudan University, from June 2022 to June 2024. The levels of serum ApoA1 and GP73 were compared among patients with different TNM staging (21 cases in stage I, 32 cases in stage II, 37 cases in stage III, 22 cases in stage IV), as well as between the good prognosis group (59 cases without progression) and the poor prognosis group (53 cases with recurrence/death) after 1 year of follow-up. Survival differences were analyzed using Kaplan-Meier curves, multiple risk factors of prognosis were screened by Logistic regression analysis. **Results** There were significant differences in levels of serum ApoA1 (stage I >stage II >stage III >stage IV) and GP73 (stage I <stage II <stage III <stage IV) among patients with different TNM staging ($P<0.05$). In the poor prognosis group, ApoA1 levels were lower, GP73 levels were higher, and overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were significantly shortened (Log-rank $\chi^2=31.552, 36.428$; both $P<0.001$). Multivariate analysis showed that moderate to high differentiation, low ApoA1 and high GP73 were independent risk factors for poor prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum ApoA1 and GP73 are closely related to the clinical stage and prognosis of elderly patients with PLC. This information can provide a reference for clinical evaluation.

【KEY WORDS】 Primary liver cancer; Apolipoprotein A1; Golgi protein 73; Clinical stage; Prognosis; Elderly

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)由肝细胞癌和胆管细胞癌或混合癌组成,发病率在恶性肿瘤中位居第五位,我国年均发病率占全球发病率的 40% 左右,死亡率高^[1]。老

年人因年龄较高,且常伴随慢性疾病,PLC 的发病风险更高^[2]。临床实践中,准确的 TNM 分期是制定个体化治疗方案的前提,而预后评估则是实现风险分层管理、改善生存结

基金项目:上海市静安区卫生科研课题项目(2024QN01)

作者单位:复旦大学附属华山医院静安分院/上海市静安区中心医院检验科,上海 200040

*通信作者:邱跃珏, E-mail: qiyuj0906@163.com

局的关键。但现有评估体系,如影像学检查,虽为分期金标准,却难以动态反映肿瘤负荷;而传统肿瘤标志物甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)在诊断PLC时敏感性较低,难以准确预测复发风险^[3]。因此,探索便捷、微创、高特异性的血清学指标,用于老年PLC患者的临床分期辅助判断及预后预测,已成为改善该群体诊疗效果的迫切需求。载脂蛋白(Apolipoprotein, Apo)A1是高密度脂蛋白的主要结构蛋白,其是预测心血管疾病的重要生物标志物之一,但近年来有研究指出,其在肝癌^[4]、膀胱癌^[5]等恶性肿瘤中同样存在差异性表达。高尔基体蛋白(Golgi protein, GP)73是定位于高尔基体的跨膜糖蛋白,主要在肝脏中表达,已有研究证实^[6],当肝细胞发生恶性转移或损伤时,其表达水平上调。本研究通过回顾性分析老年PLC患者的临床资料,探究血清ApoA1、GP73表达与TNM分期的关联性以及对预后的预测价值,旨在为老年PLC患者的临床管理提供更高效率的血清学评估工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以112例复旦大学附属华山医院静安分院的老年PLC患者为研究对象,入院时间为2022年6月至2024年6月,患者年龄平均(75.58±4.02)岁。TNM分期I期21例,II期32例,III期37例,IV期22例。纳入标准:①经检查确诊,符合PLC临床诊断标准^[7];②年龄≥65岁;③临床资料齐全;④入组时尚未开展肿瘤相关治疗。排除标准:①存在免疫系统或内分泌系统等合并症;②合并呼吸衰竭等危重症疾病;③合并其他肿瘤;④合并语言、意识以及情感障碍。本研究已经所有患者知情同意,且已经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

根据医院病历系统收集患者基本资料,包括年龄、性别以及TNM分期等。其中TNM分期按照诊疗指南^[8]进行诊断。

1.2.2 血清ApoA1、GP73检测

所有患者在入院当日,抽取静脉血5 mL,放置抗凝管内,离心(3 000 r/min、15 min、离心半径10 cm),采用免疫透

射比浊法检测血清ApoA1水平,采用磁微粒化学发光免疫分析法检测血清GP73水平。

1.2.3 随访

以老年PLC患者出院当日为随访起点,进行1年随访。了解患者预后情况,将发生肿瘤复发或死亡的患者纳入预后不良组,其余患者纳入预后良好组。记录两组总生存时间(OS)与疾病进展时间(PFS)。

1.3 统计学方法

数据分析使用SPSS 28.0, Shapiro-Wilk检验计量数据正态性,符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示,比较时行*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两间比较采用LSD-*t*检验。计数资料以*n*(%)表示,比较时行 χ^2 检验。不同预后患者OS与PFS差异分析采用Kaplan-Meier生存曲线,差异性检验采用Log-rank。影响老年PLC患者预后的因素采用多因素Logistic回归分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分期患者临床基本资料以及血清ApoA1、GP73水平比较

ApoA1表现为I期>II期>III期>IV期,GP73表现为I期<II期<III期<IV期,比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

2.2 不同预后患者的临床基本资料以及血清ApoA1、GP73水平比较

随访1年,发现预后不良53例(复发22例,死亡31例),预后良好59例。预后不良组中高度分化程度占比、GP73水平高于预后良好组,ApoA1水平低于预后良好组,比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

2.3 生存分析

预后不良组与预后良好组的OS与PFS差异有统计学意义(*P*<0.001)。见表3。

2.4 影响老年PLC患者预后的因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,中高分化程度、低水平ApoA1、高水平GP73为老年PLC患者预后不良的危险因素(*P*<0.05)。见表4。

表1 不同临床分期患者临床基本资料以及血清ApoA1、GP73水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

项目	I期(<i>n</i> =21)	II期(<i>n</i> =32)	III期(<i>n</i> =37)	IV期(<i>n</i> =22)	<i>F</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	76.44±4.59	75.61±3.87	75.13±4.03	75.49±4.35	0.515	0.673
性别(男/女)	13/8	16/16	16/21	10/12	2.013	0.570
BMI(kg/m ²)	23.56±2.31	23.43±2.03	24.11±2.35	23.85±1.23	0.771	0.513
分化程度						
低	9(42.86)	18(56.25)	11(29.73)	6(27.27)	6.721	0.081
中高	12(57.14)	14(43.75)	26(70.27)	16(72.73)		
肿瘤最大径(cm)						
≥3	10(47.62)	19(59.38)	21(56.76)	9(40.91)	2.261	0.520
<3	11(52.38)	13(40.62)	16(43.24)	13(59.09)		
淋巴结转移						
是	5(23.81)	13(40.62)	15(40.54)	8(36.36)	1.952	0.582
否	16(76.19)	19(59.38)	22(59.46)	14(63.64)		
ApoA1(g/L)	0.96±0.15	0.81±0.12 ^a	0.68±0.11 ^{ab}	0.55±0.09 ^{abc}	55.422	<0.001
GP73(ng/mL)	138.65±18.67	156.89±21.58 ^a	189.67±20.85 ^{ab}	214.55±22.15 ^{abc}	67.484	<0.001

注:与I期比较,^a*P*<0.05;与II期比较,^b*P*<0.05;与III期比较,^c*P*<0.05。

表2 不同预后患者的临床基本资料以及血清 ApoA1、GP73 水平比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	预后不良(n=53)	预后良好(n=59)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	75.68±4.31	75.44±4.26	0.296	0.768
性别(男/女)	30/26	25/31	0.893	0.345
BMI(kg/m ²)	23.46±2.15	23.57±2.07	0.276	0.783
分化程度			5.089	0.024
低	15(28.30)	29(49.15)		
中高	38(71.70)	30(50.85)		
肿瘤最大径(cm)			1.151	0.283
≥3	26(49.06)	23(38.98)		
<3	27(50.94)	36(61.02)		
淋巴结转移			3.263	0.071
是	24(45.28)	17(28.81)		
否	29(54.72)	42(71.19)		
ApoA1(g/L)	0.66±0.15	0.83±0.13	6.425	<0.001
GP73(ng/mL)	203.15±18.67	166.58±19.83	10.017	<0.001

表3 不同预后患者 OS 与 PFS 比较 $(\bar{x} \pm s)$

	n	OS(月)	PFS(月)
预后不良	53	9.68±0.44	8.26±0.47
预后良好	59	11.70±0.13	11.69±0.13
χ^2 值		31.552	36.428
P值		<0.001	<0.001

表4 影响老年 PLC 患者预后生存的 Cox 回归分析

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
中高分化程度	0.635	0.312	4.142	1.887	1.024~3.478	0.042
低水平 ApoA1	0.835	0.337	6.139	2.305	1.191~4.462	0.014
高水平 GP73	0.865	0.414	4.365	2.375	1.055~5.346	0.037

3 讨论

ApoA1 作为高密度脂蛋白的核心组成部分,主要由肝脏合成,不仅参与脂质代谢调控,还具有抗炎、抗氧化、抑制血管内皮损伤及肿瘤细胞增殖的生物学功能^[9]。本研究结果提示 ApoA1 水平与老年 PLC 患者肿瘤进展程度密切相关。这一结果与余江涛等^[10]探究血清 ApoA1 在分化型甲状腺癌患者中的结果一致。分析其原因,是肝组织本身因基础疾病所遭受的不同程度损伤;二是肿瘤细胞特有的脂质代谢重编程。具体而言,肿瘤细胞为满足自身快速增殖的能量与物质需求,会启动代谢重编程,重新调配体内的能量与营养物质^[11]。这种代谢环境的紊乱,直接干扰了肝脏正常合成 ApoA1 的功能,导致其产量下降。并且,随着疾病进展至更晚的分期,肝组织损伤加剧与肿瘤代谢活动更为活跃, ApoA1 的合成受损也愈加严重,表现为其血清水平呈现进行性下降的趋势。对于老年患者而言,其本身肝脏生理功能已出现退行性减退,加之肿瘤侵袭的影响, ApoA1 合成能力进一步下降,因此其水平变化更能反映病情的严重程度。同时,本研究结果进一步揭示了 ApoA1 在老年 PLC 患者预后评估中的重要价值。分析其原因, ApoA1 的抗炎、抗氧化作用可抑制肿瘤微环境中的炎症反应,减少活性氧对细胞的损伤,从而抑制肿瘤增殖与转移^[12];而 ApoA1 水平降低时,其

抗肿瘤保护作用减弱,肿瘤细胞更易发生侵袭、复发,最终导致患者生存时间缩短。由此可见, ApoA1 可作为判断老年患者病情进展及预后的有效指标。

GP73 是一种定位于高尔基体的跨膜糖蛋白,正常生理状态下在肝组织中低表达,而当肝细胞发生恶性转化或受到损伤时,其表达会显著上调并释放入血,成为肝癌相关的重要血清学标志物^[13]。本研究结果提示 GP73 水平与肿瘤进展程度密切相关。何平等^[14]探索不同分期 PLC 患者的 GP73 水平也得出类似结果。分析其具体机制,肿瘤细胞的恶性增殖会导致高尔基体结构与功能异常,刺激 GP73 的合成与分泌增加;同时,肿瘤分期越晚,肿瘤负荷越大,肝细胞损伤范围越广, GP73 释放到血液中的量也越多。而本研究结果也进一步证实了 GP73 在患者预后的评估价值。这与既往研究认为 GP73 水平与老年 PLC 预后相关^[15]的结论一致。分析原因, GP73 可能通过调节细胞信号通路促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡,或通过促进血管生成为肿瘤进展提供营养支持,从而加速疾病进展。对于老年患者而言,其免疫功能相对低下,肿瘤细胞的侵袭性更强, GP73 作为反映肿瘤活性的重要指标,其高水平表达意味着肿瘤恶性程度更高,患者复发与死亡风险增加,最终导致 OS 与 PFS 的缩短。

综上所述,老年 PLC 患者血清 ApoA1、GP73 水平与患者预后密切相关。临床可通过检测血清 ApoA1、GP73 水平,结合病理分化程度,辅助老年 PLC 患者的临床分期评估与预后风险分层,为个体化治疗方案的制定提供参考,最终改善患者的生存结局。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 倪同辉,叶容珍,郑小凤,等.经导管动脉化疗栓塞术联合免疫治疗原发性肝癌的效果及预后影响因素分析[J].转化医学杂志, 2025, 14(9):162-167.
- [3] 黄颖,黄楠,宋菊,等.长链非编码 RNA SOX9-AS1 在原发性肝癌中的诊断价值[J].中南医学科学杂志, 2023, 51(6):916-919.
- [4] 李晓蕾,张连涛,梁贤栋.血清 PIVKA-II、ApoA1、ApoB 在乙肝相关性肝癌组织中的表达及其临床意义[J].实用癌症杂志, 2025, 40(9):1417-1421+1434.
- [5] 王建雄,戚若晨,祁正祥.血清载脂蛋白 A1、异常糖链糖蛋白与膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的相关性[J].中国医师进修杂志, 2025, 48(5):385-392.
- [6] 刘焱伟,高楠,黄蕾,等. LncRNA-HEIH、GP73、AFP 在原发性肝癌中的表达及与临床病理特征的关系[J].检验医学与临床, 2022, 19(11):1510-1513.
- [7] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志, 2022, 38(2):288-303.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].肿瘤防治研究, 2022, 49(3):251-276.

宫颈癌组织中 XRCC2、RAD51 表达水平与患者病理特征、预后的关系

葛银* 陈继维 王菲 蒋学玲 李瑞萍

[摘要] **目的** 探讨宫颈癌组织中 X 线修复交叉互补基因 2(XRCC2)、RAD51 同源物(RAD51)表达水平与患者病理特征、预后的关系。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2022 年 3 月郑州大学第一附属医院收治的 148 例宫颈癌患者的癌组织石蜡标本及完整临床病理资料。比较癌旁组与宫颈癌组的 XRCC2、RAD51 表达水平。比较不同临床病理特征宫颈癌患者 XRCC2 与 RAD51 蛋白水平。记录宫颈癌患者的预后生存情况,并采用单因素及多因素 Cox 回归分析探讨影响预后的独立因素。**结果** 宫颈癌组中 XRCC2 与 RAD51 阳性率均高于癌旁组,差异有统计学意义($P<0.05$)。FIGO 分期为 III~IV 期、宫颈浸润深度 $\geq 1/2$ 、存在淋巴结转移及组织学低分化的宫颈癌患者 XRCC2 与 RAD51 阳性表达率高于 FIGO 分期为 I~II 期、宫颈浸润深度 $<1/2$ 、无淋巴结转移及组织学中高分化的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。经术后 3 年随访,148 例患者共记录 46 例死亡,3 年总生存率为 68.92% (102/148)。单因素分析显示,FIGO 分期为 III~IV 期、宫颈浸润深度 $\geq 1/2$ 、存在淋巴结转移、组织学低分化、XRCC2 及 RAD51 蛋白阳性表达的宫颈癌患者总生存率低于 FIGO 分期为 I~II 期、宫颈浸润深度 $<1/2$ 、无淋巴结转移、组织学中高分化、XRCC2 及 RAD51 蛋白阴性表达的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:淋巴结转移($HR=2.158, 95\%CI: 1.232\sim 3.779$)、FIGO 分期 III~IV 期($HR=2.024, 95\%CI: 1.174\sim 3.490$)、XRCC2 阳性($HR=2.540, 95\%CI: 1.653\sim 3.901$)、RAD51 阳性($HR=2.965, 95\%CI: 1.880\sim 4.668$)是影响宫颈癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论** XRCC2 与 RAD51 在宫颈癌组织中呈现高表达,且二者表达水平与患者的关键病理特征存在一定联系,有望成为评估宫颈癌预后的生物标志物。

[关键词] 宫颈癌;X 线修复交叉互补基因 2;RAD51 同源物;病理特征;肿瘤预后

Relationship between XRCC2 and RAD51 expression levels in cervical cancer tissues and patient pathological characteristics and prognosis

GE Yin*, CHEN Jiwei, WANG Fei, JIANG Xuelling, LI Ruiping

(Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the expression levels of X-ray repair cross complement 2 (XRCC2) and RAD51 homolog (RAD51) in cervical cancer tissues and the pathological characteristics and prognosis of patients. **Methods** Paraffin-embedded tissue specimens and complete clinical and pathological data of 148 cervical cancer patients admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to March 2022 were collected. The expression levels of XRCC2 and RAD51 were compared between the adjacent normal tissue group and the cervical cancer group. The protein levels of XRCC2 and RAD51 in cervical cancer patients with different clinicopathological features were compared. The prognostic survival of cervical cancer patients was recorded, and univariate and multivariate Cox regression analyses were used to explore independent prognostic factors. **Results** The positive rates of XRCC2 and RAD51 in the cervical cancer group were higher than those in the adjacent cancer group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rates of XRCC2 and RAD51 in cervical cancer patients with FIGO staging of stage III~IV, cervical infiltration depth $\geq 1/2$, lymph node metastasis, and low histological differentiation were higher than those in patients with FIGO staging of stage I~II, cervical infiltration depth $<1/2$, no lymph node metastasis, and high histological differentiation ($P<0.05$). After a 3-year follow-up, a total of 46 deaths

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210318)

作者单位:郑州大学第一附属医院妇科,河南,郑州 450000

*通信作者:葛银, E-mail:geyin7956@126.com

were recorded among 148 patients, with a 3-year overall survival rate of 68.92% (102/148). Univariate analysis showed that the overall survival rate of cervical cancer patients with FIGO stage III~IV, cervical infiltration depth $\geq 1/2$, lymph node metastasis, histological low differentiation, and positive expression of XRCC2 and RAD51 proteins was lower than that of patients with FIGO stage I~II, cervical infiltration depth $< 1/2$, no lymph node metastasis, histological medium high differentiation, and negative expression of XRCC2 and RAD51 proteins ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that lymph node metastasis ($HR=2.158$, 95% CI : 1.232-3.779), FIGO stage III~IV ($HR=2.024$, 95% CI : 1.174-3.490), positive XRCC2 ($HR=2.540$, 95% CI : 1.653-3.901), and positive RAD51 ($HR=2.965$, 95% CI : 1.880-4.668) were risk factors for the prognosis of cervical cancer cases ($P < 0.05$). **Conclusion** XRCC2 and RAD51 are highly expressed in cervical cancer tissues. Their levels are related to the key pathological characteristics of patients, making them potential biomarkers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

[KEY WORDS] Cervical cancer; X-ray repair cross-complementing gene 2; RAD51 homolog; Pathological characteristics; Tumor prognosis

宫颈癌是发生在子宫颈部位的常见恶性肿瘤,对女性生命健康构成严重威胁^[1]。尽管筛查与HPV疫苗接种已显著提升其防控水平,但部分患者仍面临复发转移及不良预后的挑战。目前,临床预后评估主要依赖肿瘤分期等传统指标,在预测个体化转归方面存在局限,因此探索新型分子标志物对改善患者治疗结局具有关键价值。DNA损伤修复异常与肿瘤发生发展及治疗抵抗密切相关^[2]。同源重组修复是修复DNA双链断裂的关键途径,其中X线修复交叉互补基因2(X-ray repair cross-complementing protein 2, XRCC2)是该通路的关键蛋白,其异常与多种肿瘤的遗传易感和化疗敏感性相关^[3]。RAD51同源物(rad51 recombinase, RAD51)作为同源重组修复修复过程中的核心重组酶,能催化同源链的侵入与交换,其高表达已被证实与乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的不良预后密切相关^[4-5]。因此,本研究主要探讨宫颈癌组织中XRCC2、RAD51表达水平与患者病理特征、预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年3月郑州大学第一附属医院收治的148例宫颈癌患者作为研究对象。纳入标准:①所有患者均经术后石蜡病理检查确诊为宫颈浸润性癌,诊断标准参考《宫颈癌及癌前病变病理诊断规范》^[6],即组织学活检证实存在明确的间质浸润;②术前未接受过任何放疗、化疗或靶向治疗;③资料无缺失;④患者知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②严重心、肝、肾功能不全;③有精神疾病、内分泌或免疫性疾病;④妊娠期、哺乳期。将术中采集的宫颈癌组织纳入宫颈癌组($n=148$),同时选取距离癌组织边缘 ≥ 5 cm、经病理证实为正常的宫颈组织纳入癌旁组($n=148$)。本研究已获伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 XRCC2与RAD51蛋白检测

采用免疫组织化学染色法检测。两组组织标本均经4%中性甲醛固定、石蜡包埋,并制成切片。将组织切片经60℃烘烤,随后依次放入二甲苯I、II中各浸泡15分钟以彻底脱蜡。再经由浓度梯度乙醇(100%、95%、85%、75%)进行水化,每级5分钟。采用0.01 M枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)进行

微波热修复以暴露抗原,PBS冲洗3次。随后滴加3%过氧化氢溶液以阻断内源性过氧化物酶,室温孵育15分钟,PBS冲洗。然后滴加正常山羊血清工作液,封闭后去血清,分别滴加XRCC2(1:150)与RAD51(1:200)一抗。次日,复温后用PBS冲洗后滴加聚合物增强剂,37℃孵育30分钟。再次PBS冲洗,滴加辣根过氧化物酶标记的二抗,37℃孵育30分钟。使用新鲜配制的DAB显色液在显微镜下控制显色时间。随后使用苏木素进行细胞核复染,盐酸酒精分化,返蓝。最后将切片经梯度乙醇脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。

1.2.2 结果判定

由两名不知晓患者任何临床及病理资料的病理科医师,在光学显微镜下独立对所有切片进行判读。XRCC2与RAD51蛋白的阳性表达均定位于细胞核,以出现清晰的棕黄色或褐色颗粒为标志。采用半定量积分法进行综合评估。染色强度:无色计、淡黄色、棕黄色、棕褐色计0、1、2、3分。阳性细胞百分比评分:于高倍镜($\times 400$)下随机选取5个视野,每个视野计数不少于200个细胞。阳性细胞数 $\leq 5\%$ 计0分;6%~25%计1分;26%~50%计2分;51%~75%计3分; $> 75\%$ 计4分。最终评分为染色强度与阳性细胞百分比得分乘积。最终评分=0分判定为蛋白阴性。最终评分 ≥ 1 分判定为蛋白阳性^[7]。

1.2.3 随访

148例宫颈癌患者进行为期3年的术后随访。随访采用门诊复查与电话调查相结合的方式,以手术日期为随访起点,以患者发生全因死亡作为主要终点。随访截止至2025年3月。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 描述,以 χ^2 检验分析,采用多因素Cox回归分析探讨影响预后的独立因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组XRCC2、RAD51表达比较

宫颈癌组XRCC2与RAD51阳性率均高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同特征宫颈癌患者XRCC2、RAD51表达比较

FIGO分期为III~IV期、宫颈浸润深度 $\geq 1/2$ 、存在淋巴结

表1 两组 XRCC2、RAD51 的阳性表达比较 [n(%)]

组别	n	XRCC2		RAD51	
		阴性	阳性	阴性	阳性
宫颈癌组	148	45(30.41)	103(69.59)	40(27.03)	108(72.97)
癌旁组	148	88(59.46)	60(40.54)	92(62.16)	56(37.84)
χ^2 值		24.246		36.973	
P值		<0.001		<0.001	

转移及组织学低分化的宫颈癌患者 XRCC2 与 RAD51 阳性表达率高于 FIGO 分期为 I ~ II 期、宫颈浸润深度 <1/2、无淋巴结转移及组织学中高分化的患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 宫颈癌患者的预后生存情况以及单因素分析

经术后 3 年随访,148 例患者共记录 46 例死亡,3 年总生存率为 68.92% (102/148)。单因素分析显示,FIGO 分期为 III ~ IV 期、宫颈浸润深度 $\geq 1/2$ 、存在淋巴结转移、组织学低分

化、XRCC2 及 RAD51 蛋白阳性表达的宫颈癌患者总生存率低于 FIGO 分期为 I ~ II 期、宫颈浸润深度 <1/2、无淋巴结转移、组织学中高分化、XRCC2 及 RAD51 蛋白阴性表达的患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响宫颈癌患者预后的多因素分析

将宫颈癌患者的 3 年生存情况作为因变量 (生存=0; 死亡=1),将 FIGO 分期 (I ~ II 期=0; III ~ IV 期=1)、宫颈浸润深度 (<1/2=0, $\geq 1/2=1$)、淋巴结转移 (否=0, 是=1)、分化程度 (中高分化=0, 低分化=1)、XRCC2 (阴性=0, 阳性=1)、RAD51 (阴性=0, 阳性=1) 作为自变量,纳入多因素 Cox 回归分析。结果显示:淋巴结转移 ($HR=2.158, 95\%CI: 1.232\sim 3.779$)、FIGO 分期 III ~ IV 期 ($HR=2.024, 95\%CI: 1.174\sim 3.490$)、XRCC2 阳性 ($HR=2.540, 95\%CI: 1.653\sim 3.901$),RAD51 阳性 ($HR=2.965, 95\%CI: 1.880\sim 4.668$) 是影响宫颈癌患者预后的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表2 不同特征宫颈癌患者 XRCC2、RAD51 表达比较 [n(%)]

组别	n=148	XRCC2		χ^2 值	P值	RAD51		χ^2 值	P值
		阴性(45)	阳性(103)			阴性(40)	阳性(108)		
年龄(岁) ≥ 50	59	19(32.20)	40(67.80)	0.150	0.699	15(25.43)	44(74.58)	0.128	0.721
<50	89	26(29.21)	63(70.79)			25(28.09)	64(71.91)		
肿瘤最大径 ≥ 4 cm	56	12(21.43)	44(78.57)	3.431	0.064	14(25.00)	42(75.00)	0.188	0.665
<4 cm	92	33(35.87)	59(64.13)			26(28.26)	66(71.74)		
病理类型鳞癌	118	36(30.51)	82(69.49)	0.003	0.957	33(27.97)	85(72.03)	0.260	0.610
腺癌	30	9(30.00)	21(70.00)			7(23.33)	23(76.67)		
FIGO 分期 I ~ II 期	81	32(39.51)	49(60.49)	7.003	0.008	32(39.51)	49(60.49)	14.128	<0.001
III ~ IV 期	67	13(19.40)	54(80.60)			8(11.94)	59(88.06)		
宫颈浸润深度 $\geq 1/2$	90	11(12.22)	79(87.78)	35.883	<0.001	9(10.00)	81(90.00)	33.759	<0.001
<1/2	58	34(58.62)	24(41.38)			31(53.45)	27(46.55)		
淋巴结转移是	62	8(12.90)	54(87.10)	15.446	<0.001	4(6.45)	58(93.55)	22.903	<0.001
否	86	37(43.02)	49(56.98)			36(41.86)	50(58.14)		
分化程度低分化	45	4(8.89)	41(91.11)	14.147	<0.001	3(6.67)	42(93.33)	13.591	<0.001
中高分化	103	41(39.81)	62(60.19)			37(35.92)	66(64.08)		

表3 宫颈癌患者预后单因素分析 [n(%)]

因素	例数 (n=148)	3年总生存率 (n=102)	χ^2 值	P值
年龄(岁) ≥ 50	59	37(62.71)	1.765	0.184
<50	89	65(73.03)		
肿瘤最大径 ≥ 4 cm	56	38(67.86)	0.047	0.828
<4 cm	92	64(69.57)		
病理类型鳞癌	118	82(69.49)	0.089	0.765
腺癌	30	20(66.67)		
FIGO 分期 I ~ II 期	81	71(87.65)	29.320	<0.001
III ~ IV 期	67	31(46.27)		
宫颈浸润深度 $\geq 1/2$	90	52(57.78)	13.308	<0.001
<1/2	58	50(86.21)		
淋巴结转移 是	62	33(53.23)	12.267	<0.001
否	86	69(80.23)		
分化程度 低分化	45	19(42.22)	21.517	<0.001
中高分化	103	83(80.58)		
XRCC2 阴性	45	42(93.33)	17.993	<0.001
阳性	103	60(58.25)		
RAD51 阴性	40	39(97.50)	20.904	<0.001
阳性	108	63(58.33)		

表4 影响宫颈癌患者预后的多因素分析

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95% CI)值	P值
淋巴结转移	0.769	0.286	7.230	2.158(1.232~3.779)	0.007
FIGO 分期	0.705	0.278	6.431	2.024(1.174~3.490)	0.011
XRCC2	0.932	0.219	18.111	2.540(1.653~3.901)	<0.001
RAD51	1.086	0.232	21.912	2.965(1.880~4.668)	<0.001

3 讨论

宫颈癌的进展与预后差异涉及复杂的分子机制。近年研究发现,基因组不稳定性是肿瘤的核心特征,常由 DNA 损伤修复系统功能失调引发。其中,同源重组修复是维护 DNA 双链完整性的关键机制。在该途径中,XRCC2 负责招募并稳定 RAD51 蛋白至 DNA 断裂末端,RAD51 则作为催化 DNA 链交换的核心重组酶,其表达水平直接决定修复效率^[7-9]。

本研究发现,宫颈癌组中 XRCC2 与 RAD51 阳性率高于癌旁组。在肿瘤进展中,持续的复制压力与基因组不稳定性可能促使癌细胞更加依赖 XRCC2/RAD51 介导的同源重组修复来维持生存,这与两者在多种恶性肿瘤中表达上调的报

道一致^[9-10]。刘慧等^[11]的研究提示,RAD51 过表达可能与癌细胞对铂类药物的耐受性增强及不良预后相关。分析其原因,XRCC2 作为 RAD51 的旁系同源蛋白,在 DNA 损伤应答中通过促进 RAD51 在损伤位点的正确装载与稳定性维持,保障同源重组修复的精确完成。在疾病进展过程中,癌细胞的快速增殖会导致内源性复制压力增加,从而诱发持续的 DNA 损伤^[12-13]。XRCC2 的高表达可能代表了肿瘤细胞为应对基因组不稳定性而采取的适应性机制。尽管该机制短期内有利于细胞生存,但长期可能通过增强 DNA 损伤耐受性而削弱以 DNA 为靶点的化疗药物疗效,影响预后。也有研究认为,XRCC2 表达缺失同样不利于基因组稳定,其功能缺陷将导致 DNA 损伤修复障碍,进而引发染色体畸变甚至促进肿瘤发生。这表明在宫颈癌发展过程中,XRCC2 的调控呈现复杂双面性。对于 RAD51 的高表达,可以从其核心的 DNA 链交换催化功能来理解。其过表达能增强肿瘤细胞修复化疗所致 DNA 损伤的能力,从而引发治疗抵抗。研究显示^[14],RAD51 的表达受多种癌基因与抑癌基因调控,其高表达可能反映了肿瘤内部更活跃的增殖信号通路。这种高效的 DNA 修复能力会降低传统化疗的疗效,这可能是导致 RAD51 高表达患者预后较差的关键原因。本研究 3 年随访结果发现,XRCC2 与 RAD51 的阳性表达与患者较低的总生存率有关,多因素分析进一步证实二者均是患者预后危险因素,提示 XRCC2 与 RAD51 具备作为预后评估分子标志物的潜在价值。此外,本研究结果还显示,淋巴结转移、FIGO 分期 III~IV 期同样是影响宫颈癌患者预后的独立危险因素,与既往研究结论一致^[15]。

综上所述,XRCC2 与 RAD51 在宫颈癌组织中呈现高表达,且其表达水平与患者的关键病理特征存在一定联系,有望成为评估宫颈癌预后的生物标志物。

参考文献

- [1] 张静,王丹,徐克友. S100A11 对宫颈癌患者预后评估的价值[J]. 保健医学研究与实践, 2023,20(11):78-83.
- [2] 秦学金,康慢慢,朱正春,等. 血浆 cf DNA、CYFRA21-1 水平与晚期非鳞非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. 转化医学杂志, 2025,14(3):11-15.
- [3] Lin C, Liu P, Shi C, et al. Therapeutic targeting of DNA damage repair pathways guided by homologous recombination deficiency scoring in ovarian cancers [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023,37(2):194-214.
- [4] Sun C, Li X, Teng Q, Liu X, et al. Targeting platinum-resistant ovarian cancer by disrupting histone and RAD51 lactylation[J]. *Theranostics*, 2025,15(7):3055-3075.
- [5] Gupta P, Sambyal V, Guleria K, et al. Association of RAD51, XRCC1, XRCC2, and XRCC3 Polymorphisms with Risk of Breast Cancer[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2023,27(7):205-214.
- [6] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2019,48(4):265-269.
- [7] Gong H, Zhang P, Liu Q, et al. XRCC2 driven homologous recombination subtypes and therapeutic targeting in lung adenocarcinoma metastasis[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024,8(1):169.
- [8] Emmenecker C, Pakzad S, Ture F, et al. FIGL1 attenuates meiotic interhomolog repair and is counteracted by the RAD51 paralog XRCC2 and the chromosome axis protein ASY1 during meiosis[J]. *New Phytol*, 2024,244(6):2442-2457.
- [9] Gupta P, Sambyal V, Guleria K, et al. Association of RAD51, XRCC1, XRCC2, and XRCC3 Polymorphisms with Risk of Breast Cancer[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2023,27(7):205-214.
- [10] Guh CL, Lei KH, Chen YA, et al. RAD51 paralogs synergize with RAD51 to protect reversed forks from cellular nucleases [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023,51(21):11717-11731.
- [11] 刘慧,陈云庆,戚慧阳,等. RAD51 蛋白对卵巢癌新辅助化疗敏感性的影响[J]. *精准医学杂志*, 2025,40(4):362-368+373.
- [12] 赵晓,杜楠,杨全胜. 循环肿瘤 DNA 在恶性肿瘤诊疗中的应用[J]. *感染、炎症、修复*, 2015,16(1):55-58.
- [13] 章国平,郭明亮,闫嘉茗,等. 微生物群-DNA 甲基化轴与胃癌的相关性研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025,17(10):1827-1829+1833.
- [14] Zhang J, He P. In silico and in vitro assessment of TP53, ATM, RAD51, and BAX genes in gastric cancer and their contribution to radiotherapy resistance [J]. *Hereditas*, 2025,162(1):125.
- [15] 王兴,翟瑞芳. CD3 复合物 CD3D、CD3E 在宫颈癌患者癌组织中表达水平及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2025,22(20):2743-2748.
- [9] Kastrenopoulou A, Kypreos KE, Papachristou NI, et al. ApoA1 Deficiency Reshapes the Phenotypic and Molecular Characteristics of Bone Marrow Adipocytes in Mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(9):4834.
- [10] 余江涛,段鑫鑫,霍青峰,等. 血清 ApoA1 和 TAP 水平对分化型甲状腺癌的诊断价值分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023,28(7):597-601.
- [11] Fu C, Liu D, Liu Q, et al. Revisiting an old relationship: the causal associations of the ApoB/ApoA1 ratio with cardiometabolic diseases and relative risk factors—a mendelian randomization analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024,23(1):51.
- [12] 刘相岐,胡甜甜,谭人杰,等. 异常凝血酶原、ApoA1 和 ApoB 对肝硬化发生肝癌的预测效果研究[J]. *重庆医学*, 2024,53(14):2163-2167.
- [13] 梁芳,张昊,郜辉,等. 外周血 NLR 联合血清 AFP、GP73、DKK1 检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021,29(6):989-993.
- [14] 何平,徐婧怡,张雪雪,等. AFP、GP73 及 GPC3 检测在原发性肝癌诊断及预后评估中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024,16(1):36-40.
- [15] 李彬,王忠,王进. 老年原发性肝癌患者 CHI3L1、GP73、BMP4 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2025,45(4):795-799.

(上接第 593 页)

肌骨超声联合血清维生素D、铁蛋白对慢性肾脏病血液透析患者肌少症的评估价值

赵哲 骈林萍 习广晓 吴江云 刘岷*

【摘要】目的 探究肌骨超声联合血清维生素D、铁蛋白对慢性肾脏病血液透析患者肌少症病情评估的价值。**方法** 选择2024年2月至2025年2月河南中医药大学第一附属医院收治的慢性肾脏病血液透析患者108例作为研究对象,依据患者是否出现肌少症将其分为肌少症组($n=37$)与非肌少症组($n=71$)。比较两组肌骨超声参数与血清25-羟基维生素D₃[25(OH)D₃]、铁蛋白水平,采用Pearson相关性分析肌骨超声参数与血清25(OH)D₃、铁蛋白水平相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析肌骨超声联合血清25(OH)D₃、铁蛋白对肌少症评估价值。**结果** 肌少症组肌肉最大横截面积、肌肉厚度明显小于非肌少症组,25-(OH)D₃明显低于非肌少症组,铁蛋白明显高于非肌少症组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,25-(OH)D₃与肌肉最大横截面积、肌肉厚度呈正相关关系($r=0.532, 0.408; P<0.05$),铁蛋白与肌肉最大横截面积、肌肉厚度呈负相关关系($r=-0.316, -0.579; P<0.05$);ROC曲线显示,肌肉最大横截面积、肌肉厚度、25-(OH)D₃、铁蛋白用于评估肌少症曲线下面积(AUC)值分别为0.818、0.752、0.763、0.839,各指标联合AUC值为0.926。**结论** 肌骨超声参数与血清25-(OH)D₃、铁蛋白可以用于反映慢性肾脏病血液透析患者肌少症病情,联合检测有助于提高对于患者肌少症评估价值,为患者疾病诊治提供合适参考依据。

【关键词】 慢性肾脏病;血液透析;肌少症;肌骨超声;维生素D;铁蛋白

The value of musculoskeletal ultrasound combined with serum vitamin D and ferritin in assessing sarcopenia in hemodialysis patients with chronic kidney disease

ZHAO Zhe, PIAN Linping, XI Guangxiao, WU Jiangyun, LIU Min*

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

【ABSTRACT】 Objective To explore the value of musculoskeletal ultrasound combined with serum vitamin D and ferritin in the evaluation of sarcopenia in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. **Methods** A total of 108 hemodialysis patients with chronic kidney disease were admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from February 2024 to February 2025 and were selected as research subjects. The enrolled patients were categorized into two groups based on the presence of sarcopenia; the sarcopenia group ($n=37$) and the non-sarcopenia group ($n=71$). Musculoskeletal ultrasound parameters and levels of serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] and ferritin were compared between both groups. Pearson correlation analysis used to analyze the correlation between musculoskeletal ultrasound parameters and serum 25-(OH)D₃ and ferritin levels. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the combined value of musculoskeletal ultrasound, serum 25-(OH)D₃ and ferritin in predicting sarcopenia. **Results** The maximum muscle cross-sectional area and muscle thickness in the sarcopenia group were significantly smaller or thinner than those in the non-sarcopenia group, and 25-(OH)D₃ was significantly lower while the ferritin was significantly higher compared to the non-sarcopenia group, with statistical differences ($P<0.05$). Pearson correlation analysis revealed that 25-(OH)D₃ was positively correlated with maximum muscle cross-sectional area and muscle thickness ($r=0.532, 0.408, P<0.05$). On the other hand, ferritin was negatively associated with muscle maximum cross-sectional area and muscle thickness ($r=-0.316, -0.579, P<0.05$). The ROC curve analysis found that the areas under the curves (AUCs) of muscle maximum cross-sectional area, muscle thickness, 25-(OH)D₃ and ferritin for evaluating sarcopenia were 0.818, 0.752, 0.763 and 0.839 respectively. The AUC value of the combination of the above indexes was 0.926. **Conclusion**

基金项目:河南省中医药科研专项课题计划项目(2025ZY2006)

作者单位:河南中医药大学第一附属医院超声科,河南,郑州 450000

*通信作者:刘岷, E-mail:hydlm@163.com

Musculoskeletal ultrasound parameters, serum 25-(OH)D₃ and ferritin can be used to assess sarcopenia in hemodialysis patients with chronic kidney disease. Combining these tests can enhance the accuracy of evaluating sarcopenia in patients and provide reliable reference for diagnosing and treating patients.

[KEY WORDS] Chronic kidney disease; Hemodialysis; Sarcopenia; Musculoskeletal ultrasound; Vitamin D; Ferritin

肌少症是一种与年龄相关的综合征,以骨骼肌量减少、骨骼肌强度下降及躯体活动能力减退为主要临床表现,严重影响患者正常生活。明确肌少症发生的影响因素,及时评估患者病情,对于肌少症的防治十分重要。肌骨超声是用于检查肌肉骨骼系统的超声技术^[1]。维生素D以及铁蓄积水平与肌少症发生关系密切,而25-羟基维生素D₃[25-hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃]可以直观反映机体维生素D水平,铁蛋白可以有效反映机体铁储备情况^[2-3]。本研究将探究肌骨超声联合血清25(OH)D₃、铁蛋白对慢性肾脏病血液透析患者肌少症病情评估的价值,并分析肌少症发生的影响因素,为肌少症防治提供针对性参考依据,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2024年2月至2025年2月河南中医药大学第一附属医院收治的慢性肾脏病血液透析患者108例作为研究对象,依据是否出现肌少症^[4]将患者分为肌少症组($n=37$)与非肌少症组($n=71$)。纳入标准:①慢性肾脏病血液透析患者,每周规律透析2~3次,透析时间超过3个月;②精神意识正常,可以配合研究中检查与调查;③患者对研究知情,研究按照《赫尔辛基宣言》中伦理学要求设计,并获得院医学伦理委员会批准通过。排除标准:①伴肾性骨病、心律失常等严重身体疾病;②因为心脏疾病安装人工起搏器或者心脏支架者;③非血液透析原因导致的肌少症;④伴恶性肿瘤或者血液疾病者;⑤伴免疫系统异常或者严重心脑血管疾病者;⑥营养不良;⑦肾上腺疾病或者甲状旁腺异常性疾病。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集患者性别、年龄、体质量指数、透析龄、原发疾病等基线资料。

1.2.2 肌骨超声检查

患者在静息状态下取平卧位,上肢置于身体两侧,下肢则为屈曲120°的状态,肌骨超声检查采用迈瑞M9超声诊断仪,进行扫描过程中超声探头声束需要与肌肉走行方向垂直,进行肌肉厚度测定期间皮肤与探头之间需要厚涂耦合剂以保证检查期间处于无压力状态。检查扫描模式设置为肌骨显像模式,探头选择L12-4探头,选择股内侧肌、前臂肌群以及腓肠肌的最大厚度横切面,在该切面状态下测定肌肉最大横截面积以及肌肉厚度。扫描获得数据由2位高年资专业超声科医师负责处理,重复测定3次后获得均值。

1.2.3 25(OH)D₃、铁蛋白测定

收集患者空腹静脉血3 mL离心,离心半径为10 cm,

转速为3 500 rpm,时间为15 min,获得上清液,采用酶联免疫吸附法对铁蛋白、25(OH)D₃水平进行测定,具体测定步骤均依据铁蛋白、25(OH)D₃酶联免疫吸附法试剂盒(货号:SLBA518Hu、CD-101907-ELISA)附加说明书进行操作,分别购自北京兰博利德商贸有限公司、武汉纯度生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 形式表示,采用 χ^2 检验,采用Pearson相关性分析肌骨超声参数与血清25(OH)D₃、铁蛋白水平相关性,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估肌骨超声联合血清25(OH)D₃、铁蛋白对肌少症评估价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

肌少症组与非肌少症患者性别、年龄、体质指数、透析龄以及原发疾病等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

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

指标	肌少症组 ($n=37$)	非肌少症组 ($n=71$)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	64 (54.05)	44 (61.97)	0.632	0.427
女	44 (45.95)	27 (38.03)		
年龄(岁)	60.34±11.29	62.71±10.84	1.063	0.29
体质指数(kg/m ²)	22.26±2.65	22.89±2.79	1.133	0.260
透析龄(月)	53.26±15.84	55.75±15.64	0.782	0.436
原发疾病				
慢性肾炎	42 (35.14)	29 (40.85)	0.487	0.922
糖尿病肾病	35 (32.43)	23 (32.39)		
高血压肾病	21 (21.62)	13 (18.31)		
其他	10 (10.81)	6 (8.45)		

2.2 两组肌骨超声与血清25(OH)D₃、铁蛋白水平比较

肌少症组肌肉最大横截面积、肌肉厚度明显小于非肌少症组,25-(OH)D₃明显低于非肌少症组,铁蛋白水平明显高于非肌少症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组肌骨超声与血清25(OH)D₃、铁蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肌肉最大横截面积 (cm ²)	肌肉厚度 (cm)	25-(OH)D ₃ (ng/mL)	铁蛋白 (ng/mL)
肌少症组	37	3.65±0.97	1.02±0.32	17.65±4.21	256.84±71.33
非肌少症组	71	5.84±1.26	1.34±0.41	24.67±5.37	154.67±37.86
t 值		9.235	4.133	6.916	9.744
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 肌骨超声与血清25(OH)D₃、铁蛋白水平相关性分析

Pearson相关性分析显示,25-(OH)D₃与肌肉最大横截面积、肌肉厚度呈正相关关系($r=0.532, 0.408; P<0.05$),铁蛋白与肌肉最大横截面积、肌肉厚度呈负相关关系($r=-0.316, -0.579, P<0.05$)。

2.4 肌骨超声联合血清25(OH)D₃、铁蛋白对肌少症评估价值分析

ROC曲线显示,肌肉最大横截面积、肌肉厚度、25-(OH)D₃、铁蛋白用于评估肌少症曲线下面积(area under curve, AUC)值分别为0.818、0.752、0.763、0.839,各指标联合AUC值为0.926,见表3、图1。

表3 肌骨超声联合血清25(OH)D₃、铁蛋白对肌少症评估价值分析

指标	截断值	AUC	敏感度	特异度	95% CI	P值
肌肉最大横截面积	4.35 cm ²	0.818	0.823	0.736	0.759~0.875	<0.001
肌肉厚度	1.26 cm	0.752	0.762	0.774	0.672~0.829	<0.001
25-(OH)D ₃	20.33 ng/mL	0.763	0.707	0.829	0.678~0.844	<0.001
铁蛋白	184.67 ng/mL	0.839	0.782	0.792	0.780~0.905	<0.001
各指标联合		0.926	0.830	0.925	0.878~0.963	<0.001

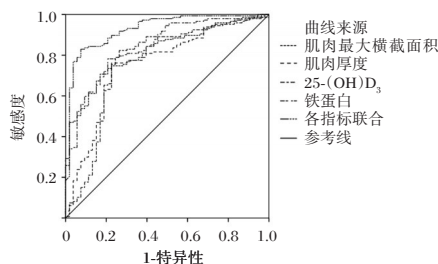


图1 ROC曲线图

3 讨论

肌骨超声利用超声波穿透人体后反射至换能器,反射的回声被转换为电信号并形成二维图像,可用于测定组织厚度,同时获取肌肉含量与肌肉质量,能够辅助骨骼肌肉系统疾病的诊断与评估^[5-6]。本研究结果显示,肌少症组肌肉最大横截面积、肌肉厚度明显小于非肌少症组。分析原因可能为,慢性肾病血液透析患者体内慢性炎症状态激活、营养代谢紊乱、躯体活动受限、激素水平失衡等导致蛋白质合成速度减慢,分解速度加快,加重肌肉萎缩,最终造成肌少症形成。肌骨超声检查结果发现的肌肉最大横截面积、肌肉厚度减小,为肌少症发展重要形态学表现^[7]。研究显示^[8],肌肉厚度可以有效反映机体肌肉量,其厚度越大,患者肌肉越多。另一项研究显示^[9],相对于健康者,肌少症患者腓肠肌肌肉最大横截面积与肌肉厚度均减小,其用于评估肌少症AUC值分别为0.908与0.959,显示两指标用于肌少症诊断具有良好的效能。本研究中,肌肉最大横截面积、肌肉厚度用于评估肌少症AUC值分别为0.818、0.752,其AUC值较上述研究低,分析原因可能在于人体肌肉分布存在差异,仅依据某一个部位肌肉的形态学指标情况判断整体肌肉情况,可能存在一定局限性。

维生素D是一种脂溶性维生素,在人体中发挥着调节骨骼发育、免疫力以及钙磷代谢的作用,可以经由结合对应受体提高机体钙磷浓度,改善骨密度,促进骨骼肌发育与平滑肌神经电活动^[10]。本研究结果显示,肌少症组25-(OH)D₃明显低于非肌少症组,提示25-(OH)D₃可能参与介导了肌少症的发生与发展。其潜在机制可能为,25-(OH)D₃水平缺乏导致肌肉蛋白合成减少,降低了肌质网对钙摄取能力,进而导致肌少症发生^[11]。研究显示^[12],机体铁异常积累可见于部分骨骼肌退行性病变中,铁负荷过高可能经由激活氧化应激通路造成机体骨骼肌功能损伤以及病变。人体中约三分之一的铁以铁蛋白形式存在,因此血清铁蛋白水平可作为反映机体铁含量的重要指标。本研究中,肌少症铁蛋白水平明显高于非肌少症,表明肌少症患者体内铁代谢异常。铁蛋白水平过高反映机体铁蛋白蓄积,进而通过激活氧化应激反应,触发丝裂原活化蛋白激酶信号通路,导致骨相关血管生成减少、骨形成受阻,最终参与肌少症的发生发展过程。相关性分析显示,25-(OH)D₃与肌肉最大横截面积、肌肉厚度呈正相关关系,铁蛋白与肌肉最大横截面积、肌肉厚度呈负相关关系,进一步提示25-(OH)D₃、铁蛋白与肌少症发生关系密切。本研究中,25-(OH)D₃、铁蛋白用于评估肌少症AUC值分别为0.763、0.839,而两指标与肌骨超声参数联合AUC值达至0.926,显示联合检测可以进一步提高肌少症评估效能。

综上,慢性肾脏疾病血液透析患者肌骨超声与血清25-(OH)D₃、铁蛋白可有效评估肌少症发生风险,各指标联合检测有助于进一步提高对于肌少症病情评估效能,为临床病情分层、风险预判及干预方案制定提供可靠的数据支撑。

参考文献

- [1] Möller Parera I, Miguel M, Blasi J, et al. Ultrasound assessment of degenerative muscle sarcopenia: the University of Barcelona ultrasound scoring system for sarcopenia [J]. RMD Open, 2023, 9(1):1-9.
- [2] Ma Y, Liu Y, Zheng J, et al. Clinical significance of serum irisin, 25 (OH) D3 and albumin in older adults with chronic disease and sarcopenia [J]. Aging Clin Exp Res, 2025, 37(1): 153-164.
- [3] 吴梦娇,陈超,周颖异,等.血清铁蛋白在中老年男性2型糖尿病合并肌少症患者中的变化及意义[J].中华糖尿病杂志, 2020, 12(7):530-534.
- [4] 姜珊,康琳,刘晓红. 2019亚洲肌少症诊断及治疗共识解读 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4):373-376.
- [5] Garcia-Diez AI, Porta-Vilaro M, Isern-Kebschull J, et al. Myosteatosis: diagnostic significance and assessment by imaging approaches [J]. Quant Imaging Med Surg, 2024, 14(11): 7937-7957.
- [6] 钟晓珠,林佳钊,宋其荣,等.常规超声联合剪切波弹性成像在慢性肾脏病患者肌肉减少症中的诊断价值[J].中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(6):912-922.
- [7] 王胜桥,张迎春,王才善.多模态超声对肌少症患者肌肉质量及硬度的临床应用研究[J].中华老年医学杂志, 2022, 41(5):534-538.

(下转第604页)

CRP、PCT及ESR水平与先天性梨状窝瘘伴感染患儿感染的关系

郭璐 崔艳红 张可 益欢欢 李晶 张飞 魏贝 僧东杰*

[摘要] 目的 探究C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及红细胞沉降率(ESR)水平与先天性梨状窝瘘伴感染患儿感染的关系。方法 选取2022年7月至2025年8月郑州大学附属儿童医院收治的先天性梨状窝瘘伴感染患儿42例作感染组,28例无感染患儿作无感染组;同时募集同期体检健康儿童30例作对照组。收集感染组患儿的脓液或分泌物进行病原菌培养,分为革兰阳性组和革兰阴性组。比较三组、革兰阳性组和革兰阴性组患儿外周血CRP、PCT和ESR水平,采用Pearson法分析其水平与毒力因子内毒素的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价CRP、PCT和ESR对先天性梨状窝瘘伴感染及不同病原菌的评估价值。结果 感染组患儿外周血CRP、PCT和ESR水平均高于无感染组、对照组,无感染组CRP水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。先天性梨状窝瘘伴感染患儿外周血CRP、PCT和ESR水平分别与内毒素呈正相关($r=0.623, 0.735, 0.461, P<0.05$)。CRP、PCT和ESR水平联合评估先天性梨状窝瘘伴感染的AUC为0.884,明显高于各单一指标的评估AUC($P<0.05$)。共培养出病原菌42株,其中革兰阳性菌26株,占61.90%,革兰阴性菌16株,占38.10%。革兰阳性组患儿外周血CRP、PCT和ESR水平均低于革兰阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血CRP、PCT和ESR水平联合评估不同病原菌感染患儿的AUC为0.923,明显高于单个指标的评估AUC($P<0.05$)。结论 先天性梨状窝瘘伴感染患儿外周血CRP、PCT和ESR水平升高,联合检测对感染及不同病原菌类型有一定的评估价值。

[关键词] 先天性梨状窝瘘;C反应蛋白;降钙素原;红细胞沉降率

Relationship between CRP, PCT, and ESR levels and infection in children with congenital piriform sinus fistula

GUO Lu, CUI Yanhong, ZHANG Ke, YI Huanhuan, LI Jing, ZHANG Fei, WEI Bei, SENG Dongjie*

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and infection in children with congenital piriform sinus fistula. **Methods** A total of 42 children with congenital piriform sinus fistula and infection and 28 children without infection were enrolled as the infection group and non-infection group between July 2022 and August 2025, respectively. A total of 30 healthy children during the same period were enrolled as the control group. Pathogens from pus or secretions in the infection group were cultured, and they were divided into Gram-positive and Gram-negative groups. The levels of peripheral blood CRP, PCT, and ESR were compared among infection group, non-infection group and control group, as well as between the Gram-positive and Gram-negative groups. The correlation between the three indicators and the virulence factor (endotoxin) was analyzed using the Pearson method. The evaluation value of CRP, PCT, and ESR for congenital piriform sinus fistula combined with infection and different pathogens was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of peripheral blood CRP, PCT, and ESR in the infection group were higher than those in the non-infection group and the control group. The CRP level in the non-infection group was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of peripheral blood CRP, PCT, and ESR were positively correlated with endotoxin ($r=0.623, 0.735, 0.461, P<0.05$). The AUC of the combined evaluation of CRP, PCT, and ESR for congenital piriform sinus fistula combined with infection was 0.884, significantly greater than that of a single indicator ($P<0.05$). Out of the 42 strains of pathogens, 26 strains (61.90%)

基金项目:郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目(2024YLZDJH362)

作者单位:郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,河南,郑州 450000

*通信作者:僧东杰, E-mail:sengdongjie@163.com

were Gram-positive bacteria, and 16 strains (38.10%) were Gram-negative bacteria. The levels of peripheral blood CRP, PCT, and ESR in the Gram-positive group were lower than in the Gram-negative group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The AUC of the combined evaluation of CRP, PCT, and ESR for congenital piriform sinus fistula combined with infection was 0.923, significantly greater than that of a single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of peripheral blood CRP, PCT, and ESR increase in children with congenital piriform sinus fistula and infection. Combined detection of the three markers has certain evaluation value for identifying infection and different pathogens.

[KEY WORDS] Congenital piriform sinus fistula; C-reactive protein; Procalcitonin; Erythrocyte sedimentation rate

先天性梨状窝瘘是儿童头颈部罕见先天性鳃裂畸形, 瘘管解剖深、开口隐匿, 易反复诱发颈部感染, 加重患儿身心负担及家庭压力^[1]。临床中, 先天性梨状窝瘘伴感染的早期确诊与病原菌类型判断, 是精准制定治疗方案、合理使用抗生素及把握手术时机的关键。然而传统影像学检查操作相对复杂, 对婴幼儿的配合度要求较高, 易因患儿耐受性差影响效率, 且难以辨别感染类型; 病原菌培养作为感染诊断的金标准, 但检测周期较长, 无法满足快速诊疗需求^[2]。血液指标是临床辅助诊断中的常用手段, 具有采样便捷、检测耗时短的优势。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)均是常用炎症指标, 在感染性疾病的诊断与病情评估中应用广泛^[3-5]。本研究将分析CRP、PCT及ESR在先天性梨状窝瘘伴感染患儿中的表达特征及对病原菌鉴别的价值, 旨在为此类患儿的早期诊断及病原菌判断提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取郑州大学附属儿童医院2022年7月至2025年8月收治的先天性梨状窝瘘伴感染患儿42例作感染组, 28例无感染患儿作无感染组; 同时募集同期体检健康儿童30例作对照组。纳入标准: ①患儿符合先天性梨状窝瘘的诊断^[6]; ②感染组患儿入院时存在颈部感染的临床特征, 伴或不伴发热, 实验室检查提示白细胞、中性粒细胞升高, 单一病原菌感染; ③无感染组患儿入院时无颈部感染相关的临床症状与体征; ④年龄低于16岁; ⑤临床资料完整。

排除标准: ①合并其他鳃源性畸形、颈部先天性肿瘤或淋巴管瘤等疾病; ②同时存在全身性感染、甲状腺功能异常或免疫功能缺陷; ③近1周内接受过抗生素、糖皮质激素等影响炎症指标的药物治疗; ④存在其他先天性疾病; ⑤合并精神疾病或智力低下。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 外周血CRP、PCT、ESR和内毒素水平检测

患儿入院24 h内、对照组体检时, 采集外周静脉血3 mL, 分置2管, 其中1管血样室温静置30 min后, 以3 000 rpm离心10 min分离血清, 采用免疫比浊法检测CRP, 采用电化学发光免疫分析法检测PCT, 采用鲎试验法检测内毒素。

另1管血样抗凝处理后采用魏氏法检测ESR。CRP正常范围0~10 mg/L, PCT正常范围 $<0.5 \mu\text{g/L}$, ESR正常范围 $<15 \text{ mm/h}$ (男)、 $<20 \text{ mm/h}$ (女), 内毒素正常范围 $<0.05 \text{ EU/mL}$ 。

1.2.2 病原菌培养

感染组患儿均于颈部感染灶穿刺抽脓, 或术中采集瘘管分泌物, 标本采集后立即置于无菌试管中, 将标本接种于血琼脂平板和麦康凯琼脂平板上培养, 采用全自动微生物鉴定系统, 对分离出的病原菌进行菌种鉴定, 采用标准菌株(金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922)进行质量控制。根据病原菌结果, 将感染组患儿分为革兰阳性组和革兰阴性组。

1.3 统计学方法

采用软件SPSS 26.0统计学软件分析数据, 采用Shapiro-Wilk检验完成正态性检验, 服从正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用单因素方差分析、 t 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson法; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价CRP、PCT和ESR对先天性梨状窝瘘伴感染及不同病原菌的评估价值, 通过Logistic回归模型构建CRP、PCT、ESR的联合预测因子, 并采用DeLong法与单一指标对比曲线下面积(area under the curve, AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较

三组患儿年龄、性别比例资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 三组一般资料比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

组别	n	性别		年龄(岁)
		男	女	
感染组	42	27(64.29)	15(35.71)	6.25 \pm 1.03
无感染组	28	15(53.57)	13(46.43)	6.58 \pm 1.18
对照组	30	16(53.33)	14(46.67)	6.33 \pm 1.11
χ^2/F 值		1.175		0.783
P 值		0.556		0.460

2.2 三组外周血CRP、PCT和ESR水平比较

感染组患儿外周血CRP、PCT和ESR水平均高于无感染组、对照组, 无感染组CRP水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组外周血CRP、PCT和ESR水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	PCT(μ g/L)	ESR(mm/h)
感染组	42	56.82 \pm 10.85 ^{ab}	2.34 \pm 0.66 ^{ab}	42.57 \pm 9.82 ^{ab}
无感染组	28	8.62 \pm 2.14 ^a	0.12 \pm 0.03	11.43 \pm 3.27
对照组	30	4.15 \pm 1.08	0.03 \pm 0.01	9.55 \pm 2.65
F值		607.631	339.644	274.581
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a P <0.05;与无感染组比较,^b P <0.05。

2.3 外周血CRP、PCT和ESR水平与内毒素的相关性分析

先天性梨状窝瘘伴感染患儿外周血CRP、PCT和ESR水平分别与内毒素呈正相关($r=0.623, 0.735, 0.461, P<0.05$)。

2.4 外周血CRP、PCT和ESR水平对先天性梨状窝瘘伴感染的评估价值

外周血CRP、PCT和ESR水平评估先天性梨状窝瘘伴感染的AUC分别为0.747、0.664、0.724,三者联合AUC为0.884,明显高于各单一指标($Z=2.249, 3.606, 2.635, P=0.024, <0.001, 0.008$)。见表3、图1。

表3 外周血CRP、PCT和ESR水平对先天性梨状窝瘘伴感染的评估价值

指标	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	P值
CRP(mg/L)	0.747	37.63	0.660~0.865	0.833	0.607	<0.001
PCT(μ g/L)	0.664	1.88	0.534~0.793	0.619	0.643	0.021
ESR(mm/h)	0.724	33.04	0.593~0.856	0.927	0.536	0.002
联合	0.884		0.806~0.961	0.952	0.643	<0.001

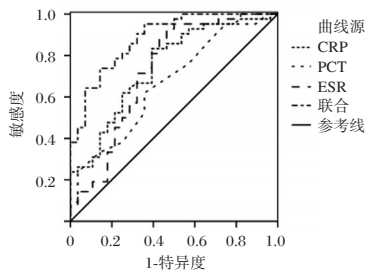


图1 外周血CRP、PCT和ESR水平评估先天性梨状窝瘘伴感染的ROC曲线

2.5 先天性梨状窝瘘伴感染患儿病原菌分布情况

共培养出病原菌42株,其中革兰阳性菌26株,占61.90%,革兰阴性菌16株,占38.10%。见表4。

表4 先天性梨状窝瘘伴感染患儿病原菌分布情况

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阳性菌	26	61.90
咽峡炎链球菌群	14	33.33
草绿色链球菌	6	14.28
金黄色葡萄球菌	5	11.90
肺炎链球菌	1	2.38
革兰阴性菌	16	38.10
肺炎克雷伯杆菌	6	14.28
流感嗜血杆菌	4	9.52
铜绿假单胞菌	4	9.52
变形杆菌	1	2.38
大肠埃希菌	1	2.38

2.6 革兰阳性组和革兰阴性组外周血CRP、PCT和ESR水平比较

革兰阳性组患儿外周血CRP、PCT和ESR水平均低于革兰阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 革兰阳性组和革兰阴性组外周血CRP、PCT和ESR水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	PCT(μ g/L)	ESR(mm/h)
革兰阳性组	26	49.81 \pm 9.65	1.91 \pm 0.51	39.54 \pm 8.37
革兰阴性组	16	68.21 \pm 11.68	3.04 \pm 0.86	47.49 \pm 10.55
t值		5.537	5.362	2.705
P值		<0.001	<0.001	0.010

2.7 外周血CRP、PCT和ESR水平对不同病原菌感染患儿的评估价值

外周血CRP、PCT和ESR水平评估不同病原菌感染患儿的AUC分别为0.688、0.734、0.701,三者联合AUC为0.923,明显高于各单一指标($Z=2.851, 2.627, 2.644, P=0.004, 0.009, 0.008$)。见表6、图2。

表6 外周血CRP、PCT和ESR水平对不同病原菌感染患儿的评估价值

指标	AUC	截断值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
CRP(mg/L)	0.688	59.55	0.525~0.850	0.808	0.562	0.043
PCT(μ g/L)	0.734	2.21	0.584~0.885	0.615	0.812	0.012
ESR(mm/h)	0.701	41.55	0.531~0.870	0.846	0.750	0.031
联合	0.923		0.838~1.000	0.808	0.938	<0.001

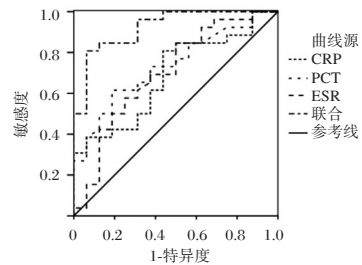


图2 外周血CRP、PCT和ESR水平评估不同病原菌感染患儿的ROC曲线

3 讨论

先天性梨状窝瘘患儿瘘管与咽喉部相通,易导致口腔及咽喉部菌群逆行侵入,引发局部炎症反应并激活机体免疫系统^[7]。CRP是典型的急性时相反应蛋白,感染后6~8h即可快速升高,24~48h达到峰值,其升高幅度与炎症反应强度呈正相关^[8]。PCT则是降钙素的前体物质,在健康人体中含量极低,而在细菌感染引发的全身性炎症反应中呈指数级上升,是区分细菌与非细菌感染的重要指标^[9]。ESR虽为非特异性炎症指标,但感染时血浆纤维蛋白原增加使红细胞沉降加快,与炎症进程密切相关^[10]。本研究结果显示,先天性梨状窝瘘伴感染患儿外周血CRP、PCT和ESR水平均高于无感染组、对照组,而无感染组CRP水平高于对照组,这与炎

症指标的生物学特性高度契合,感染时瘘管周围组织的充血水肿及细菌毒素的释放,会刺激CRP、PCT水平升高;同时感染状态下血浆成分的改变,会导致ESR升高;这也与其他感染性疾病中CRP、PCT和ESR水平的变化趋势相符^[11-12]。无感染组患儿虽无急性感染发作,但瘘管长期存在分泌物潴留、上皮脱落刺激及隐匿性低度慢性炎症,仍可引起轻微炎症反应。ROC曲线分析结果显示,CRP、PCT及ESR单一指标对先天性梨状窝瘘伴感染均具有一定的评估价值,但单一指标效能有限。而三者联合检测的AUC达到0.899,显著高于各单一指标。临床中疑似感染患儿可先通过联合检测初步判断感染情况,再结合影像学检查及病原菌培养明确诊断,缩短诊断时间。

病原菌培养结果显示,此类患儿病原菌以革兰阳性菌为主,与既往研究结果相似^[13]。其中咽峡炎链球菌占比最高,这是口腔正常定植菌,其引发的感染与瘘管特殊解剖结构相关。同时研究发现,革兰阳性组患儿CRP、PCT和ESR水平均低于革兰阴性组,因咽峡炎链球菌群、草绿色链球菌等革兰阳性菌多为定植菌,其致病机制主要依赖黏附能力引发局部感染,释放的外毒素炎症活性相对较弱;而肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌等革兰阴性菌细胞壁含有的脂多糖(内毒素)是强炎症刺激因子,最终导致革兰阴性菌感染患儿上述炎症指标水平显著高于革兰阳性菌感染患儿^[14]。相关性分析结果也显示,先天性梨状窝瘘伴感染患儿外周血CRP、PCT和ESR水平分别与内毒素水平呈正相关。众多研究显示,CRP、PCT和ESR在不同病原菌感染中具有重要的鉴别价值^[15]。本研究也得到类似结论,CRP、PCT和ESR水平评估不同病原菌感染患儿的AUC分别为0.682、0.721、0.705,而联合评估价值明显提高,表明联合检测不仅可评估是否存在感染,还能结合炎症指标升高幅度初步鉴别病原菌类型。

综上所述,先天性梨状窝瘘伴感染患儿外周血CRP、PCT和ESR水平升高,联合检测对感染及不同病原菌类型有一定的评估价值。

参考文献

- [1] 彭丹丹,刘红军,欧阳子健,等.不典型先天性梨状窝瘘CT、MRI征象及误诊分析[J].中国CT和MRI杂志,2025,23(3):43-45.
- [2] 郭宇峰,高兴强,许政敏,等.儿童先天性梨状窝瘘感染期的手术治疗及术后疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2025,39(2):158-162.
- [3] 王辉,杨波.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[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(8):1530-1533.
- [4] 范三妹,周文,聂寒秋,潘烨华.血清炎症标志物对急性阑尾炎早期诊断与预后的预测价值研究[J].中国基层医药,2025,32(5):742-746.
- [5] 汪平,罗兵,孙静茹.白细胞计数,中性粒细胞与淋巴细胞比值联合红细胞沉降率,C反应蛋白在病毒性肺炎与细菌性肺炎诊断鉴别中的应用价值[J].中国医药导报,2023,20(4):160-163.
- [6] 中国妇幼保健学会微创分会儿童耳鼻咽喉学组.儿童先天性梨状窝瘘诊断与治疗临床实践指南[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(12):1060-1064.
- [7] 朱晶,张睿,赵媛,等.内镜下低温等离子消融治疗不同炎症分期先天性梨状窝瘘45例[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2022,36(5):24-29.
- [8] Ahmed M, Yuan P, Lei JG, et al. From homeostasis to inflammation to autoimmunity: The potential impact of CRP[J]. *Inflammation*, 2025. Online ahead of print.
- [9] Chen Y, Yan A, Zhang L, et al. Comparative analysis of inflammatory biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis: IL-6, IL-8, SAA, CRP, and PCT[J]. *Open Life Sci*, 2025, 20(1):20221005.
- [10] 余青洲,王扬,雷涛,等.ESR、CRP和COX-2对骨科创伤术后感染诊断价值及与SIRS相关性[J].实用骨科杂志,2024,30(1):34-38.
- [11] 许宏,刘松,常青.社区获得性肺炎患者外周血RDW、NLR、CRP、D-二聚体水平与病情严重程度的相关性研究[J].感染、炎症、修复,2025,26(4):241-245.
- [12] Li N, Jia Y, Feng J, et al. Changes in the levels of WBC count, PCT, CRP and ESR in patients with acute community-acquired lower respiratory tract infections and their diagnostic value[J]. *Pak J Med Sci*, 2024, 40(3Part-II):405-409.
- [13] 梁璐,陈柳勤,陈良嗣,等.先天性梨状窝瘘继发颈深部感染的病原学分析及治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(7):514-518.
- [14] 杨帆.降钙素原水平对细菌性支气管炎病原菌类型鉴别及对莫西沙星用药的指导价值[J].中华实验和临床感染病杂志电子版,2025,19(2):116-123.
- [15] 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.
- [8] 谢程文,阙燕文,邱思花,等.高频超声联合声辐射脉冲成像技术在糖尿病肌少症中的应用价值[J].中国糖尿病杂志,2024,32(10):741-745.
- [9] 岳一婷,李红梅,薛晓燕,等.肌少症病人超声参数与体质指数、骨密度及骨骼肌质量指数的关系[J].护理研究,2024,38(11):1914-1918.
- [10] Fernández-Lázaro D, Hernández JLG, Lumbreras E, et al. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels Linked to Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) (rs2228570, rs2282679, rs10741657) in Skeletal Muscle Aging in Institutionalized Elderly Men Not Supplemented with Vitamin D[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11846-11859.
- [11] 邓嘉杰,阳琰,蔡玉兰,等.不同程度肌少症老年男性骨密度与血清25羟维生素D、鸢尾素的关系[J].实用医学杂志,2023,39(3):321-325.
- [12] Zhou D, Zeng C, Zhang L, et al. Serum ferritin is associated with sarcopenia and predicts long-term survival for gastric cancer undergoing radical gastrectomy [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(12):1341-1348.

(上接第600页)

量化风险评估下运动结合低分子肝素改善妊娠期VTE及D-D研究

陈捷* 黄秋英 李新枝

【摘要】目的 探讨基于Caprini风险评估模型分级下的运动结合低分子肝素治疗对妊娠期静脉血栓栓塞(VTE)及D-二聚体(D-D)等凝血指标的影响。**方法** 选取暨南大学附属顺德医院产科2022年1月至2024年12月收治的132名具VTE风险的妊娠期妇女,随机数字表法将其分为对照组和观察组,各66例。对照组接受常规运动和低分子肝素治疗,观察组予以量化风险评估下的分级运动和低分子肝素治疗。比较两组妇女围手术期指标、VTE及出血并发症的发生率、凝血功能、欧洲五维度三水平健康评定(EQ-5D-3L)量表评分的差异。**结果** 观察组妇女产后出血量较对照组少,产后首次下床活动时间较对照组短,差异有统计学意义($P<0.05$)。而在妊娠期及产后3个月内VTE发生率及出血并发症发生率方面,两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比,产后24h观察组部分凝血活酶时间更长,D-D及纤维蛋白原更低,产后3个月及6个月观察组EQ-5D-3L量表评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 基于Caprini量表分级的运动联合低分子肝素干预,可改善凝血状态,降低产后VTE及出血发生风险,提升妇女生活质量。

【关键词】 妊娠期;静脉血栓栓塞;D-二聚体;Caprini风险评估模型;低分子肝素

A study on the improvement of VTE and D-D in pregnancy by exercise combined with low molecular weight heparin under quantitative risk assessment

CHEN Jie*, HUANG Qiuying, LI Xinzhi

(Obstetrics, the Affiliated Shunde Hospital of Jinan University, Foshan, Guangdong, China, 528305)

【ABSTRACT】 Objective To explore the influence of exercise combined with low-molecular-weight heparin therapy based on the Caprini risk assessment model classification on coagulation indicators such as venous thromboembolism (VTE) and D-dimer (D-D) during pregnancy. **Methods** A total of 132 pregnant women at risk of VTE, who were admitted to the Obstetrics Department of Shunde Hospital, Jinan University, between January 2022 and December 2024, were selected and randomly assigned to either a control group or an observation group using a random number table method. Each group comprised 66 participants. The control group received standard exercise and low-molecular-weight heparin treatment, while the observation group was given graded exercise and low-molecular-weight heparin treatment under quantitative risk assessment. The differences in perioperative indicators, the incidence of VTE and bleeding complications, coagulation function, and the scores of the European Five-Dimensional Three-Level Health Assessment (EQ-5D-3L) scale were compared between the two groups. **Results** The postpartum hemorrhage volume of women in the observation group was lower than that in the control group, and the time for the first postpartum ambulation was shorter than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of the incidence of VTE and bleeding complications during pregnancy and within 3 months postpartum ($P>0.05$). Compared to the control group, the observation group had a longer partial thromboplastin time and lower D-D and fibrinogen levels 24 hours after delivery. The EQ-5D-3L scale scores in the observation group were higher than those in the control group at 3 and 6 months after delivery, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Exercise based on the Caprini scale classification combined with low-molecular-weight heparin intervention can improve the coagulation state, reduce the risk of postpartum VTE and bleeding, and enhance the quality of life of women.

【KEY WORDS】 Gestation period; Venous thromboembolism; D - dimer; Caprini risk assessment model; Low molecular weight heparin

基金项目:佛山市自筹经费类科技创新项目(2220001004766)

作者单位:暨南大学附属顺德医院产科,广东,佛山 528305

*通信作者:陈捷, E-mail: 18923242168@163.com

静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)是妊娠期严重并发症之一,妊娠期或产褥期女性血栓发生风险比非孕期高4~5倍^[1]。其可诱发肺栓塞,引发呼吸困难甚至猝死,还可导致下肢功能障碍及血栓后综合征,严重威胁孕产妇生命安全与生活质量。同时,母体血液循环异常可降低子宫与胎盘的血液供应,不利于胎儿生长发育,增加胎儿生长受限、早产、流产等不良妊娠结局风险^[2-3]。低分子肝素在血栓预防与治疗中疗效确切,其不通过胎盘屏障,对胎儿影响小,安全性良好。同时,适度运动可改善血液循环,降低血栓形成风险。目前临床常采用运动联合低分子肝素方案,对存在VTE风险的孕妇进行抗凝干预^[4]。但抗凝预防需建立在风险分层基础上,通过多学科协作制定个体化防治策略^[5]。其中,Caprini风险评估模型涵盖约40项血栓危险因素,可全面评估住院患者VTE风险,为妊娠期妇女制定个性化运动及低分子肝素方案提供依据^[6]。本研究旨在探讨Caprini风险评估模型分级下的运动结合低分子肝素治疗方案的有效性以及对相关指标的影响,为临床防治妊娠期VTE提供更科学的参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经暨南大学附属顺德医院理论委员会批准,伦理编号:JDSY-LL-2022032,选取暨南大学附属顺德医院产科2022年1月至2024年12月收治的132例具VTE风险的妊娠期妇女。纳入标准:①18~45岁妊娠期妇女;②有VTE、血栓形成病史或存在VTE风险者;③孕周及身体状况允许运动干预和低分子肝素治疗;④临床资料完整;⑤本人及家属知情同意。排除标准:①合并子痫前期、抗磷脂综合征等凝血相关异常;②患HELLP综合征;③先天性凝血功能异常;④胎儿生长迟缓或有流产倾向;⑤重要脏器功能障碍无法耐受治疗;⑥主动退出或因其他原因无法继续参与者。采用随机数字表法对纳入研究的对象分为对照组与观察组,各66例。对比两组的临床基线资料,差异无统计学意义($P > 0.05$),具备可比条件。见表1。

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

组别	n	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	孕次 (次)	分娩方式	
					顺产	剖宫产
观察组	66	30.29±5.64	25.21±1.16	0.91±0.20	42(63.64)	24(36.36)
对照组	66	30.76±5.49	25.62±1.54	0.97±0.26	47(71.21)	19(28.79)
χ^2/t 值		0.485	1.728	1.486	0.862	
P值		0.628	0.086	0.140	0.351	

1.2 方法

对照组予以常规运动和低分子肝素治疗。即在妊娠28周起,接受皮下注射0.6 mL低分子肝素[规格:0.6 mL:6150AXa IU;国药准字:H20223356;厂家:生产厂家为兆科药业(合肥)有限公司]治疗的同时,同时每日室内慢走20~30分钟,速度以舒适为宜。

观察组于妊娠28周起,予以量化风险评估下的分级运

动和低分子肝素治疗。运动干预前需依据量化风险评估结果确定患者病情分级并匹配对应方案,若风险评分变化,需同步调整运动等级。①低危(评分0~1分):仅运动干预。予肢体轻柔按摩,上肢小幅度放松、慢握拳、肩平举;下肢髌膝放松、直腿抬高5~8 cm、缓慢踝泵。每动作2组,每组5~8次,以无不适为度,运动后按摩10~15分钟。②中危(评分为2分):运动联合低分子肝素,临产前注射。每日2次轻度训练:缩唇腹式呼吸5分钟,上肢屈伸、握床栏坐起、握力训练,下肢直腿抬高10 cm、轻抬臀5 cm内(5~10秒)。每动作2~3组,每组8~12次,辅以慢走15分钟,不适即停。③高危(评分3~4分):运动联合低分子肝素,孕7月起每日0.6 mL。强度下调:腹式呼吸3分钟,上肢肩肘放松、轻握弹力球,下肢屈伸、直腿抬高8 cm、踝泵。每动作2组,每组5~8次,床边慢步10分钟(≤ 30 步/分),避免久站久坐。④极高危(评分 ≥ 5 分):以药物为主,运动为辅。产前每日低分子肝素0.6 mL,床上轻活动:深呼吸2分钟,轻柔翻身、上下肢轻柔活动、单方向踝泵。每动作1组,每组3~5次,每次5~10分钟,卧床进行,禁起身及大幅活动。

研究中若出现凝血异常、严重不良反应等不适宜继续参与的情况,经研究团队评估后,终止该对象参与,并依实际情况针对性管理,保障母婴安全。

1.3 观察指标

1.3.1 妇女围手术期指标、VTE及出血并发症的发生率

记录两组产后出血量及产后下床活动时间;记录并计算两组妊娠期及产后3个月内出现VTE及异常出血的发生率。

1.3.2 婴儿结局

统计两组新生儿体重,是否为早产儿、5 min新生儿Apgar评分(满分10分)。

1.3.3 凝血功能指标

于治疗前及产后24 h,抽取两组妇女清晨静脉血3 mL,置于抗凝管中,以3 000 r/min处理10分钟(离心半径为10 cm),取上层。采用SF-9200全自动血凝分析仪(赛科西德)或迈克H5200全自动血凝分析仪检测活化部分凝血活酶时间(Partial thromboplastin time, APTT),采用日立3500型生化分析仪检测D-二聚体(D-dimer, D-D)水平、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)水平。

1.3.4 生活质量

采用欧洲五维度三水平健康评定(EuroQol 5-Dimensions 3-Level, EQ-5D-3L)量表^[7]评估患者治疗前、产后3个月及6个月的生活质量。该量表涵盖行动能力、自我照料、日常生活能力、疼痛/不适、焦虑/抑郁5个维度,各维度计分范围均为0~2分,总分0~10分,分值越高意味着研究对象的生活质量越佳。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0分析本研究数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间行独立样本 t 检验,组间干预前后行配对 t 检验。 $P < 0.05$,表示差异具统计学意义。

2 结果

2.1 两组产后出血量、产后首次下床时间比较

观察组顺产妇产后出血量较对照组少,产后首次下床活动时间较对照组短,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组产后出血量、产后首次下床时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	产后出血量(mL)		产后首次下床活动时间(h)
		顺产(n=89)	剖宫产(n=43)	
观察组	66	423.37±7.52	311.81±12.51	18.06±2.37
对照组	66	427.10±8.97	306.71±11.97	19.18±2.08
t值		2.112	1.353	2.886
P值		0.038	0.184	0.005

2.2 两组VTE发生率及出血并发症发生率比较

在妊娠期及产后3个月内VTE发生率及出血并发症发生率方面,两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组VTE发生率及出血并发症发生率比较[n(%)]

组别	n	VTE发生率		出血并发症发生率	
		妊娠期	产后3个月内	妊娠期	产后3个月内
观察组	66	0	1(1.52)	0	0
对照组	66	1(1.52)	2(3.03)	3(4.55)	2(3.03)
χ^2 值		1.008	0.341	3.070	2.031
P值		0.315	0.559	0.080	0.154

2.3 两组婴儿结局比较

两组婴儿是否早产儿、体重、5min Apgar评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 两组婴儿结局比较[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	是否早产儿		体重(kg)	5 min Apgar评分
		是	否		
观察组	66	6(9.09)	60(90.91)	1.72±0.22	7.17±2.09
对照组	66	9(13.64)	57(86.36)	1.67±0.29	7.82±2.15
t值		0.677		1.116	1.761
P值		0.411		0.267	0.081

2.4 两组凝血功能指标比较

治疗前,两组妇女TT、D-D及FIB比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);产后24h,两组妇女APTT缩短,D-D及FIB升高,但观察组APTT长于对照组,D-D及FIB低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组EQ-5D-3L量表评分比较

治疗前,两组妇女EQ-5D-3L量表评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组产妇比较,产后3个月及6个月

观察组EQ-5D-3L量表评分升高更显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表6 两组EQ-5D-3L量表评分比较[($\bar{x}\pm s$),分]

组别	n	治疗前	产后3个月	产后6个月
观察组	66	5.61±1.05	7.71±1.31 ^a	8.64±0.97 ^{ab}
对照组	66	5.49±1.12	7.24±1.16 ^a	8.06±1.08 ^{ab}
t值		0.635	2.182	3.246
P值		0.526	0.031	0.002

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同组产后3个月比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

妊娠期VTE发病机制与妊娠期血流动力学及凝血系统重构相关。胎盘分泌的雌、孕激素升高,使凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅹ及纤维蛋白原增加,抑制抗凝血酶Ⅲ等,形成高凝环境。而随着妊娠进展,子宫增大压迫血管,致血液回流受阻、血流减缓,引发瘀滞。此外,血管牵拉、分娩损伤及妊娠期高血压致内皮功能障碍,激活外源性凝血途径,共同增加VTE风险^[8-9]。

本研究结果显示,两组在妊娠期及产后3个月内VTE发生率及出血并发症发生率方面,两组无显著差异,但与对照组比,观察组产后出血量更少,产后首次下床活动时间更短。表明运动联合低分子肝素作为基础干预方案,在预防妊娠期VTE及控制出血风险方面已显示出确切效果,而基于Caprini风险评估模型分级的治疗方案,可改善围产期临床指标。低分子肝素作为妊娠期VTE防治的首选抗凝药物,其核心机制在于通过选择性抑制凝血因子Xa活性,阻断凝血瀑布反应的关键环节,从而抑制血栓形成。同时,不影响血小板功能,对胎儿及胎盘血流无不良影响,兼具抗凝效果与安全性^[10]。而适度运动则通过规律的肌肉收缩加速静脉回流,降低血液瘀滞风险,同时改善血管内皮功能,减少促凝物质释放,二者协同形成“抗凝-改善血流”的双重保护机制^[11]。而基于Caprini风险评估模型分级的治疗方案实现了干预措施与个体风险的精准匹配,将孕妇划分为低、中、高危、极高等级,据此制定差异化方案,通过动态调整运动强度与药物剂量,在不增加出血风险的前提下优化了凝血-抗凝平衡,并通过针对性运动促进产后体能恢复,进而有效改善围产期临床指标^[12],且对新生儿结局无不良影响。

凝血功能指标的异常改变可通过影响血液高凝状态、促进血栓形成,与VTE的发生、发展密切相关。D-D是纤维蛋白降解产物,其升高表明体内存在血栓形成及纤溶系统激活。而APTT主要反映内源性凝血功能,是敏感筛查指标,延长提示凝血因子缺乏或抗凝物质存在;FIB反映凝血活

表5 两组凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	APTT(s)		D-D($\mu\text{g/L}$)		FIB(g/L)	
		治疗前	产后24h	治疗前	产后24h	治疗前	产后24h
观察组	66	31.58±2.16	26.27±2.29 ^a	246.27±28.61	410.36±29.84 ^a	5.51±0.65	6.15±0.93 ^a
对照组	66	31.38±2.09	25.16±2.22 ^a	252.49±29.47	421.37±31.08 ^a	5.67±0.79	6.50±0.79 ^a
t值		0.541	2.827	1.230	2.076	1.271	2.093
P值		0.590	0.005	0.221	0.040	0.206	0.038

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

寿胎丸、穴位贴敷联合黄体酮对早孕合并宫腔积液患者子宫血流、积液吸收及血清 β -HCG、P、E2水平的影响

张永蓉¹ 李慧² 张禹² 未欢^{1*}

[摘要] 目的 探究寿胎丸、穴位贴敷联合黄体酮对早孕合并宫腔积液患者的影响。方法 将2024年1月至2025年1月间绵阳市妇幼保健院收治的117例早孕合并宫腔积液患者纳入研究,采用随机数字表法将其分为联合治疗组(65例)和黄体酮治疗组(52例)。黄体酮治疗组给予黄体酮治疗,联合治疗组给予寿胎丸、穴位贴敷联合黄体酮治疗,两组均治疗2周。评估两组临床疗效,比较两组治疗前、治疗2周后血清性激素指标[β -人绒毛膜促性腺素(β -HCG)、孕激素(P)、雌二醇(E2)]、宫腔积液面积变化、子宫血流动力学指标[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰值流速/舒张期末流速比值(S/D)]、早期保胎成功率。结果 治疗2周后,联合治疗组治疗总有效率高于黄体酮治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清 β -HCG、P、E2均高于治疗前,且联合治疗组指标均高于黄体酮治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组宫腔积液面积减小,且联合治疗组宫腔积液面积小于黄体酮治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组PI升高,RI、S/D降低,且联合治疗组PI指标高于黄体酮治疗组,RI、S/D指标低于黄体酮治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组保胎成功率(92.31%)高于黄体酮治疗组(76.92%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 寿胎丸、穴位贴敷联合黄体酮治疗早孕合并宫腔积液患者疗效确切,不仅能缓解患者临床症状,还能调节激素分泌,改善子宫血流动力学,提高早期保胎成功率。

[关键词] 寿胎丸;穴位贴;黄体酮;宫腔积液;孕早期;子宫血流;积液吸收

Effects of Shoutai pills, acupoint application combined with progesterone on uterine blood flow, effusion absorption, and serum β -HCG, P and E2 levels in patients with early pregnancy complicated by intrauterine effusion

ZHANG Yongrong¹, LI Hui², ZHANG Yu², WEI Huan^{1*}

(1. Department of Gynecology, 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Mianyang Maternal and Child Health Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the therapeutic effects of Shoutai pills and acupoint application combined with progesterone on patients with early pregnancy complicated by intrauterine effusion. **Methods** A total of 117 women with early pregnancy complicated by intrauterine effusion were enrolled at Mianyang Maternal and Child Health Hospital between January 2024 and January 2025. Using a random number table method, participants were assigned to either a combined treatment group ($n=65$) or a progesterone treatment group ($n=52$). The progesterone treatment group received progesterone treatment, while the combined treatment group received Shoutai pills and acupoint application combined with progesterone. Both groups underwent a 2-week treatment. Clinical efficacy was evaluated by comparing changes before and after treatment in the following parameters: serum sex hormones levels [β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), progesterone (P), estradiol (E2)], intrauterine effusion area, uterine hemodynamic indexes [pulsability index (PI), resistance index (RI), ratio of peak systolic velocity to end-diastolic velocity (S/D)], and the early success rate of fetal preservation. **Results** After 2 weeks of treatment, the overall clinical efficacy in the combined treatment group was higher than that in the progesterone treatment group, with statistical significance ($P<0.05$). Serum levels of β -HCG, P, and E2 increased in the two groups after treatment, with significantly higher levels observed in the combined treatment group compared to the progesterone treatment group, with statistical differences ($P<0.05$). The intrauterine effusion area decreased in both groups, with a more pronounced reduction in the combined treatment group than in the progesterone treatment group, with statistical differences (all $P<0.05$). The PI increased while the RI and S/D ratio decreased in both groups, and the PI in the combined treatment group was higher while the

基金项目:四川省妇幼医学科技创新课题项目(FXYB22)

作者单位:1. 绵阳市妇幼保健院妇科,四川,绵阳 621000

2. 绵阳市妇幼保健院中医科,四川,绵阳 621000

*通信作者:未欢, E-mail: 13778058066@163.com

RI and S/D were lower than those in the progesterone treatment group, with statistical differences (all $P < 0.05$). Moreover, the fetal protection success rate was higher in the combined treatment group (92.31%) compared with that in the progesterone treatment group (76.92%), with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Shoutai pills combined with acupoint application and progesterone demonstrate definite efficacy in treating early pregnancy with intrauterine effusion. This combined therapy not only alleviates clinical symptoms but also regulates hormone secretion, improves uterine hemodynamics, and enhances the early success rate of fetal protection.

[KEY WORDS] Shoutai pills; Acupoint application; Progesterone; Intrauterine effusion; Early pregnancy; Uterine blood flow; Effusion absorption

宫腔积液是临床常见症状,微量积液短期内对妊娠影响较小,但长期积液可能诱发子宫收缩,影响胚胎发育,最终导致流产^[1]。研究显示,早孕合并宫腔积液先兆流产发生率高达25%~40%,患者可能表现出阴道出血、下腹坠痛、腰骶疼痛等症状。目前,西医治疗早孕合并宫腔积液的常用药物为黄体酮^[2]。中医将宫腔积液归属为“胎漏”、“胎动不安”、“滑胎”等范围,根据病机不同将其分为肾虚、脾肾两虚、气血虚正、肾虚血瘀等证型^[3],治疗该疾病主要以固肾养气、补血、清热、化痰为主,采用中药复方制剂联合穴位治疗^[4]。本院采用的中药内服结合中医外治项目联合西医治疗早孕合并宫腔积液取得显著成效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2024年1月至2025年1月绵阳市妇幼保健院收治的117例早孕合并宫腔积液患者纳入研究,采用随机数字表法将其分为联合治疗组(65例,给予寿胎丸、穴位敷贴联合黄体酮治疗)和黄体酮治疗组(52例,给予黄体酮治疗)。纳入标准:①年龄>18岁;②超声诊断为宫内早孕且宫腔内可见积液;③中医诊断标准参考《中医妇科学》^[5]胎动不安肾虚血瘀证,主证:小腹胀痛、腰膝酸软、少量阴道出血,次证:脉沉细滑或沉涩或舌苔发白、头晕耳鸣、面部色沉;④患者及其家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并肝、肾等其他重要器官重大疾病者;②合并生殖道畸形、子宫肌瘤等影响宫腔形态疾病者;③对本次研究用药过敏者;④合并精神疾病,不能配合治疗和随访者。两组年龄、孕周、宫腔积液量等资料比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。见表1。本次研究已通过医院伦理委员会审批(批件号:MYFY-01-Ky-2023003)。

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

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	体质指数(kg/m^2)	宫腔最大分离前后径(mm)	流产史
联合治疗组	65	26.71±5.32	8.25±1.32	22.31±2.14	0.50±0.14	15(23.08)
黄体酮治疗组	52	25.44±5.80	7.96±1.50	22.54±2.55	0.52±0.21	13(25.00)
t/χ^2 值		1.233	1.111	0.530	0.616	0.059
P 值		0.220	0.269	0.597	0.539	0.809

1.2 治疗方案

黄体酮治疗组黄体功能不全患者口服黄体酮胶囊20 mg/日(qd);甲状腺功能减退患者口服甲状腺片;易栓症患者联合使用低分子肝素(如达肝素钠)与低剂量阿司匹林。

其中,无栓塞史者用预防剂量(5 000 IU/日皮下注射),有栓塞史者用治疗剂量(100 IU/kg q12h皮下注射)。联合治疗组在黄体酮治疗组基础上,联合中医综合治疗,具体措施如下。①寿胎丸口服。处方:菟丝子120 g(炒炖)桑寄生60 g,川续断60 g,真阿胶60 g。制法:上药将前三味轧细,水化阿胶和为丸,每丸重0.3 g。用法用量:20丸/服,温水送服,2次/天。气虚者,加人参60 g;大气陷者,加生黄耆90 g;食少者,加炒白术60 g;有寒者,加炒补骨脂60 g;有热者,加生地60 g。②穴位贴敷:选用杜仲、桑寄生、黄芪、党参、阿胶,经粉碎、过筛后,用凡士林调成膏状,制成1 cm×1 cm×0.5 cm药饼,用方形医用胶布将其固定在穴位处。选取关元、气海、肾俞、足三里等穴位进行贴敷,每次贴敷4~6小时,每周贴敷3次,以调节气血,改善孕妇的身体状况。两组均连续治疗1个疗程共14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效

参照《中医妇科学》^[5]中胎动不安疗效标准制定疗效评价标准。显效:阴道停止出血、腹痛、腰酸等临床症状完全消失,孕囊周围液体暗区完全吸收,孕囊正常发育;有效:阴道停止出血、腹痛、腰酸等临床症状基本消失,孕囊周围液体暗区明显被吸收,孕囊正常发育;无效:阴道流血不止或出血量增多,甚至排除妊娠物,腰酸、腹痛等症状加剧,孕囊周围液性暗区增大,孕囊未见增大或反而萎缩,心搏消失,不能继续妊娠。治疗总有效率=(显效+有效)/样本量×100%。

1.3.2 血清性激素指标

采集两组治疗前后外周静脉血8 mL,以3 000 r/min转速,离心半径12 cm,离心10 min,分离上清液,用全自动检测仪分析 β -人绒毛膜促性腺素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)、孕激素(progesterone, P)、雌二醇(estradiol, E2)水平。

1.3.3 宫腔积液面积变化

通过阴道B超检测治疗前后患者宫腔出现无回声区或子宫内膜区域,测量宫腔分离最大前后径。

1.3.4 子宫血流动力学指标

采用彩色多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),以5.0~7.5 Hz的探头频率获取三个以上形态一致、清晰的血液频谱图像,计算搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)、收缩期峰值流速/舒张期末流速比值(ratio of peak systolic velocity to end-diastolic velocity, S/D)。

1.3.5 保胎成功率

随访至孕12周,统计两组的早期保胎成功率。

1.4 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 26.0 分析数据。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 Fisher 精确概率检验或 χ^2 检验。组间疗效比较用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 2 周后,联合治疗组治疗总有效率高于黄体酮治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合治疗组	65	21	41	3	62(95.38)
黄体酮治疗组	52	12	30	10	42(80.77)
Z/χ^2 值			1.995		6.248
P 值			0.046		0.012

2.2 两组血清性激素指标比较

治疗 2 周后,两组血清 β -HCG、P、E2 水平均高于治疗前,且联合治疗组各指标均高于黄体酮治疗组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.3 两组宫腔积液面积变化比较

治疗 2 周后,两组宫腔积液面积较治疗前缩小,且联合治疗组宫腔积液面积小于黄体酮治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组宫腔积液面积变化比较 [$(\bar{x} \pm s)$, cm^2]

组别	n	宫腔积液面积	
		治疗前	治疗后
联合治疗组	65	3.21 \pm 0.87	1.05 \pm 0.32 ^a
黄体酮治疗组	52	3.15 \pm 0.85	1.89 \pm 0.56 ^a
t 值		0.374	10.196
P 值		0.709	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组血清性激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β -HCG(ng/mL)		P(ng/mL)		E2(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	65	38.05 \pm 5.24	49.85 \pm 5.02 ^a	20.21 \pm 3.21	35.67 \pm 5.43 ^a	450.23 \pm 80.12	890.56 \pm 120.34 ^a
黄体酮治疗组	52	37.91 \pm 5.11	44.14 \pm 5.17 ^a	19.87 \pm 3.05	30.21 \pm 4.56 ^a	440.12 \pm 75.34	750.34 \pm 100.23 ^a
t 值		0.145	6.033	0.582	5.797	0.696	6.737
P 值		0.885	<0.001	0.562	<0.001	0.488	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 5 两组子宫血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PI		RI		S/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	65	0.62 \pm 0.15	1.22 \pm 0.11 ^a	1.05 \pm 0.35	0.65 \pm 0.10 ^a	13.58 \pm 3.21	8.92 \pm 1.04 ^a
黄体酮治疗组	52	0.65 \pm 0.10	1.05 \pm 0.24 ^a	1.14 \pm 0.38	0.79 \pm 0.22 ^a	13.66 \pm 3.50	9.77 \pm 1.64 ^a
t 值		1.238	5.086	1.330	4.577	0.129	3.410
P 值		0.218	<0.001	0.186	<0.001	0.898	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组子宫血流动力学指标比较

治疗 2 周后,两组 PI 高于治疗前,RI、S/D 低于治疗前,且联合治疗组 PI 指标高于黄体酮治疗组,RI、S/D 指标低于黄体酮治疗组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 5。

2.5 两组保胎成功率比较

联合治疗组早期保胎成功率为 92.31%,高于黄体酮治疗组的 76.92%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组保胎成功率比较 [$n(\%)$]

组别	n	保胎失败率	保胎成功率
联合治疗组	65	5(7.69)	60(92.31)
黄体酮治疗组	52	12(23.08)	40(76.92)
χ^2 值			5.506
P 值			0.019

3 讨论

孕早期宫腔积液是临床常见现象,但研究指出宫腔积液可能引发不良妊娠结局^[6]。中医在治疗早期妊娠先兆流产方面经验丰富。清代医学家张锡纯在《医学衷中参西录》^[7]中指出,“胎在母腹……皆赖肾气做强”,强调肾脏在妊娠过程中的重要作用,并创制寿胎丸,用以补肾固本,安胎宁神。

本次研究结果显示,治疗 2 周后,联合治疗组早期保胎成功率提升。分析原因:寿胎丸方中菟丝子补肾益精,为君药,能滋补肝肾,益精养血,促进胚胎的生长发育;桑寄生、川续断补肝肾、强筋骨、安胎,协助菟丝子增强补肾安胎之力;阿胶滋阴补血,止血安胎,使全方在补肾的基础上,兼顾了养血止血的功效^[8]。本研究结果还显示,联合治疗组子宫血流动力学明显改善,宫腔积液面积较黄体酮治疗组明显缩小。现代药理研究表明^[9],寿胎丸中的多种成分具有调节内分泌、增强机体免疫力、改善子宫血液循环等作用。穴位贴敷选用具有补肾安胎、活血化瘀功效的中药,如杜仲、桑寄生等,通过穴位刺激和药物经皮吸收发挥作用^[10]。关元、气海为任脉穴位,与生殖系统密切相关,能培补元气、益肾固精;肾俞为肾之背俞穴,可补肾益精、调节肾的功能;足三里为足阳明胃经的主要穴位之一,能健脾和

胃、扶正培元^[11]。药物通过穴位渗透,进入人体经络气血,调节脏腑功能,补肾安胎,改善局部血液循环,促进宫腔积液的吸收^[12],与西医治疗协同作用,提高了保胎的成功率。本研究表明,治疗2周后,联合治疗组血清性激素指标较黄体酮治疗组改善明显,提示寿胎丸、穴位贴敷联合黄体酮治疗方式能更有效地促进胚胎发育。这可能是由于黄体酮类药物直接作用于内分泌系统,补充孕激素,改善胎盘血液循环^[13];而中医的寿胎丸从整体上调节孕妇的身体机能,补肾固冲^[14],两者协同作用,更好地维持了妊娠所需的激素平衡。

综上所述,采用中医外治项目结合西医治疗能更有效地改善早孕合并宫腔积液患者的病情,提高保胎成功率,减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] 卢玲,吴春芳,钱绿丽,等.何氏补肾凉血安胎方联合心理干预治疗肾虚血热型早期先兆流产合并宫腔积液临床研究[J].新中医,2020,52(9):92-94.
- [2] 章艳玲.地屈孕酮联合黄体酮对早期先兆流产患者性激素、免疫功能、阴道微生态及保胎效果的影响[J].西北药学杂志,2025,40(1):200-204.
- [3] 吴春芳.补肾凉血安胎法治疗肾虚血热型先兆流产合并宫腔积液临床研究[J].新中医,2020,52(3):93-96.

- [4] 鲁颖晔.补肾化痰安胎法联合穴位贴敷治疗先兆流产合并宫腔积液疗效观察[J].广西中医药,2021,44(5):5-8.
- [5] 冯晓玲,张婷婷.《中医妇科学》[M].新世纪第五版.北京:中国中医药出版社,2021,160-162.
- [6] 黄艳茜,郜洁,邓高丕.邓高丕基于固冲通络辨治先兆流产合并宫腔积液经验[J].中医药导报,2023,29(10):173-176.
- [7] 张煦园,郭璇,肖雅丹,等.基于《医学衷中参西录》浅述张锡纯代赭石用药经验[J].吉林中医药,2025,45(4):475-478.
- [8] 杜乐,潘丁晨,沈明洁,等.寿胎丸治疗复发性自然流产作用机制研究进展[J].河北中医,2021,43(3):511-515.
- [9] 王丽君,李楠,李倩,等.寿胎丸通过miR-320a/HIF-1 α 调控血管生成改善子宫内膜容受性的机制研究[J].时珍国医国药,2025,36(10):1830-1837.
- [10] 陈惠惠,陈慧,冯文图,等.安胎止血散穴位贴敷辅助治疗肾虚型先兆流产临床研究[J].山东中医杂志,2025,44(1):78-84.
- [11] 高利伟,崔雪梅,李璞.滋肾育胎丸结合穴位贴敷辅助先兆流产脾肾两虚型临床观察[J].实用中医药杂志,2025,41(5):1046-1048.
- [12] 肖爱美,马玲,梅金凤,等.补肾安胎化痰止血法结合穴位贴敷治疗早期先兆流产伴宫腔积液的临床疗效观察[J].中国当代医药,2025,32(23):111-115.
- [13] 关木馨,王宇,朱梦一,等.寿胎丸治疗早期先兆流产研究进展[J].中华中医药学刊,2025,43(8):96-100.
- [14] 吕新风,宋平,朱海燕,等.加味寿胎丸联合穴位贴敷治疗早期妊娠宫腔积液的临床观察[J].江西中医药大学学报,2024,36(4):39-41+45.

(上接第607页)

性,升高提示血栓风险增高^[13-14]。本研究表明,产后24h,两组妇女APTT缩短,D-D及FIB升高,反应分娩后机体仍处于相对高凝状态。而观察组APTT更长,D-D及FIB更低,提示基于Caprini风险评估模型分级的治疗方案在改善凝血状态方面更具优势,可能得益于个体风险差异精准匹配低分子肝素剂量与运动强度,在强化抗凝效果的同时减少血栓形成底物,从而更有效地平衡凝血与抗凝系统^[15]。此外,研究结果显示产后3个月及6个月,观察组EQ-5D-3L量表评分高于对照组,表明量化风险评估下的运动联合低分子肝素干预,不仅在改善凝血功能、降低产后出血风险方面作用显著,还能通过针对性运动促进身体机能恢复,在生理功能、心理状态等多个维度均得到改善,进而显著提升整体生活质量。

综上所述,基于Caprini量表分级的运动联合低分子肝素干预,可有效改善妊娠期VTE高风险产妇的凝血状态,降低产后出血风险,提升产后生活质量,为临床防治提供科学参考。

参考文献

- [1] Mojaddedi S, Jamil J, Abraham A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period: an updated review.[J]. Minerva medica, 2025, 116(1): 62-74.
- [2] 熊英,苏琪,刘沛.2015-2019年西安地区产妇产褥期静脉血栓栓塞症影响因素分析[J].华南预防医学,2022,48(8):970-973.
- [3] McNestry C, Killeen L S, Crowley KR, et al. Pregnancy complications and later life women's health[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023, 102(5): 523-531.
- [4] 黄晓晴,王子莲.低分子肝素在产科的应用[J].实用妇产科

- 杂志,2024,40(6):437-440.
- [5] Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy[J]. Thromb Res, 2022, 211: 106-113.
- [6] 褚彦香,周雁荣,胡凯利,等. Caprini 风险评估模型在静脉血栓栓塞症护理中的研究进展[J]. 护理学杂志, 2023, 38(15):126-129.
- [7] 李培雯,贺嘉慧,马喜民,等.基于EQ-5D-3L的宁夏回族自治区农村居民健康相关生命质量与卫生服务利用的关系研究[J].中国全科医学,2023,26(19):2361-2368.
- [8] 徐琴,周容.妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的流行病学特征及发生机制[J].实用妇产科杂志,2022,38(5):321-324.
- [9] Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, et al. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions[J]. Vascular health risk managem, 2023, 19:469-484.
- [10] Philippa M, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period[J]. Cochr Datab System Rev, 2021, 3(3):CD001689.
- [11] 梁爽,陈叙.妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症非药物预防的方法及其评价[J].实用妇产科杂志,2022,38(5):333-335.
- [12] 李东言,魏玉梅.围产期静脉血栓栓塞症的预防与处理[J].中国实用妇科与产科杂志,2025,41(6):614-618.
- [13] 刘璇,张斌斌,刘晓杰,等.血清D-D水平联合caprini评估对髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的预测效能[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(4):626-629.
- [14] Zhang Y, Li H, Guo W, et al. Predictive value of coagulation function and D-dimer for pregnancy outcome in pregnancy-induced hypertension[J]. Am J Transl Res, 2023,15(2):1150-1158.
- [15] 王丽,王宝彦,翁艳敏,等.导管接触性溶栓患者出血风险分级管理方案的制订及应用[J].中华护理杂志,2020,55(7):982-987.

高淳区三所医院 COPD 患者合并呼吸衰竭现状及危险因素分析

周红霞¹ 赵玲花^{2*} 王楠¹

[摘要] 目的 回顾性调查高淳区三所医院慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中呼吸衰竭的发病情况,并探究其危险因素。方法 回顾性选取南京市高淳人民医院、高淳区中医院和高淳区桤溪中心卫生院2022年2月至2024年12月收治的COPD患者1270例为研究对象,根据是否并发呼吸衰竭分为合并组($n=512$)与未合并组($n=758$),收集并比较两组临床资料。采用多因素 Logistic 分析 COPD 患者并发呼吸衰竭的独立危险因素并构建预测模型。结果 1270 例 COPD 患者中 512 例患者发生呼吸衰竭,发生率为 40.31%。LASSO 回归共筛选出 10 个变量:年龄、合并糖尿病比例、药物治疗依从性、每年急性加重次数、GOLD、白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、纤维蛋白原、NLR;多因素分析显示,年龄、每年急性加重次数 ≥ 2 次、GOLD 分级为 3、4 级、C 反应蛋白、降钙素原、NLR 水平升高为 COPD 患者合并呼吸衰竭的独立危险因素($P<0.05$);基于上述因素构建的预测模型曲线面积为 0.938(95% CI: 0.922~0.953)。结论 COPD 患者合并呼吸衰竭的发生率较高,年龄、每年急性加重次数 ≥ 2 次、GOLD 分级为 3-4 级、C 反应蛋白、降钙素原、NLR 水平升高是其危险因素,据此构建的模型可用于风险评估。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;呼吸衰竭;现状调查;危险因素

Analysis of the status and risk factors of respiratory failure in COPD patients from three hospitals in Gaochun District

ZHOU Hongxia¹, ZHAO Linghua^{2*}, WANG Nan¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 2. Geriatrics Department, Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 211300)

[ABSTRACT] **Objective** To examine the incidence of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and identify its risk factors. **Methods** A total of 1270 COPD patients treated in three hospitals in Gaochun District from February 2022 to December 2024 were enrolled. Based on the presence of respiratory failure, they were divided into a combined group ($n=512$) and a non-combined group ($n=758$). Clinical data were collected and compared. Multivariate logistic regression was used to analyze independent risk factors and establish a predictive model. **Results** Among the 1270 patients, 512 developed respiratory failure, resulting in an incidence of 40.31%. LASSO regression selected 10 variables. Multivariate analysis identified age, having ≥ 2 acute exacerbations per year, GOLD grades 3-4, and elevated levels of C-reactive protein, procalcitonin, and NLR as independent risk factors for respiratory failure in COPD patients ($P<0.05$). The prediction model based on these factors showed an AUC of 0.938 (95% CI: 0.922~0.953). **Conclusion** The incidence of respiratory failure in COPD patients is relatively high. Risk factors include age, frequent acute exacerbations, advanced GOLD grade, and elevated inflammatory markers. The constructed model provides a useful tool for risk assessment.

[KEY WORDS] Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure; Current status survey; Risk factors

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种由小气道疾病和肺实质破坏共同导致的、以持续性气流受限为核心特征的慢性疾病,患者常见表

现为呼吸困难、咳嗽和咳痰^[1]。在急性加重期,由于肺功能残气量增加、肺顺应性下降及气道阻力显著增大,COPD患者常出现通气和换气功能严重障碍,从而引发气体交换异

基金项目:南京市卫生科技医药卫生科研课题项目(YKK23249)

作者单位:1.南京市高淳人民医院呼吸与危重症医学科,江苏,南京211300

2.南京市高淳人民医院老年科,江苏,南京211300

*通信作者:赵玲花, E-mail:18952072719@163.com

常,甚至进展为呼吸衰竭^[2]。近年研究表明^[3],COPD急性加重患者是并发呼吸衰竭的高危人群,其中II型呼吸衰竭是临床管理面临的重要挑战及导致死亡的主要原因之一。因此,及早识别COPD并发呼吸衰竭的相关危险因素并实施针对性的干预措施,对于减少呼吸衰竭的发生,改善COPD患者的预后至关重要。但目前,国内相关研究较多关注于COPD的临床治疗与流行病学特征,对特定区域COPD患者合并呼吸衰竭的现状及其危险因素的针对性分析仍相对缺乏^[4]。为了制定更精准的预防策略、改善患者预后、提高生活质量,并降低COPD相关呼吸衰竭的疾病负担,特开展本次研究调查高淳区三所医院COPD患者中呼吸衰竭的发病现状,并探究其影响因素,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究样本量基于事件数原则估算,即每个变量至少需10例样本。根据文献,COPD急性加重期并发呼吸衰竭的加权平均比例为37.41%^[5]。经计算,所需最小样本量为268例,考虑20%的失访或脱落,最终确定至少需纳入335例患者。

回顾性选取南京市高淳人民医院、高淳区中医院和高淳区桤溪中心卫生院2022年2月至2024年12月收治的COPD患者为研究对象。纳入标准:①与COPD的诊断标准相符^[6];②临床资料完整且为初次住院。排除标准:①合并其他肺部疾病或严重全身性疾病;②患有其他可能导致呼吸衰竭的疾病,或入院前已存在呼吸衰竭。研究初步收集COPD患者资料1308例,经筛选,共1270例符合标准并纳入分析,样本量已满足最低要求。本研究获南京市高淳人民医院伦理委员会批准(编号:AF/SC-05/01.0)。

1270例患者中,数据总体缺失比例为8.76%,其中完整案例992例(占78.11%)。Little's MCAR检验提示缺失并非完全随机($P<0.001$),但进一步分析未发现缺失与结局(呼吸衰竭)存在独立关联,故判定缺失机制为随机缺失。若采用完整案例分析将损失超过20%样本,可能引入选择偏倚,故最终选择多重插补法处理缺失数据,以保障模型稳健性。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据入组患者急性加重期时,未吸氧状态下测得的动脉血氧分压水平进行分组,若 <60 mmHg,则纳入合并组($n=512$),其余则纳入未合并组($n=758$)^[7]。

1.2.2 临床资料收集

通过病历系统提取并汇总患者的临床资料,包括:①基础特征:年龄、性别、吸烟(≥ 20 包/年)、生物燃料暴露(接触生物燃料烟雾 ≥ 6 个月)及流感疫苗接种情况;②合并症:冠心病、糖尿病、高血压;③实验室指标:入院24h内红细胞、血小板、白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降

率、纤维蛋白原、中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)、FEV₁占预计值百分比(FEV₁% pred)、FEV₁/FVC;④病情情况:COPD全球倡议(GOLD)分级(1级:FEV₁% pred $\geq 80\%$;2级:50% \leq FEV₁% pred $< 80\%$;3级:30% \leq FEV₁% pred $< 50\%$;4级:FEV₁% pred $< 30\%$ ^[8])、每年急性加重次数、病程;⑤治疗方案:糖皮质激素、支气管扩张剂、抗菌药物、家庭氧疗、家庭无创通气史及药物治疗依从性(根据药房记录,若实际用量 \geq 处方量的80%,则依从性良好)。

1.3 统计学方法

以SPSS 25.0进行数据分析,计量资料以Kolmogorov-Smirnov检验正态性,若符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;若不符,则以M(Q1, Q3)表示,行Mann-Whitney U 检验;计数/等级资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 秩和检验。采用LASSO回归筛选与COPD患者并发呼吸衰竭的相关变量,通过多因素Logistic分析明确COPD患者合并呼吸衰竭的独立危险因素,并构建预测模型。通过受试者工作特性曲线(ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow检验及校准曲线评估模型区分度和校准度。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料对比

1270例COPD患者中共512例患者发生呼吸衰竭,发生率为40.31%。两组性别、年龄、合并糖尿病比例、药物治疗依从性、每年急性加重次数、GOLD分级、FEV₁% pred、白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、纤维蛋白原、NLR水平相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 基于LASSO筛选COPD患者并发呼吸衰竭的影响因素

采用LASSO回归对表1中所有自变量进行特征筛选,通过十折交叉验证确定最佳正则化参数 λ ,当距离均方误差一倍标准误惩罚值时,模型表现最优,最终筛出10个变量:年龄、合并糖尿病比例、药物治疗依从性、每年急性加重次数、GOLD、白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原、纤维蛋白原、NLR。

2.3 COPD患者合并呼吸衰竭的多因素分析

以合并呼吸衰竭为因变量(未合并=0,合并=1)行Logistic回归分析。结果显示,年龄、每年急性加重次数 ≥ 2 次、GOLD分级为3~4级、C反应蛋白、降钙素原、NLR水平升高为COPD患者合并呼吸衰竭的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.4 列线图模型的构建与验证

根据多因素分析结果,采用R软件构建列线图。Hosmer-Lemeshow检验结果显示,ROC显示,该模型的曲线下面积(Area under the curve, AUC)为0.938(95% CI: 0.922~0.953),敏感度为83.80%,特异度为95.80%。校准曲线显示,该模型的平均绝对值误差为0.036。见图1。

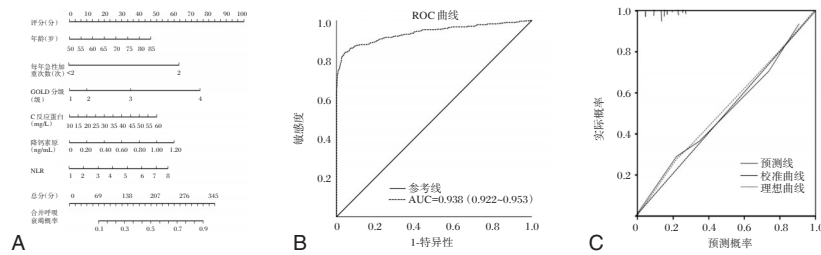
表1 两组临床资料对比 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	n	合并组(n=512)	未合并组(n=758)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别					
男	779	334(65.23)	445(58.71)	5.490	0.019
女	491	178(34.77)	313(41.29)		
糖尿病					
有	279	137(26.76)	142(18.73)	11.478	0.001
无	991	375(73.24)	616(81.27)		
GOLD分级					
1级	109	37(7.23)	72(9.50)	5.517	<0.001
2级	577	192(37.50)	385(50.79)		
3级	467	217(42.38)	250(32.98)		
4级	117	66(12.89)	51(6.73)		
每年急性加重次数					
≥2次	213	109(21.29)	104(13.72)	12.541	<0.001
<2次	1 057	403(78.71)	654(86.28)		
药物治疗依从性					
良好	525	180(35.16)	345(45.51)	13.521	<0.001
不佳	745	332(64.84)	413(54.49)		
年龄(岁)		69.26±6.83	67.51±4.68	5.912	<0.001
白细胞($\times 10^9/L$)		8.06±2.94	7.21±1.36	6.937	<0.001
C反应蛋白(mg/L)		31.25(4.50, 59.87)	24.37(6.54, 40.51)	17.445	<0.001
降钙素原(ng/mL)		0.41(0.01, 1.11)	0.16(0.01, 0.36)	23.753	<0.001
红细胞沉降率(mm/h)		25.26±3.12	20.83±2.97	25.547	<0.001
纤维蛋白原(g/L)		4.51±0.82	4.07±0.44	12.371	<0.001
NLR		6.14±0.67	5.48±0.80	15.377	<0.001
FEV ₁ % pred (%)		55.29±13.76	61.23±12.17	8.091	<0.001

注:C反应蛋白、降钙素原为非正态分布数据。

表2 COPD患者合并呼吸衰竭的多因素分析

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
合并糖尿病	无=0, 有=1	0.737	0.421	3.065	2.090	0.916~4.769	0.080
药物治疗依从性	良好=0, 不佳=1	0.314	0.228	1.897	1.369	0.876~2.140	0.168
每年急性加重次数	<2次=0, ≥2次=1	1.037	0.382	7.369	2.821	1.334~5.964	0.007
GOLD分级							
2级		0.124	0.067	3.426	1.132	0.993~1.291	0.064
3级	1级=0, 2级=1, 3级=2, 4级=3	0.251	0.116	4.682	1.285	1.024~1.613	0.030
4级		0.803	0.275	8.526	2.232	1.302~3.827	0.004
年龄	连续变量	0.143	0.059	5.874	1.154	1.028~1.295	0.015
白细胞计数	连续变量	0.047	0.031	2.299	1.048	0.986~1.138	0.129
C反应蛋白	连续变量	0.162	0.073	4.925	1.176	1.019~1.357	0.027
降钙素原	连续变量	0.268	0.096	7.793	1.307	1.083~1.578	0.005
纤维蛋白原	连续变量	0.180	0.219	0.676	1.197	0.779~1.839	0.411
NLR	连续变量	0.125	0.061	4.199	1.133	1.005~1.277	0.040



注:A为预测模型列线图;B为ROC曲线图;C为校准曲线图。

图1 列线图模型的构建与验证

3 讨论

呼吸衰竭是COPD病程中一种常见且危及生命的严重并发症,与患者不良预后及较高的病死率密切相关^[9]。然

而,若能对此类患者实施及时干预,多数患者的病情仍有望得到控制并趋于稳定。因此,深入探讨COPD患者合并呼吸衰竭的危险因素,对于早期筛查高危个体、实施针对性干预措施具有重要意义。

本研究显示, COPD患者并发呼吸衰竭的比例为40.31%,与既往研究报告的数据相近^[10]。提示高淳区COPD患者并发呼吸衰竭几率较高,疾病负担与防治形势较为严峻。进一步分析显示年龄、每年急性加重次数 ≥ 2 次、GOLD分级为3~4级、C反应蛋白、降钙素原及NLR水平升高为COPD患者合并呼吸衰竭的独立危险因素。其可能原因为:随着年龄增长,胸廓顺应性下降,呼吸肌力量及耐力减退,使老年患者更易出现呼吸肌疲劳和通气不足,从而增加呼吸衰竭风险^[11]。同时,COPD患者常因多重用药、认知不足等因素导致治疗依从性降低,病情控制不稳定,进一步升高呼吸衰竭风险。其次,频繁急性加重会反复损伤气道上皮,促进气道重塑与纤维化,加重不可逆的气流受限,加速肺功能下降,进而增加呼吸衰竭发生可能。Bae等^[12]研究表明,频繁急性加重是导致FEV₁下降速度加快的重要因素,且急性期过后,患者肺功能也常无法恢复至加重前水平。GOLD 3~4级代表患者存在重度气流受限,基础肺功能差^[13]。重度气道阻塞可导致肺过度充气,增加呼吸功,并破坏肺泡壁与毛细血管床,导致气体交换面积减少、通气/血流比例失调,进而诱发呼吸衰竭。陈艳等^[14]研究也证实,GOLD分级较高的患者并发呼吸衰竭的风险显著增加。此外,C反应蛋白、降钙素原和NLR均是反映机体炎症程度的标志物,其水平升高反映全身炎症反应加剧。而强烈的全身炎症状态可促进蛋白质分解,导致呼吸肌与外周肌消耗和功能障碍,推动呼吸衰竭发生。同时,大量炎症介质释放可引起气道黏膜水肿、黏液栓形成,进一步加重气道阻塞^[15]。因此,临床应重点关注具有上述危险因素的COPD患者,及时调整治疗方案,预防呼吸衰竭的发生。

此外,本研究基于上述危险因素构建并验证了COPD患者并发呼吸衰竭的列线图预测模型。结果显示,该预测模型的AUC为0.938,提示其区分度较好; Hosmer-Lemeshow检验和校准曲线结果表明该模型校准度良好,预测概率与实际结局一致性较高。以某COPD患者为例,若患者65岁(20分),每年急性加重2次(60分),GOLD分级为3级(35分),C反应蛋白40 mg/L(30分),降钙素原0.80 ng/mL(40分),NLR为7.00(50分),则总分为215分。从列线图预测模型中可看出,该患者并发呼吸衰竭的风险约为64.90%。可见该模型有助于临床医生更高效地评估呼吸衰竭风险,从而做出更精准的临床决策以改善患者预后。

综上所述,COPD患者合并呼吸衰竭的发生率较高,其危险因素包括高龄、每年急性加重次数 ≥ 2 次、GOLD 3~4级、C反应蛋白、降钙素原及NLR水平升高。本研究的创新之处在于综合了人口学特征、肺功能分级和血清标志物等多维指标,突破了传统上仅依赖症状或肺功能评估的局限,有助于实现高危患者的早期识别与干预。

参考文献

- [1] 张小辉,刘喜娟.多索茶碱联合芪地汤治疗慢性阻塞性肺疾病咳嗽症状的临床效果[J].中国防痨杂志,2025,47(S1):184-187.
- [2] 黄新.纳肾降肺平喘汤联合无创呼吸机治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的临床效果分析[J].中国防痨杂志,2025,47(S1):204-207.
- [3] 周修业,王贇生,胡文民,等.PIV对AECOPD患者并发II型呼吸衰竭的预测效能[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(05):886-889.
- [4] 董晨章,顾亦斌,顾淑君.常熟市某乡镇 ≥ 40 岁居民慢性阻塞性肺疾病筛查及危险因素分析[J].华南预防医学,2024,50(08):754-757.
- [5] Galerneau LM, Bailly S, Terzi N, et al. Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the ICU: An Observational Study From the OUTCOMEREA Database, 1997-2018[J]. Crit Care Med, 2023, 51(6): 753-764.
- [6] 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.
- [7] 罗普荣,李沛琴.ICU床旁支气管镜联合有创机械通气治疗老年急性肺不张合并呼吸衰竭的临床效果[J].中国老年学杂志,2025,45(14):3381-3385.
- [8] Ogata H, Tsubouchi K, Takano T, et al. Mortality and exacerbation risk according to GOLD and STAR severity stages of COPD: a 5-year multicenter prospective cohort study[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):19097-19097.
- [9] Waeijen-Smit K, Cruitsen M, Keene S, et al. Global mortality and readmission rates following COPD exacerbation-related hospitalisation: a meta-analysis of 65 945 individual patients[J]. ERJ Open Res, 2024, 10(1):00838-2023.
- [10] Ullah R, Shetty V, Ahmad A, et al. Exploring the Prevalence of Respiratory Failure in Adults Presenting With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Cureus, 2024, 16(6):e63334.
- [11] 彭红,唐海霞,叶舟.失效模式与效应分析在预防高龄呼吸衰竭患者呼吸机相关肺炎中的应用[J].中国老年学杂志,2020,40(13):2768-2771.
- [12] Bae J, Lee HJ, Choi KY, et al. Risk factors of acute exacerbation and disease progression in young patients with COPD[J]. BMJ Open Respir Res, 2024, 11(1):e001740.
- [13] Ambrosino P, Vitacca M, Marcuccio G, et al. A Comparison of GOLD and STAR Severity Stages in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Undergoing Pulmonary Rehabilitation[J]. Chest, 2024, 167(2):387-401.
- [14] 陈艳,李晓梅.老年COPD患者急性加重期并发呼吸衰竭危险因素及风险模型构建[J].中国老年学杂志,2022,42(22):5478-5480.
- [15] 王亚茹,许佩佩,李士荣.白花丹素对AECOPD大鼠炎症反应及氧化应激的影响及机制[J].中国药房,2025,36(18):2250-2255.

D19S433稀有等位基因的发现与确认研究

叶琴¹ 潘猛¹ 周惠英¹ 居晓斌¹ 刘燕婷¹ 陈群¹ 吴蕾^{2*} 徐婷^{2*}

[摘要] **目的** 对江苏地区一例亲子鉴定案例中D19S433基因座STR分型标准外的稀有等位基因进行验证与确认命名。**方法** 采用Chelex法提取DNA,使用GoldenEye™ 20A、AGCU EX 22、MR21D三种试剂联合检测STR基因座,采用ABI-3130进行毛细管电泳分析扩增产物,采用单基因座克隆测序对等位基因确认命名。**结果** GoldenEye™ 20A试剂初测显示,被检父与孩子于D19S433基因座61.95 bp/62.00 bp处均存在“OL(Off-ladder)峰”。AGCU EX22试剂和MR21D试剂复测结果表明,OL峰分别在父亲与孩子95.35 bp/95.53 bp、68.40 bp/68.40 bp处重现。三种试剂结果计算可得,相较于等位基因9,被检父OL峰分别小23.06 bp、19.42 bp和20.42 bp,孩子OL峰分别小23.00 bp、19.23 bp和20.39 bp,无法准确命名该OL峰。经测序确认此D19S433基因座的稀有等位基因命名为4。**结论** 本研究通过多种试剂联合检测与单基因座克隆测序深入分析STR分型中的稀有等位基因突变,发现江苏地区一例命名为4的D19S433等位基因。本案例明确了测序技术在分型异常峰确认与命名中的必要性,为提升STR数据库准确性与亲权鉴定可靠性提供鉴定思路。

[关键词] 稀有等位基因;D19S433;STR分型;序列分析

Discovery and confirmation study of the rare allele D19S433

YE Qin¹, PAN Meng¹, ZHOU Huiying¹, JU Xiaobin¹, LIU Yanting¹, CHEN Qun¹, WU Lei^{2*}, XU Ting^{2*}

(1. Forensic Identification Institute, 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210029)

[ABSTRACT] **Objective** To confirm and designate an off-ladder rare allele observed in the short tandem repeat (STR) locus D19S433 in a paternity testing case from Jiangsu Province. **Methods** Genomic DNA was extracted using the Chelex method. The D19S433 locus was analyzed using three STR amplification kits: GoldenEye™ 20A, AGCU EX22 and MR21D. The amplified products were analyzed by capillary electrophoresis using an ABI 3130 genetic analyzer. The allele was then conclusively identified and designated through single-locus cloning and sequencing. **Results** The GoldenEye™ 20A kit revealed an “Off-ladder (OL) allele” at approximately 61.95 bp/62.00 bp for both the father and the child. Retesting with AGCU EX22 and MR21D reagents showed that the OL peaks reappeared at 95.35 bp/95.53 bp in the father and at 68.40 bp/68.40 bp in the child. Calculations based on the three reagent systems indicated that the OL peaks in the father were 23.06 bp, 19.42 bp, and 20.42 bp smaller than allele 9, respectively. Meanwhile, the OL peaks in the child were 23.00 bp, 19.23 bp, and 20.39 bp smaller than allele 9, respectively. Therefore, this OL peak cannot be precisely designated. Single locus sequencing confirmed that this rare allele in the locus D19S433 should be designated as 4. **Conclusion** This study identified a rare allele in the D19S433 locus designated as “Allele 4” in a case from Jiangsu Province. Through combined analysis using multiple reagent kits and single-locus cloning sequencing, the mutation in this STR typing was thoroughly characterized. This case highlights the importance of sequencing technology for confirming atypical peaks and assigning standardized nomenclature. It offers valuable insights for improving the accuracy of STR databases and the reliability of paternity testing.

[KEY WORDS] Rare allele; D19S433; STR genotyping; Sequence analysis

短串联重复序列(short tandem repeat, STR)分型技术因高灵敏度、高鉴别能力和标准化分型等优势,已成为法医物证亲子鉴定和个体识别的“金标准”^[1]。然而,STR分型中可能出现超出标准等位基因阶梯(Ladder)范围的异常峰,即

Off-ladder(OL)峰。OL峰出现可能有两类情况,一是位于某个基因座Ladder最大和最小等位基因范围内;另一种是落入相邻基因座Ladder范围之间。OL峰也可能因罕见重复序列或点突变导致,如引物结合区点突变所致的等位基因扩增

基金项目:江苏省医学重点学科项目基金(ZDXK202239);江苏省基础研究专项资金(自然科学基金)青年基金(BK20241123)

作者单位:1.南京医科大学第一附属医院司法鉴定所,江苏,南京210029

2.南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏,南京210029

*通信作者:吴蕾, E-mail: leiwu90@163.com;徐婷, E-mail: tingxu@njmu.edu.cn

失败,表现为纯合子或峰高失衡,易被误判为突变。因此,STR分型异常,如OL峰、三等位基因、峰高失衡等,可能反映稀有遗传变异或技术干扰,需谨慎甄别。在亲子鉴定中,通过多厂家试剂盒复核对比、单基因座扩增或测序验证,可区分真实稀有等位基因与伪峰,避免错案。本文对一例亲子鉴定案例中D19S433基因座的稀有等位基因进行多方复核和验证,以期为提升亲权鉴定的可靠性提供鉴定思路,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

本案例为南京医科大学第一附属医院司法鉴定所母子父三联体亲子鉴定案例。采集被鉴定人的指尖血样进行检测,本研究已通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会审批(2018-SR-040),研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 STR分型

样本采用Chelex法提取DNA,使用GoldenEye™ 20A试剂盒(北京基点认知技术有限公司)进行PCR扩增,同时设置Ladder以及阴阳性对照孔。采用自动遗传分析仪3130(美国ABI公司)进行毛细管电泳(Capillary electrophoresis, CE),GeneMapper ID-X软件分析,获得被检测样本STR分型结果。发现D19S433基因座“OL”峰后,采用AGCU EX 22(无锡中德美联)和MR21D(苏州阅微)两种试剂盒复测。

1.2.2 稀有等位基因计算

按照GA/T 1163-2014《人类DNA荧光标记STR分型结果的分析与应用》^[2]标准计算OL峰。

1.2.3 单基因座扩增及克隆测序

采用单基因座扩增及克隆测序验证D19S433基因座。扩增上游引物为5'-GCAATGTATAGGTCGTTTCACACA-3',下游引物为5'-ACCGGCTCTGATTAATGCTACA-3'。扩增反应体系为25 μL,包含10 μM引物1 μL、2.5×Reaction Mix 10 μL、5 U/μL热启动酶0.4 μL、DNA模板2 μL和11.6 μL dH₂O。PCR反应条件为:95℃ 2 min;94℃ 30 s,59℃ 30 s,72℃ 45 s,30个循环;72℃ 10 min;4℃保温。采用1%琼脂糖凝胶电泳确认扩增产物;使用柱式PCR产物纯化试剂盒纯化回收DNA片段;将目的片段与T载体连接,转化入大肠杆菌DH5α感受态细胞中,涂布在氨苄青霉素抗性的LB平板上,采用PCR扩增鉴定阳性克隆,并对阳性克隆的质粒进行测序。此部分工作由中德美联生物技术公司协助完成。

以上鉴定分析工作均由具备5年以上亲子鉴定工作经验且拥有司法鉴定执业证人员开展,严格落实各环节操作保证鉴定结果的准确性。

2 结果

2.1 毛细管电泳STR基因分型结果

2.1.1 GoldenEye™ 20A STR分型结果

结果显示除D19S433基因座外,被检父均能提供给孩子必需的等位基因。在D19S433基因座, GeneMapper ID-X

软件判读被检父的等位基因为“15.2”,孩子的等位基因为“13”,母亲的等位基因为“13,14”,被检父不能提供给孩子必需的等位基因“13”,不符合遗传规律。见图1 A1-A4。被检父和孩子在D19S433基因座外相同碱基位置均存在一个“OL疑似峰”(61.95 bp/62.00 bp),该峰已超出最小分子量内标,不在Bin标记范围且距离最近的Ladder等位基因9较远,分析软件已无法判读。因此,不能确认是否为真实存在的OL峰。

被检父等位基因15.2为112.18 bp, OL峰为61.95 bp。该基因座Ladder中的等位基因15.2为112.22 bp,与OL峰紧邻的Ladder等位基因9为85.05 bp。根据标准^[2]计算,被检父等位基因15.2的bp值减去Ladder等位基因15.2的bp值=112.18-112.22=-0.04,表明被检父等位基因15.2相对于Ladder漂移了0.04 bp;被检父OL峰的bp值减去紧邻Ladder等位基因9的bp值=61.95-85.05=-23.10;OL峰的bp值扣除漂移=|(-0.04)-(-23.10)|=23.06,表明被检父OL峰比等位基因9小23.06 bp。

孩子等位基因13为101.64 bp, OL峰为62.00 bp。该基因座Ladder中的等位基因13为101.69 bp,与OL峰紧邻的Ladder等位基因9为85.05 bp。经计算,|(101.64-101.69)-(62.00-85.05)|=23.00,孩子OL峰比等位基因9小23.00 bp。

2.1.2 AGCU EX 22 STR分型结果

对D19S433基因座进行复核。见图1 B1-B4。被检父和孩子分别在D19S433基因座外碱基位置95.35 bp和95.53 bp处出现OL疑似峰,该峰接近最小分子量内标,不在Bin标记范围且距离最近的Ladder等位基因9较远。经计算,在D19S433基因座,相较于等位基因9,父亲OL峰小19.42 bp,孩子OL峰小19.23 bp。

2.1.3 MR21D STR分型结果

采用第三种试剂盒同步复核。见图1 C1-C4。被检父和孩子均在D19S433基因座外碱基位置68.40 bp处出现OL疑似峰,该峰同样不在Bin标记范围且距离最近的Ladder等位基因9较远。在D19S433基因座,相较于等位基因9,父亲OL峰小20.42 bp,孩子OL峰小20.39 bp。

2.1.4 长度多态性检测命名结果

由上述STR分型结果可见:在D19S433基因座,被检父的等位基因修正为“OL, 15.2”,孩子的等位基因修正为“OL, 13”。本案出现的OL峰为D19S433基因座稀有等位基因,需要进一步命名。

经三种试剂联合检测计算可得,被检父OL峰比等位基因9分别小23.06 bp、19.42 bp和20.42 bp,孩子OL峰比等位基因9分别小23.00 bp、19.23 bp和20.39 bp,检测结果相差4 bp左右。因此,该OL峰无法依靠漂移校正计算的方法进行准确的数字化命名。

2.2 D19S433基因座测序结果

D19S433基因座等位基因13的核心重复序列为(AAGG)(AAAG)(AAGG)(TAGG)(AAGG)₁₁, AAGG重复13次,而本案例中对孩子的D19S433基因座进一步测序分析发现,其OL峰等位基因核心重复序列为(AAGG)

不同剂量分割同步推量调强放疗治疗NSCLC脑转移瘤的效果观察

马池奎¹ 石亮² 贾殿军¹ 魏冬冬¹ 张晓微³ 刘成新⁴ 赵悦^{1*}

[摘要] **目的** 分析不同剂量分割模式下同步推量调强放疗(SIB-IMRT)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移瘤的效果及对血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)水平的影响。**方法** 选取2021年12月至2024年12月沧州市中心医院收治NSCLC脑转移瘤患者78例,采用随机数字表法分为A组($n=39$)和B组($n=39$)。A组接受全脑37.5 Gy/15 Fx联合局部病灶同步推量60 Gy/15 Fx, B组接受全脑40 Gy/20 Fx联合局部病灶同步推量60 Gy/20 Fx。比较两组临床疗效,危及器官的平均剂量及最大剂量,随访1年内生存时间。比较两组治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平。统计患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** A组客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组危及器官的平均/最大剂量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,相较于B组, A组血清CEA、CA199和CYFRA21-1水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗期间各项不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A组总生存时间(OS)高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 该放疗方案(全脑37.5 Gy/15次+局部60 Gy/15次)可延长生存、降低毒性,并下调CEA/CA199水平。

[关键词] 非小细胞肺癌;脑转移瘤;放射治疗;剂量分割;癌胚抗原;糖类抗原199

Observation on the efficacy of fractionated intensity-modulated radiotherapy with different doses in the treatment of brain metastases of NSCLC

MA Chiluan¹, SHI Liang², JIA Dianjun¹, WEI Dongdong¹, ZHANG Xiaowei³, LIU Chengxin⁴, ZHAO Yue^{1*}

(1. Department of Thoracic Tumor Radiotherapy, 2. Department of General Surgery and Endoscopy, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 3. Department of Life Sciences, Cangzhou Normal University, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 4. Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital, Jinan, Shandong, China, 250000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the curative effect of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy (SIB-IMRT) under different dose fractionation modes in brain metastases of non-small cell lung cancer (NSCLC) and its influences on levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199). **Methods** A total of 78 patients with NSCLC brain metastases were admitted to Cangzhou Central Hospital between December 2021 and December 2024. They were divided into two groups: group A ($n=39$, whole brain 37.5 Gy/15Fx combined with local lesion 60 Gy/15Fx) and group B ($n=39$, whole brain 40 Gy/20 Fx combined with local lesion 60 Gy/20 Fx). The clinical curative effects, mean dose, and the maximum dose of organs at risk, survival within 1 year of follow-up, levels of serum CEA, CA199, and cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) before and after treatment were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions during treatment was statistically analyzed. **Results** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in group A were higher than those in group B ($P<0.05$). There was no significant difference in mean/maximum doses of organs at risk between the two groups ($P>0.05$). Compared to group B after treatment, levels of serum CEA, CA199, and CYFRA21-1 were lower in group A ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P>$

基金项目:沧州市科技计划自筹经费项目(213106050)

作者单位:1. 沧州市中心医院胸部肿瘤放疗科,河北,沧州 061000

2. 沧州市中心医院普外窥镜室,河北,沧州 061000

3. 沧州师范学院生命科学系,河北,沧州 061000

4. 山东省肿瘤医院放疗科,山东,济南250000

*通信作者:赵悦, E-mail: zhaoyue0185@163.com

0.05). The overall survival (OS) of group A was longer than that of group B ($P < 0.05$). **Conclusion** This radiotherapy regimen (whole brain 37.5 Gy/15 times + local 60 Gy/15 times) can prolong survival, reduce toxicity, and lower CEA/CA199 levels.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; Radiotherapy; Dose fractionation; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 199

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占大多数^[1-2],脑是晚期NSCLC常见转移部位。由于脑转移瘤侵袭性强,不仅降低患者生存质量,还可能因颅内高压、脑疝或出血而致命^[3]。由于血脑屏障的存在,多数化疗药物难以进入中枢神经系统达到有效治疗浓度,化疗效果受限,放疗因此成为临床首要治疗选择。同步推量调强放疗(simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy, SIB-IMRT)技术可在同一治疗计划中整合肿瘤靶区和临床靶区的不同剂量需求,减少放疗次数,缩短治疗时间,同时最大程度保护正常组织,降低毒性反应^[4-5]。SIB-IMRT的安全性及与多种参数相关,包括分割剂量、治疗时长和个体差异等。分割剂量是其中的关键变量,不同的选择会直接导致疗效与安全性的差异^[6]。本研究通过比较两种不同剂量分割模式下SIB-IMRT治疗NSCLC脑转移瘤的临床疗效,旨在筛选最优治疗方案,为临床精准治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年12月至2024年12月沧州市中心医院收治NSCLC脑转移瘤患者78例,采用随机数字表法分为A组($n=39$)和B组($n=39$)。A组男22例,女17例;平均年龄(59.32 ± 7.83)岁;体质量指数(body mass index, BMI)20~26(23.16 ± 1.52) kg/m^2 ;病理类型^[7]:腺癌25例,鳞癌11例,大细胞癌3例;全身疾病状态:23例存在颅外转移(肺内转移15例、骨转移5例、肝转移3例),均经影像学检查确认颅外病灶稳定(无活动性进展);全身治疗情况:18例接受靶向治疗(EGFR抑制剂15例、ALK抑制剂3例),5例接受免疫治疗(PD-1抑制剂单药),16例未接受全身治疗,靶向治疗患者平均用药时长(4.26 ± 1.51)1个月。B组男23例,女16例;平均年龄(60.11 ± 8.20)岁;BMI21~26(23.42 ± 1.63) kg/m^2 ;病理类型:腺癌24例,鳞癌12例,大细胞癌3例;全身疾病状态:22例存在颅外转移(肺内转移14例、骨转移6例、肝转移2例),均经影像学检查确认颅外病灶稳定(无活动性进展);全身治疗情况:17例接受靶向治疗(EGFR抑制剂14例、ALK抑制剂3例),6例接受免疫治疗(PD-1抑制剂单药),16例未接受全身治疗,靶向治疗患者平均用药时长(4.57 ± 1.33)个月。两组临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:经病理组织学或细胞学证实为NSCLC^[8];影像学检查确诊脑转移瘤^[9],脑转移灶数目 ≥ 4 个;无放疗禁忌证;患者东部肿瘤协作组评分为0~2分,一般健康状况尚可^[7];精神及语言正常,能配合治疗者;预计生存期超过3个

月;获得知情同意书文件。排除标准:小细胞肺癌患者;既往有颅脑放疗史或不同意颅脑放疗者;颅内合并其他恶性肿瘤者;怀孕期及哺乳期妇女;无法保持稳定体位影响放疗实施者;存在严重肝肾功能不全、凝血功能障碍及其他严重全身性疾病者;对放疗禁忌症;临床资料不全者。本研究经本院医学伦理委员会批准通过并实施[伦理批号:2021-230-02(z)]。

1.2 方法

放疗前,对入组患者进行降颅压、脱水治疗,稳定颅内压。

入组患者均行SIB-IMRT治疗,患者呈仰卧位,采用热塑头膜固定体位,行CT模拟定位,扫描方式为增强CT,层厚3 mm。将扫描图像传输至Variab23EXEclipse11.0系统,由该系统完成靶区勾画,将患者大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)均匀外扩3 mm为计划大体肿瘤靶区(planning gross target volume, PGTV),同时以全脑作为临床靶区(clinical target volume, CTV),并同样外扩3 mm。处方剂量设定以覆盖95% PTV体积为标准。危及器官包括脑干、视神经、晶体、正常脑组织等,严格控制其受照剂量在耐受范围内。

A组接受全脑37.5Gy/15Fx,局部病灶同步推量60 Gy/15 Fx,每周5次,总治疗时间3周。B组接受全脑40 Gy/20 Fx,局部病灶同步推量60 Gy/20 Fx,每周5次,总治疗时间4周。放疗期间给予甘露醇和糖皮质激素脱水降颅压。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

放疗结束后,根据美国国家癌症研究所制定的实体瘤疗效评价标准^[10]评估治疗效果,完全缓解(complete response, CR):靶病灶消失且维持时间 ≥ 4 周;部分缓解(partial response, PR)靶病灶长径总和较之前缩小幅度 $\geq 30\%$,且维持4周;疾病稳定(stable disease, SD):靶病灶长径总和较之前缩小幅度在30%以内或增加幅度在20%以内。疾病进展(progressive disease, PD)^[10]:病灶半径和增加 $> 20\%$ 或出现新病灶。使用CT或MRI方法检测瘤体变化。客观缓解率(overall response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血清肿瘤标志物

采集患者治疗前后空腹外周血5 mL,酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 19-9, CA199)和细胞角蛋白19片段(cellular keratin 19 fragment, CYFRA21-1)水平。

1.3.3 不良反应

包括骨髓抑制、消化道反应、神经系统反应、认知功能障

碍、放射性脑损伤。

1.3.4 总生存时间(overall survival, OS)

比较两组随访1年内OS。

1.4 统计学分析

应用SPSS 29.0软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间差异行独立样本t检验,组内差异行配对t检验;计数资料以n(%)表示,用 χ^2 检验。生存曲线采用Kaplan-Meier法描绘,生存曲线比较采用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

A组ORR和DCR高于B组,差异有统计学意义($P <$

0.05)。见表1。

2.2 两组危及器官的平均/最大剂量比较

两组危及器官的平均/最大剂量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗后,相较于B组,A组CEA、CA199和CYFRA21-1水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间各项不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.5 两组生存时间比较

A组(10.11±1.23)个月OS高于B组(8.40±1.01)个月($t = 8.183, P < 0.05$)。

表1 两组临床疗效结果分析 [n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A组	39	10(25.64)	20(51.28)	6(15.38)	3(7.69)	30(76.92)	36(92.31)
B组	39	7(17.95)	14(35.90)	8(20.51)	10(25.64)	21(53.85)	29(74.36)
χ^2 值						4.588	4.523
P值						0.032	0.033

表2 两组危及器官的平均/最大剂量结果分析 [$(\bar{x} \pm s)$, Gy]

		A组(n=39)	B组(n=39)	t值	P值
左眼球	平均剂量	14.25±1.66	14.76±1.72	1.332	0.187
	最大剂量	38.01±4.01	38.56±4.23	0.589	0.557
右眼球	平均剂量	14.30±1.70	14.55±1.73	0.644	0.522
	最大剂量	37.22±3.88	37.46±3.92	0.272	0.787
左晶体	平均剂量	6.52±0.66	6.77±0.68	1.648	0.104
	最大剂量	7.23±0.75	7.36±0.77	0.755	0.452
右晶体	平均剂量	6.09±0.71	6.27±0.75	1.088	0.28
	最大剂量	7.11±0.77	7.41±0.72	1.777	0.080
左视神经	平均剂量	34.11±3.68	34.36±3.54	0.306	0.761
	最大剂量	41.03±4.28	41.17±4.20	0.146	0.884
右视神经	平均剂量	34.44±3.58	34.72±3.62	0.343	0.732
	最大剂量	40.98±4.17	41.01±4.22	0.032	0.975
脑干	平均剂量	42.08±4.45	42.33±4.63	0.243	0.809
	最大剂量	43.86±4.76	43.93±4.81	0.065	0.949

3 讨论

NSCLC脑转移瘤的治疗核心是在有效控制颅内肿瘤进展、缓解临床症状的基础上,最大限度延长患者生存期并保护神经功能^[11]。SIB-IMRT技术通过单次治疗计划同步完成全脑照射与局部推量,有效解决了传统放疗的剂量衔接问题^[12]。放疗方案的核心是确定最佳剂量与分割组合,这一决策直接影响肿瘤杀伤效果与正常组织保护水平^[13]。本文中,A组的客观缓解率与疾病控制率高于B组,表明A组患者获得较好的临床效果。患者及家属对放疗副作用的担忧是临床决策的重要考量^[14]。本文中,两组危及器官的平均/最大剂量比较无明显差异,且两组治疗期间各项不良反应发生率比较无差异,这与既往研究结果类似^[15]。该研究结果表明SIB-IMRT治疗NSCLC脑转移瘤安全性良好,在对病灶增

表3 两组治疗前后血清肿瘤标志物水平结果分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)		CA199(U/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	39	144.12±15.67	53.29±5.98 ^a	66.23±6.81	44.21±4.62 ^a	12.86±1.44	3.36±0.54 ^a
B组	39	145.30±16.78	62.58±6.77 ^a	65.96±6.77	49.14±5.16 ^a	13.11±1.68	4.51±0.68 ^a
t值		0.321	6.423	0.176	4.445	0.706	8.271
P值		0.749	<0.001	0.861	<0.001	0.483	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	骨髓抑制	消化道反应	神经系统反应	认知功能障碍	放射性脑损伤
A组	39	4(10.26)	3(7.69)	1(2.56)	6(15.38)	1(2.56)
B组	39	2(5.13)	1(2.56)	2(5.13)	4(10.26)	2(5.13)
χ^2 值		0.722	1.054	0.347	0.459	0.347
P值		0.395	0.305	0.556	0.498	0.556

量照射的同时,有效控制了正常组织受照剂量与治疗相关不良反应,实现了疗效与安全性的同步优化。肿瘤标志物检测是评估肿瘤治疗效果的重要辅助手段,CEA和CYFRA21-1已被证实为NSCLC疗效监测的可靠指标。尽管CA199传统上被认为是消化系统肿瘤的特异性标志物,但近年研究表明^[16],部分NSCLC患者(尤其腺癌亚型)可出现CA199异常升高,其水平变化与肿瘤负荷及治疗反应存在一定相关性。

本文中,治疗后,A组血清CEA、CA199和CYFRA21-1水平低于B组,提示A组治疗方案可有效降低肿瘤标志物水平,与既往研究结果类似^[17]。A组采用的较短疗程、较高分次剂量的方案,可能通过两方面的机制更有效地降低肿瘤标志物水平:一是抑制肿瘤细胞的加速再增殖,减少肿瘤残留;二是较高的单次剂量对实体瘤内缺氧细胞的杀伤效果更强,从而提升了对辐射抗拒细胞的清除效率^[18]。本文中,A组OS高于对照组,在SIB-IMRT技术安全的前提下,采用大分割、短疗程的方案治疗NSCLC脑转移瘤,可能获得更好的肿瘤控制效果,进而延长患者生存时间。

综上所述,该放疗方案(全脑37.5 Gy/15次+局部60 Gy/15次)可延长生存、降低毒性,并下调CEA/CA199水平,可为临床混合亚型NSCLC脑转移瘤患者的治疗方案选择提供初步参考。

参考文献

- 秦学金,康慢慢,朱正春,等. 血浆cfDNA、CYFRA21-1水平与晚期非鳞非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. 转化医学杂志, 2025,14(3):11-15.
- 章薇. 利用CSF液态生物样本对伴有CNSM的非小细胞肺癌进行基因组变异识别及耐药机制探索[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025,19(3):155-155.
- 林嘉萍,欧咏,林宁宁. 新生抗原疫苗联合EGFR抑制剂对非小细胞肺癌脑转移的作用机制研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4):767-770.
- Bao YQ, Yu TH, Huang W, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy post breast-conserving surgery: clinical efficacy, adverse effects, and cosmetic outcomes in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(4):726-734.
- Hussein MA, Abdullah SS, Abdullah HK, et al. Simultaneous integrated boost - intensity modulated radiation therapy (SIBIMRT) planning for pelvic tumours: dose coverage to target volume and normal tissue sparing [J]. *J Pak Med Assoc*, 2024, 74, 10(Supple-8):S302-S305.
- 倪蒙,李莉,蒋爱军,等. 累及野形调强放疗用于肺癌患者局限性脑转移瘤的疗效分析[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022(4):6-10.
- 张妍妍,刘婧,郭小军,等. 贝伐珠单抗联合伽玛刀治疗老年肺癌脑转移瘤的疗效及预后影响因素分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025,19(5):91-96.
- 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021,43(3):269-281.
- 中国抗癌协会肿瘤神经病学专业委员会,中国抗癌协会神经肿瘤整合护理专业委员会. 脑转移瘤手术指南[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2024,7(4):295-305.
- Eisenhauer Ea, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- 司亚克,吕梦果,陈东东. 非小细胞肺癌脑转移瘤患者血清CY21-1、SCC-Ag水平变化及其检测价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2023,38(3):427-430.
- Wang L, Liu L, Cao Y, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy (SIB-IMRT) combined with nimotuzumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): A phase II clinical trial [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):679-679.
- 何君,张成大,贾霖,等. 全脑放疗同步床推量治疗肺癌脑转移瘤 临床疗效及预后分析[J]. 肿瘤防治研究, 2018,45(8):587-592.
- 杨泽兴,何占彪. 吉非替尼联合全脑放疗治疗EGFR阳性肺癌脑转移临床疗效观察及对血清CA199 MMP-9 HMGB1水平的影响[J]. 河北医学, 2025,31(1):170-174.
- 刘金娥,沈永奇,梁勋斯,等. 不同分割剂量同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移瘤的安全性分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2021,38(4):422-425.
- Wang J, Wang X, Mao Y, et al. Peripheral blood tumor marker levels can indicate the location of lung cancer metastasis [J]. *Oncol Lett*, 2025,30(6):545-545.
- 任磊. 全程同步加量调强放疗与后程缩野加量调强放疗治疗食管癌效果及不良反应[J]. 中国现代医药杂志, 2024,26(2):49-52.
- Edelmann M, Fan S, De Oliveira T, et al. Tumor Vessel Normalization via PFKFB3 Inhibition Alleviates Hypoxia and Increases Tumor Necrosis in Rectal Cancer upon Radiotherapy [J]. *Cancer Res Commun*, 2024, 4(8):2008-2024.
- 刘志勇,任贺,陈冲,等. 基于有限突变模型和大规模数据的19个常染色体STR的实际突变率研究[J]. 遗传, 2021, 43(10): 949-969.
- 江坚,龚亚杰,陈少锋. 福建三明汉族人群20个常染色体STR位点的遗传多态性研究[J]. 福建医药杂志, 2022, 44(3): 20-23.
- 廖怡,高伯笛,赵晓蒙,等. 20个STR基因座在湖南汉族人群中的遗传多态性[J]. 中国司法鉴定, 2023, (2): 67-75.
- 潘猛,崔鹤,居晓斌,等. 江苏汉族人群19个常染色体STR基因座基因多态性及遗传距离分析[J]. 法医学杂志, 2018, 34(6): 650-655.
- 蔡杰,陆玉婷,杜海林,等. D19S433稀有等位基因8.2的分子生物学确认与分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11): 2148-2151.
- 杨乐,齐朝阳,丛欣,等. D19S433稀有等位基因落入相邻基因座1例[J]. 中国法医学杂志, 2020, 35(4): 442-443.
- 张怀才,丁少成,李佑英. D19S433基因座稀有等位基因4的发现与确认[J]. 刑事技术, 2015,40(5):426-427.
- 武红艳,张林,陈璐,等. D19S433稀有等位基因的确认和判读2例[J]. 中国法医学杂志, 2018,33(2):207-209.
- 马晓燕,李少英,何文智,等. Expressmarker22系统检测广东汉族人群中的标准梯度外等位基因[J]. 中山大学学报(医学版), 2018,39(2):227-232.
- 范庆伟,任贺,刘志勇,等. 亲子鉴定中“off-Ladder”等位基因的确认[J]. 中国法医学杂志, 2020, 35(6):613-617.
- Zhang B, Li Z, Li K, et al. Forensic parameters and mutation analysis of 23 short tandem repeat (PowerPlex Fusion System) loci in Fujian Han Chinese population [J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2019, 37: 33-36.

(上接第618页)

产妇血清FA、VitD水平与神经递质表达的相关性及预测产后抑郁的价值分析

许秀华 李静 王平*

[摘要] **目的** 探讨产妇血清叶酸(FA)、维生素D(VitD)水平与神经递质表达的相关性,及FA、VitD对预测产妇发生产后抑郁(PPD)的价值。**方法** 前瞻性纳入2024年1月至2025年6月唐山市妇幼保健院185例产妇作为研究对象。根据研究对象爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)评分分为PPD组(EPDS \geq 10分,58例)、非PPD组(EPDS $<$ 10分,127例)。比较两组基线资料;采用双变量斯皮尔曼分析血清FA、25(OH)D₃水平与神经递质表达的关系;采用二元Logistic回归筛选PPD的影响因素,并据此构建列线图预测模型;绘制受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),检验列线图模型的预测产妇产后发生PPD的价值;构建随机森林模型,绘制ROC评估随机森林模型预测产妇产后发生PPD的效能。**结果** 185例接受产妇中,产后抑郁发生率为31.35%(58/185);PPD组非纯母乳喂养占比高于非PPD组,FA、25(OH)D₃、DA、5-HT水平低于非PPD组,差异有统计学意义($P<0.05$);斯皮尔曼相关性检验结果显示,血清FA、25(OH)D₃水平与DA、5-HT水平呈正相关($r>0, P<0.05$);二元Logistic回归分析结果显示,非纯母乳喂养是产妇发生PPD的危险因素($OR>1, P<0.05$),高水平FA、25(OH)D₃、DA、5-HT是保护因素($OR<1, P<0.05$);构建对产妇发生PPD的列线图预测模型,结果显示列线图对产妇发生PPD具有一定预测效能;构建随机森林模型,发现重要性前三分别为25(OH)D₃、FA及DA;随机森林模型预测产妇发生PPD具有较好的预测效能。**结论** 血清FA、VitD水平与神经递质表达具有正相关性,喂养方式、FA、25(OH)D₃、DA、5-HT是产妇发生PPD的影响因素,在预测产妇产后发生PPD上具有一定价值,其中最重要的三个影响因素分别为25(OH)D₃、FA及DA。

[关键词] 产后抑郁;叶酸;维生素D;神经递质

Correlation between maternal serum FA and vitamin D levels and neurotransmitter expression, and their predictive value for postpartum depression

XU Xiuhua, LI Jing, WANG Ping*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between maternal serum folic acid (FA) and vitamin D (Vit D) levels with neurotransmitter expression, as well as the value of FA and VitD in predicting the occurrence of postpartum depression (PPD). **Methods** A total of 185 parturient women were prospectively recruited from Tangshan Maternal and Child Health Hospital between January 2024 and June 2025. Based on their Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) scores, participants were stratified into a postpartum depression (PPD) group (EPDS \geq 10, $n=58$) and a non-PPD group (EPDS $<$ 10, $n=127$). Baseline clinical and demographic data were collected on the first day of admission and compared between the two groups. Bivariate Spearman's correlation analysis was performed to evaluate the relationships of serum folate (FA) and 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] levels with neurotransmitter expression. Binary logistic regression was used to identify factors associated with PPD, and a nomogram prediction model was developed based on these factors. The model's predictive performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and the area under the curve (AUC) was calculated. Additionally, a random forest model was constructed, and its predictive efficacy was also assessed by ROC analysis. **Results** Among the 185 enrolled parturients, the overall incidence of PPD was 31.35% (58/185). Significant differences were observed between the PPD and non-PPD groups. The PPD group had a significantly higher proportion of non-exclusive breastfeeding and lower serum levels of FA, 25(OH)D₃, dopamine (DA), and 5-HT ($P<0.05$). Spearman correlation analysis further revealed

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20221746)

作者单位:唐山市妇幼保健院产科,河北,唐山 063000

*通信作者:王平, E-mail: wangping570@163.com

that serum levels of both FA and 25(OH)D₃ were positively correlated with the levels of DA and 5-HT ($r>0$, $P<0.05$). Binary logistic regression analysis indicated that non-exclusive breastfeeding was a risk factor for PPD ($OR>1$, $P<0.05$), whereas high levels of FA, 25(OH)D₃, DA, and 5-HT were protective factors ($OR<1$, $P<0.05$). A nomogram prediction model for PPD occurrence was constructed, demonstrating certain predictive efficacy. The random forest model identified 25(OH)D₃, FA, and DA as the top three most important features, and demonstrated good predictive performance for PPD in the cohort. **Conclusion** Levels of FA and vitamin D were found to be positively correlated with neurotransmitter expression. Feeding mode, FA, 25(OH)D₃, DA, and 5-HT were identified as influencing factors for PPD in mothers and showed some predictive value. Among these, the three most significant predictors were 25(OH)D₃, FA, and DA.

[KEY WORDS] Postpartum depression; Folic acid; Vitamin D; Neurotransmitter

产后抑郁(Postpartum Depression, PPD)是分娩后女性常见的一种情绪障碍,临床可表现为持续情感低落、焦虑不安、社交回避等症状,严重者甚至出现自杀倾向,极大危及产妇的身心健康^[1]。目前,PPD的发病机制尚未完全明确,多数观点认为其发生是心理、生物学等多因素交互作用的结果。因此,探索PPD的相关影响因素并制定针对性干预策略,对改善产妇的生存质量具有重要现实意义。叶酸(Folic Acid, FA)与维生素D(Vitamin D, VitD)是维持妊娠期及产后健康的关键营养素。FA不仅参与胎儿神经管发育,更是体内一碳代谢的重要辅酶,影响包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(Dopamine, DA)在内的多种单胺类神经递质的合成与代谢^[2]。VitD作为一种神经甾体激素,其大脑受体分布广泛,参与调节神经营养因子表达,与情绪调节密切相关^[3]。本研究将分析产妇血清FA、VitD水平与神经递质表达的相关性,以及FA、VitD对预测产妇发生PPD的价值,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2024年1月至2025年6月唐山市妇幼保健院收治的185例产妇作为研究对象。纳入标准:①均在本院进行产检;②均在本院生产;③足月妊娠;均为单胎妊娠;④具备一定读写能力;⑤患者及家属均知情同意。排除标准:①存在严重妊娠合并症者;②精神疾病者;③入组前服用过抗抑郁药物者;④孕前有抑郁者;⑤既往存在不良孕产史者;⑥合并恶性肿瘤;⑦合并严重躯体性疾病或外伤者。脱落标准:①失访;②中途退出本研究。本研究通过了本院伦理委员会批准,伦理审批号:2021-008-01。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集产妇孕前体质量指数(Body Mass Index, BMI)、年龄、新生儿性别、生产方式、喂养方式、家庭月收入、婚姻情况、产次、居住地。

1.2.2 血液检测指标收集

取产妇静脉血3 mL以3 000 rpm的转速离心10 min,离心半径15 cm,离心后上层清液,使用全自动化学发光免疫分析仪HMI680(普施康生物,湘械注准20212221925)检测产妇FA、25-羟基维生素D₃[25-hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃]水平,使用液相色谱串联质谱检测系统CalQuant-S(凯莱谱

质造,浙械注准20222220116)检测产妇DA、5-HT水平。

1.2.3 PPD判定及分组

于产后6~8周时,采用爱丁堡产后抑郁量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)^[4]对评估产妇产后抑郁情况,分数 ≥ 10 分即为PPD,分数 < 10 分,即为非PPD。根据PPD发生情况,将产妇分为PPD组和非PPD组。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0和R 4.1.3软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。采用双变量斯皮尔曼相关分析血清FA、VitD水平与神经递质表达的关系;应用二元Logistic回归分析PPD的影响因素;应用R语言rms程序包,建立预测PPD的列线图模型;采用Bootstrap法计算一致性指数(Consistency index, C-index);绘制受试者工作曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC),计算曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)评估预测效能,AUC越接近1价值越高;应用randomForest程序包构建随机森林模型;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇产后抑郁的发生情况

185例接受产妇中,产后抑郁发生率为31.35%(58/185)。根据研究对象EPDS评分,分为PPD组(EPDS ≥ 10 分,58例)、非PPD组(EPDS < 10 分,127例)。

2.2 两组基线资料比较

PPD组非纯母乳喂养占比高于非PPD组,FA、25(OH)D₃、DA、5-HT水平低于非PPD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 血清FA、VitD水平与神经递质表达的关系

斯皮尔曼相关性检验结果显示,血清FA、25(OH)D₃水平与DA、5-HT水平呈正相关($r>0$, $P<0.05$)。见表2。

2.4 产妇发生PPD的影响因素

将PPD情况作为因变量(1=PPD, 0=未PPD),将喂养方式、FA、25(OH)D₃、DA、5-HT作为自变量(喂养方式为分类变量,喂养方式:“0”=纯母乳,“1”=非纯母乳,其余均为连续变量),经二元Logistic回归分析结果显示,非纯母乳喂养是产妇发生PPD的危险因素($OR>1$, $P<0.05$),高水平FA、25(OH)D₃、DA、5-HT是保护因素($OR<1$, $P<0.05$),Hosmer-Lemeshow拟合优度 $\chi^2=9.369$, $P=0.312$ 。见表3。

表1 两组基线资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

变量	PPD组 (n=58)	非PPD组 (n=127)	χ^2 值	P值
孕前BMI(kg/m ²)	≥24: 29(50.00)	69(54.33)	0.300	0.584
	<24: 29(50.00)	58(45.67)		
年龄(岁)	≥35: 10(17.24)	31(24.41)	1.186	0.276
	<35: 48(82.76)	96(75.59)		
新生儿性别	男: 30(51.72)	69(54.33)	0.109	0.742
	女: 28(48.28)	58(45.67)		
生产方式	剖宫产: 22(37.93)	55(43.31)	0.474	0.491
	顺产: 36(62.07)	72(56.69)		
喂养方式	纯母乳: 13(22.41)	77(60.63)	23.277	<0.001
	非纯母乳: 45(77.59)	50(39.37)		
家庭月收入(元)	≥3000: 31(53.45)	83(65.35)	2.387	0.122
	<3000: 27(46.55)	44(34.65)		
婚姻情况	初婚: 50(86.21)	120(94.49)	2.638	0.104
	再婚: 8(13.79)	7(5.51)		
产次	初产: 36(62.07)	81(63.78)	0.050	0.823
	经产: 22(37.93)	46(36.22)		
居住地	农村: 25(43.10)	71(55.91)	2.614	0.106
	城镇: 33(56.90)	56(44.09)		
FA(ng/mL)	5.53±1.83	7.94±1.97	-7.853	<0.001
25(OH)D ₃ (ng/mL)	25.35±3.89	32.33±4.02	-11.053	<0.001
DA(μmol/L)	2.41±0.83	3.32±0.81	-7.050	<0.001
5-HT(μmol/L)	1.73±0.71	2.43±0.73	-6.062	<0.001

表2 血清FA、VitD水平与神经递质表达的关系

指标	DA		5-HT	
	r值	P值	r值	P值
FA	0.333	<0.001	0.251	<0.001
25(OH)D ₃	0.364	<0.001	0.298	<0.001

表3 产妇发生PPD的影响因素

相关因素	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
喂养方式	1.195	0.601	3.945	3.302	1.016~10.732	0.047
FA	-0.451	0.151	8.911	0.637	0.474~0.857	0.003
25(OH)D ₃	-0.433	0.084	26.420	0.648	0.550~0.765	<0.001
DA	-1.060	0.392	7.297	0.346	0.161~0.748	0.007
5-HT	-1.242	0.440	7.972	0.289	0.122~0.684	0.005
常量	19.409	3.312	34.348			<0.001

2.5 喂养方式、FA、25(OH)D₃、DA、5-HT对产妇发生PPD的列线图预测模型构建

基于表3筛选出的因素,构建对产妇发生PPD的列线图预测模型。见图1。使用Bootstrap对模型进行验证,结果显示,C-index值为0.964;校准曲线趋势接近理想曲线,绘制ROC曲线对模型内部验证。见图2。结果显示,列线图对产妇发生PPD的AUC为0.964,Cut-off值70.80分,95%CI 0.936~0.992,P值<0.001,特异度0.913,灵敏度0.931,约登指数0.844,具有一定预测效能。

2.6 构建产妇发生PPD的随机森林模型

基于表3构建随机森林模型,采用变量重要性度量(%IncMse)打分并进行特征重要性排序见图3。随机森林模型P=0.01。由图4可知随机森林在树数量≥200时达到性能稳定期。

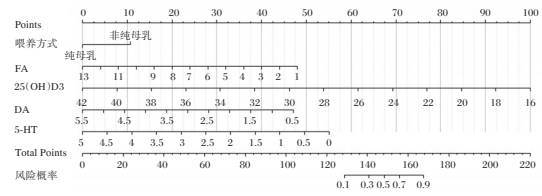


图1 列线图预测模型

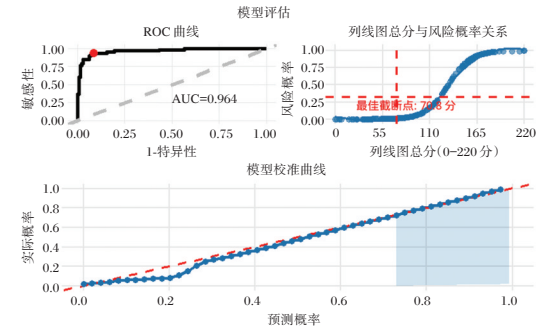


图2 ROC曲线及模型校准曲线

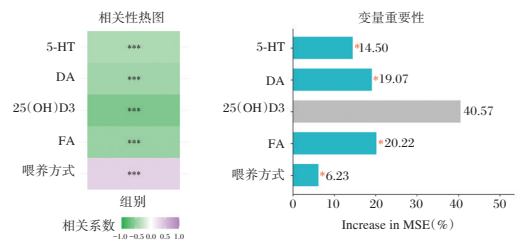


图3 产妇发生PPD的影响因素权重及相关性

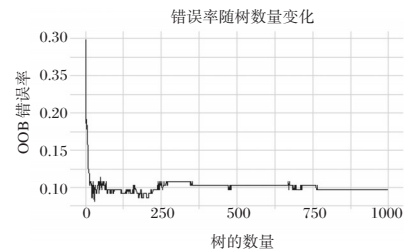


图4 错误率随树数量变化

2.7 随机森林模型预测产妇发生PPD的价值

基于测试集,以喂养方式、FA、25(OH)D₃、DA、5-HT建立随机森林模型预测产妇发生PPD的AUC为0.945,敏感度为0.931,特异度为0.874,约登指数为0.805,95%CI 0.902~0.986,具有较好的预测效能。见图5~6。

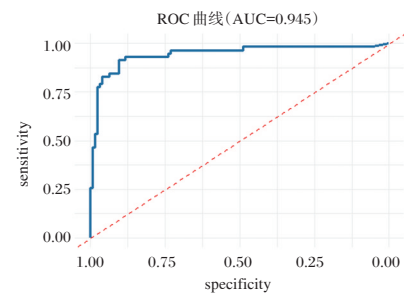


图5 随机森林模型预测产妇发生PPD的ROC

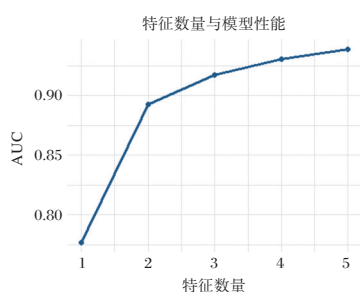


图6 随机森林模型预测产妇发生PPD的ROC特征数量

3 讨论

斯皮尔曼相关性检验结果显示,血清FA、25(OH) D_3 水平与DA、5-HT水平呈正相关。25(OH) D_3 是评估血清VitD的重要指标,其作为VitD的活性前体,可与其广泛分布的受体相结合,上调色氨酸羟化酶2表达,促进5-HT的生成,同时调节DA通路,纠正与抑郁相关的单胺类神经递质失衡^[5]。二元Logistic回归分析结果显示,喂养方式、FA、25(OH) D_3 、DA、5-HT是产妇发生PPD的重要影响因素。25(OH) D_3 可促进脑源性神经营养因子表达,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,抑制过度应激反应和皮质醇分泌,维持神经内分泌稳态,其水平不足可能会增加PPD的易感性^[6]。据李进等^[7]研究显示,VitD的免疫调节功能是其参与抑郁症发生的重要机制之一,并明确低VitD水平是PPD的重要影响因素,与本研究所获结论相符。FA缺乏通过制约S-腺苷甲硫氨酸的合成引发大脑甲基化供体不足,这直接影响了5-HT、DA等单胺类神经递质合成酶的活性及其代谢过程,最终导致神经递质系统功能紊乱,增加产后抑郁发生风险^[8]。高晴等^[9]研究显示,FA与孕产妇围生期抑郁症具有一定相关性,围生期补充叶酸可有效降低产妇产后PPD发生风险,与本研究结果相似。DA是中枢神经系统内一种关键的儿茶酚胺类神经递质,其核心功能在于介导奖赏与愉悦效应,其水平下降可直接引发动机缺乏与快感缺失等核心抑郁症状,从而增加产妇发生PPD的风险^[10]。据闫素玲等^[11]研究显示,DA信号传导的减弱是抑郁情绪产生的重要机制,与本研究结果相似。5-HT是调节情绪、认知等高级神经功能的关键神经递质,其水平尤其是突触间隙内的浓度下降,会直接导致积极的情绪状态难以维持,从而引发抑郁、情绪低落及动机缺乏等核心症状,增加产妇PPD的发病风险^[12]。Meltzer-Brody^[13]研究指出,5-HT缺乏会影响大脑前额叶皮层,可直接导致患者情绪失控,增加抑郁风险。人工喂养的产妇更容易出现自我效能感降低,产生未能履行母亲职责的自责与内疚情绪,此类心理负担可能进一步升高其发生PPD的风险^[14]。章柳宵等^[15]认为,非母乳喂养作为一种应激源,可通过经济与照护压力中介,间接增加产后抑郁风险,与本研究结论相似。

基于喂养方式、FA、25(OH) D_3 、DA、5-HT构建列线图模型,具有一定预测效能,通过随机森林模型,采用%IncMse打分并进行特征重要性排序,最重要的三个影响因素分别为25(OH) D_3 、FA及DA,随机森林模型预测产妇发生PPD具

有较好的预测效能。提示临床应对高危产妇进行常规FA、25(OH) D_3 水平监测,对水平较低患者应及时进行科学补充,对无法进行母乳喂养的患者,应给予专业哺乳咨询,减轻其心理压力与自责感。

综上所述,血清FA、VitD水平与神经递质表达具有正相关性,喂养方式、FA、25(OH) D_3 、DA、5-HT是产妇发生PPD的影响因素,在预测产妇发生PPD上具有一定价值,25(OH) D_3 、FA及DA是预测PPD最重要的三个影响因素。

参考文献

- [1] Gopalan P, Spada ML, Shenai N, et al. Postpartum Depression-Identifying Risk and Access to Intervention[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24(12): 889-896.
- [2] 谢加阳,牛国辉. 维生素D在神经发育障碍性疾病中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(5): 586-593.
- [3] Somoza-Moncada MM, Turrubiates-Hernández FJ, Muñoz-Valle JF, et al. Vitamin D in Depression: A Potential Bioactive Agent to Reduce Suicide and Suicide Attempt Risk[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1765.
- [4] 严程娟,胡希文,傅菊萍,等. 爱丁堡产后抑郁量表评分在经产妇产后抑郁症状评估中的应用及产后抑郁的影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(20): 4005-4008.
- [5] 王华林,赵旭东,刘冉,等. 维生素D对脑内多巴胺神经系统的调节作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(07): 1530-1539.
- [6] Bateineh S, Atoum MF. Association between Vitamin D Levels During Pregnancy and Postpartum Depression: A Narrative Reviews[J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2024, 29(3): 290-296.
- [7] 李进,许华山. 血清维生素D水平与产后抑郁症的关系研究[J]. *中国食物与营养*, 2022, 28(11): 60-63.
- [8] Rupanagunta GP, Nandave M, Rawat D, et al. Postpartum depression: aetiology, pathogenesis and the role of nutrients and dietary supplements in prevention and management[J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(7): 1274-1293.
- [9] 高晴,唐峰华. 叶酸与孕产妇围生期抑郁症的关系研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(1): 240-242.
- [10] Chen K, Yang J, Li F, et al. Molecular basis underlying default mode network functional abnormalities in postpartum depression with and without anxiety[J]. *Hum Brain Mapp*, 2024, 45(5): e26657.
- [11] 闫素玲. 产后抑郁与性激素、神经递质水平的关系[J]. *国际精神病学杂志*, 2024, 51(1): 155-157.
- [12] 王沛,姜锋,刘勇,等. 血清5羟色胺/多巴胺比值与产后抑郁及病情严重程度的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(12): 2381-2385.
- [13] Meltzer-Brody S, Gerbasi ME, Mak C, et al. Indirect comparisons of relative efficacy estimates of zuranolone and selective serotonin reuptake inhibitors for postpartum depression[J]. *J Med Econ*, 2024, 27(1): 582-595.
- [14] 巨娣,田利红,骆婧,等. 西安地区孕妇产后抑郁症发生及相关因素分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(4): 738-742.
- [15] 章柳宵,周旭,胡燕,等. 孕晚期至产后6个月抑郁状态变化相关因素及其与纯母乳喂养的关联性研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(10): 792-796.

BALFG 试验、GM 试验联合 BG、sTREM-1 水平对侵袭性肺部真菌病的临床评估价值分析

陈熙光¹ 潘晓^{2*} 章玲¹ 陈大岭¹ 张海瑞¹ 陈玉立¹

[摘要] **目的** 支气管肺泡灌洗液(BALF)1,3- β -D-葡聚糖试验(G试验)、半乳甘露聚糖试验(GM试验)联合血清1,3- β -D-葡聚糖(BG)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)水平对侵袭性肺部真菌病(IPFI)的临床评估价值。**方法** 回顾性分析2024年8月至2025年8月南京市栖霞区医院收治的86例侵袭性肺部真菌病患者的临床资料分入感染组,另选取疑似侵袭性肺部真菌病患者104例作为对照组。收集两组的一般临床资料、实验室检测指标(BALFG试验、BALFGM试验、血清BG、血清sTREM-1)。通过多因素logistic回归分析筛选IPFI发生的独立影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC),单一指标与联合检测对IPFI的诊断效能。**结果** 感染组合并糖尿病、恶性肿瘤、器官移植史、中性粒细胞计数、CD4⁺T细胞计数、长期使用免疫抑制剂、咳血、发热的比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);感染组BALFG试验、BALFGM试验、血清BG、血清sTREM-1水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);将上述单因素分析中 $P<0.05$ 的指标纳入多因素logistic回归模型,结果显示:中性粒细胞计数、CD4⁺T细胞计数、BALFG试验、BALFGM试验、血清BG、血清sTREM-1是IPFI发生的独立危险因素($P<0.05$)。血清BALFG、BG联合诊断AUC达0.957高于单一检测($P<0.05$)。**结论** BALFG试验、GM试验联合血清BG、BALFsTREM-1水平检测可显著提高IPFI的诊断效能,且上述指标均为IPFI发生的独立影响因素。

[关键词] 侵袭性肺部真菌病;支气管肺泡灌洗液;1,3- β -D-葡聚糖试验;半乳甘露聚糖试验;可溶性髓系细胞触发受体-1

Clinical evaluation value of BALFG and GM trails combined with BG and sTREM-1 levels in invasive pulmonary fungal infections

CHEN Xiguang¹, PAN Xiao^{2*}, ZHANG Ling¹, CHEN Daling¹, ZHANG Hairui¹, CHEN Yuli¹

(1. Department of Laboratory Medicine, Qixia District Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210046; 2. Medical Technology Department, Maternal and Child Health Care Institute of Gulou District, Nanjing, Jiangsu, China, 210003)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical evaluation value of 1,3- β -D-glucan test (G test) and galactomannan test (GM test) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) combined with serum 1,3- β -D-glucan (BG) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) levels in invasive pulmonary fungal infections (IPFI). **Methods** The clinical data of 86 patients with IPFI admitted to the hospital from August 2024 to August 2025 were retrospectively analyzed. These patients were categorized as the infection group, while 104 patients with suspected IPFI were selected as the control group. General clinical data and laboratory test indexes (BALFG test, BALFGM test, serum BG, serum sTREM-1) from both groups were collected. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the independent influencing factors of IPFI. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to assess the diagnostic efficiency of single and combined detections for IPFI. **Results** The incidence of diabetes mellitus, malignant tumors, a history of organ transplantation, neutrophil count, CD4⁺T cell count, long-term use of immunosuppressive agents, hemoptysis, and fever in the infection group were significantly higher than those in the control group, with statistical differences ($P<0.05$). The BALFG test, BALFGM test, serum BG, and serum sTREM-1 were significantly higher

基金项目:南京市医学科技项目(YKK18272)

作者单位:1.南京市栖霞区医院检验科,江苏,南京210046

2.南京市鼓楼区妇幼保健所医技科,江苏,南京210003

*通信作者:潘晓, E-mail:610999612@qq.com

in the infection group than in the control group, with statistical differences ($P < 0.05$). The variables with $P < 0.05$ in univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model, which showed that neutrophil count, CD4⁺T cell count, BALFG test, BALFGM test, serum BG, and serum sTREM-1 were independent risk factors for IPFI ($P < 0.05$). The AUC of the combined diagnosis with serum BALFG and BG was 0.957, which was higher than that of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The BALFG test, GM test combined with serum BG and BALFsTREM-1 can significantly enhance the diagnostic efficiency of IPFI. Moreover, the above-mentioned indexes are independent influencing factors for IPFI.

[KEY WORDS] Invasive pulmonary fungal infection; Bronchoalveolar lavage fluid; 1,3- β -D-glucan test; Galactomannan test; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

侵袭性肺部真菌病(Invasive Pulmonary Fungal Infections, IPFI)是真菌侵袭肺组织、支气管壁及血管的严重感染病,好发于免疫低下人群^[1]。近年因免疫抑制剂等应用及人口老龄化,其发病率升高、病死率达30%~70%^[2]。该病早期症状无特异性,传统病原学培养存在短板,易误诊延误治疗^[3],故亟需探寻高敏高特异的生物标志物并建立高效联合检测方案。支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)可直接反映肺组织感染状态,其中1,3- β -D-葡聚糖试验(G试验)、半乳甘露聚糖试验(GM试验)是IPFI诊断常用指标^[4];血清1,3- β -D-葡聚糖(Serum 1,3- β -D-Glucan, BG)作为广谱真菌标志物,阴性预测值高,可辅助排除IPFI^[5];可溶性髓系细胞触发受体-1(Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, sTREM-1)为新型炎症激活标志物,在细菌及真菌感染中显著升高且与感染严重程度正相关^[6]。本研究旨在筛选IPFI发生的独立影响因素,评估单一指标与联合检测的诊断效能,为IPFI临床评估提供新参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2024年8月至2025年8月南京市栖霞区医院收治的86例IPFI患者的临床资料分入感染组,另选取同期在本院就诊的非IPFI患者104例作为对照组。

诊断标准:感染组参照《侵袭性肺真菌病诊断路径专家共识(2024版)》修订标准诊断^[7]。纳入标准:①感染组患者符合上述诊断标准,两组均存在至少1项真菌感染高危因素,具体包括:长期中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数 $< 500/\mu\text{L}$ 持续 > 10 天)、异基因造血干细胞移植或实体器官移植史、长期大剂量糖皮质激素使用(泼尼松等效剂量 ≥ 0.3 mg/kg/天,持续 > 3 周)、血液系统恶性肿瘤活动期化疗、AIDS(CD4⁺T细胞 $< 200/\mu\text{L}$)、长期使用免疫抑制剂(如环孢素、他克莫司等,持续 > 4 周);②临床资料完整。排除标准:①近1个月内使用过抗真菌药物(包括唑类、棘白菌素类、多烯类等);②严重肝肾功能不全(Child-Pugh分级C级、血肌酐 $> 442 \mu\text{mol/L}$);③恶性肿瘤终末期患者(预计生存期 < 3 个月);④合并其他严重感染(如活动性结核、严重细菌败血症)。剔除标准:①诊疗过程中因非疾病因素(如患者自行放弃治疗、转院)中断观察;②检测标本存在质量问题(如BALF回收率 $< 30\%$ 、血清标本溶血/污染)。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过医院电子病历系统提取患者人口学资料(年龄、性别);基础疾病(糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤、器官移植史);免疫功能状态(中性粒细胞计数、CD4⁺T细胞计数、是否长期使用免疫抑制剂、咳血、发热)。

1.2.2 标本采集与检测

BALF采集:采用纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗,选择病变肺叶,经支气管镜活检孔注入无菌生理盐水200 mL(分4次,每次50 mL),负压吸引回收灌洗液,回收率 $\geq 30\%$ 。将回收的BALF置于无菌离心管中,以3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),取上清液分装后于 -80°C 冰箱保存待测。

BALFG试验:采用动态浊度法,北京金山川科技发展有限公司1,3- β -D-葡聚糖检测试剂盒(动态浊度法,货号FungiteII)说明书执行,含0~80 pg/mL葡聚糖标准品、反应缓冲液等,提前30 min从 $2\sim 8^\circ\text{C}$ 冰箱取出平衡至室温;仪器为动态浊度法检测仪(Bio-Radi Mark),提前预热至 37°C 并校准光路(吸光度误差 $< 2\%$)。样本从 -80°C 取出室温解冻,10 000 r/min离心5 min去碎片,取上清液用无菌生理盐水1:10稀释后检测。96孔板每孔加反应缓冲液100 μL ,再加标准品或稀释样本各50 μL 混匀,加酶试剂10 μL 37°C 避光孵育10 min,加底物50 μL 后放入仪器,设405 nm波长、1 min间隔、60 min检测。判断标准按照说明书执行,即葡聚糖浓度 ≥ 80 pg/mL为阳性。

BALFGM试验:试剂采用德国R-Biopharm公司GM试验ELISA试剂盒(型号Platelia Aspergillus Ag)。试剂盒含预包被板、0~4.0 ng/mL标准品、酶标二抗、TMB底物及终止液,试剂平衡至 $20\sim 25^\circ\text{C}$ 。仪器为Thermo Scientific Multiskan FC酶标仪,校准后设450 nm主波长、630 nm参比波长。BALF上清液直接取50 μL 检测,浓度超标准品上限则1:2稀释。包被板每孔加标准品或样本50 μL (空白孔加生理盐水), 37°C 孵60 min,洗涤5次后加酶标二抗孵30 min,再洗涤,加底物避光孵15 min,加终止液混匀,10 min内读数。德国R-Biopharm公司曲霉半乳甘露聚糖检测试剂盒(ELISA法,货号PlateliaAspergillusAg)说明书执行,即半乳甘露聚糖浓度 ≥ 0.5 ng/mL为阳性。

血清BG检测:采用动态浊度法。采集患者空腹静脉血5 mL,注入无抗凝剂的真空采血管中,室温静置30 min(促

进血液凝固),随后以3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm),分离血清,-20℃保存。检测前将血清室温解冻,以10 000 r/min离心5 min,去除血清中的脂质和沉淀。检测方法同BALFG试验方法(同属动态浊度法,使用北京金山川科技发展有限公司同型号试剂盒),仅样本稀释比例调整为1:5。按照试剂盒说明书执行,判断葡聚糖浓度≥80 pg/mL为阳性。

血清sTREM-1检测:试剂采用上海酶联生物sTREM-1 ELISA试剂盒,血清样本直接取100 μL检测,浓度超范围则1:10稀释。包被抗体稀释后4℃孵育过夜,洗涤后封闭1小时,加样本/标准品孵90 min,洗涤后依次加检测抗体、酶标亲和素孵育,最后加底物避光孵20 min,加终止液,10 min内读取450 nm吸光度值,酶标仪同BALFGM试验。阳性判断按照ELISA检测试剂盒说明书执行,即sTREM-1浓度≥35 pg/mL为阳性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析及绘制图表。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐性者采用独立样本t检验,不符合者采用Mann-WhitneyU检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析筛选IPFI发生的独立影响因素。绘制ROC曲线,比较各指标诊断效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

感染组合并糖尿病、恶性肿瘤、器官移植史、中性粒细胞计数、CD4⁺T细胞计数、长期使用免疫抑制剂、咳血、发热的比例显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 两组实验室指标比较

感染组BALFG试验、BALFGM试验、血清BG、血清sTREM-1水平均显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 多因素logistic回归分析IPFI发生的独立影响因素

将上述单因素分析中P<0.05的指标纳入多因素logistic回归模型。结果显示:中性粒细胞计数、CD4⁺T细胞计数、BALFG试验、BALFGM试验、血清BG、血清sTREM-1是IPFI发生的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

2.4 单一指标与联合检测对IPFI的诊断效能

单一指标中BALFG试验诊断IPFI的AUC最高(0.837),血清BG特异度最高(96.20%),联合诊断的效能最优,AUC达0.957,敏感度最高为94.20%。见表4、图1。

3 讨论

IPFI病理核心为真菌突破免疫屏障侵袭肺组织,免疫低下时孢子萌发的菌丝损伤肺上皮及血管,细胞壁成分诱发炎症因子释放,严重时引发真菌血症并全身播散^[8-9]。本研究单因素分析显示感染组基础病、咯血、发热发生率更高,中性粒细胞与CD4⁺T细胞计数显著降低;多因素分析证实二者计数

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

变量	感染组 (n=86)	对照组 (n=104)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	63.25±11.48	60.17±12.05	1.791	0.075
性别				
男	52(60.47)	61(58.65)	0.064	0.800
女	34(39.53)	43(41.35)		
合并糖尿病				
是	34(39.53)	20(19.23)	9.539	0.002
否	52(60.47)	84(80.77)		
合并高血压				
是	29(33.72)	36(34.62)	0.017	0.897
否	57(66.28)	68(65.38)		
合并慢性阻塞性肺疾病				
是	20(23.26)	26(25.00)	0.078	0.780
否	66(76.74)	78(75.00)		
合并恶性肿瘤				
是	48(55.81)	25(24.04)	20.089	<0.001
否	38(44.19)	79(75.96)		
合并器官移植史				
是	20(23.26)	6(5.77)	12.186	<0.001
否	66(76.74)	98(94.23)		
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	1.85±1.26	3.72±1.58	8.884	<0.001
CD4 ⁺ T细胞计数(个/ μL)	215.38±102.65	586.72±154.39	13.945	<0.001
长期使用免疫抑制剂				
是	59(68.60)	22(21.15)	43.337	<0.001
否	27(31.40)	82(78.85)		
咳血				
有	27(31.40)	7(6.73)	19.491	<0.001
无	59(68.60)	97(93.27)		
发热				
有	75(87.21)	33(31.73)	59.061	<0.001
无	11(12.79)	71(68.27)		

表2 两组实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BALFG 试验 (pg/mL)	BALFGM 试验 (ng/mL)	血清BG (pg/mL)	血清 sTREM-1 (pg/mL)
感染组	86	88.65±20.92	1.82±0.45	97.58±19.86	41.85±12.57
对照组	104	67.83±11.45	1.31±0.37	79.62±11.53	30.26±10.34
t值		8.698	8.574	7.775	6.974
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 IPFI发生的多因素logistic回归分析

变量	β 值	S.E值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
合并恶性肿瘤	0.754	0.403	3.501	2.125	0.965~4.683	0.063
合并器官移植史	0.267	0.177	2.275	1.306	0.923~1.849	0.131
长期使用免疫抑制剂	0.542	0.298	3.308	1.719	0.959~3.084	0.069
中性粒细胞计数	0.776	0.237	10.721	2.173	1.365~3.457	0.001
CD4 ⁺ T细胞计数	0.791	0.239	10.953	2.206	1.381~3.523	0.001
咳血	0.485	0.282	2.947	1.624	0.941~2.789	0.086
发热	0.512	0.276	3.435	1.668	0.982~2.831	0.064
BALFG试验	0.658	0.239	7.580	1.931	1.209~3.085	0.007
BALFGM试验	0.625	0.243	6.615	1.868	1.160~3.008	0.011
血清BG	0.894	0.352	6.450	0.409	0.205~0.815	0.012
血清sTREM-1	0.781	0.334	5.468	2.184	1.135~4.203	0.020

表4 单一指标与联合检测对 IPFI 的 ROC 曲线参数

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值
BALFG 试验	0.837	0.775~0.899	65.10	95.20	83.10 pg/mL
BALFGM 试验	0.814	0.754~0.874	76.70	74.00	1.63 ng/mL
血清 BG	0.752	0.676~0.828	55.80	96.20	98.81 pg/mL
血清 sTREM-1	0.794	0.729~0.859	73.30	76.90	38.07 pg/mL
联合诊断	0.957	0.931~0.984	94.20	84.60	

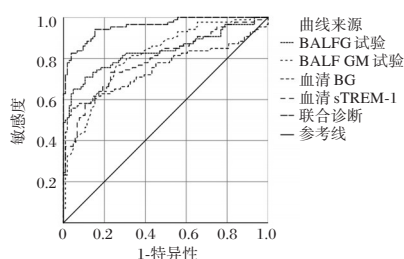


图1 ROC 曲线图

降低是 IPFI 独立危险因素,印证固有与适应性免疫的抗真菌关键作用。中性粒细胞为抗曲霉、念珠菌第一道防线,计数降低削弱吞噬杀菌能力,CD4⁺T 细胞调控巨噬细胞控制胞内真菌感染,二者降低会直接突破机体抗真菌防线^[10]。

BALFG 试验可广谱反映肺部真菌定植感染, BALFGM 试验精准识别曲霉感染,二者互补;血清 BG 辅助判断全身真菌负荷,血清 sTREM-1 反映真菌性炎症程度,评估感染严重性^[11-12]。本研究发现,感染组 BALFG 试验、BALFGM 试验、血清 BG 水平、血清 sTREM-1 均显著高于对照组,且均为 IPFI 的独立危险因素,分析原因为 BG 是真菌细胞壁共有成分,正常被外层包裹不大量释放;IPFI 时真菌孢子萌发为菌丝,细胞壁代谢更新及菌丝侵袭、免疫细胞吞噬导致破损, BG 大量释放至肺泡腔,且释放量与真菌负荷正相关^[13]。GM 是曲霉细胞壁特异成分,由半乳糖和甘露糖组成,菌丝生长时主动分泌作为细胞壁延伸前体,因其水溶性强直接扩散入 BALF^[14]。肺部 BG 可通过菌丝侵袭破损的肺泡上皮屏障进入肺间质,再经毛细血管壁入血;若合并轻度真菌血症,真菌血中增殖也会直接释放 BG^[15]。BG、GM 作为病原体相关分子模式,结合巨噬细胞 TLR2、TLR4 受体激活 NF- κ B 通路;同时真菌侵袭致肺组织坏死,进一步激活中性粒细胞、单核细胞。活化的髓系细胞经蛋白酶剪切释放 sTREM-1 入血,血清 sTREM-1 水平与肺部炎症严重程度直接相关^[16]。ROC 曲线分析显示,单一指标中 BALFG 试验诊断效能最优(AUC=0.837),血清 BG 特异度最高(96.20%),而四项指标联合检测的 AUC 高达 0.957,敏感度提升至 94.20%,联合检测兼具真菌负荷监测与炎症评估优势, BALFG/GM 及血清 BG 反映感染证据,血清 sTREM-1 提示炎症程度,二者互补减少漏诊误诊,助力免疫低下人群早期识别 IPFI。本研究存在以下局限:为单中心回顾性设计,存在数据记录依赖及选择偏倚;样本量有限,未按曲霉、隐球菌等病原体分层,影响特定病原体诊断价值评估;纳入人群以高危患者为主,结果外推至低危人群需谨慎;未纳入影像

学及病原学培养数据,缺乏临床综合诊断场景验证。未来需开展多中心前瞻性研究,扩大样本量并结合新技术优化诊断模型。

综上所述,中性粒细胞计数、CD4⁺T 细胞计数、BALFG 试验、BALFGM 试验、血清 BG、血清 sTREM-1 是 IPFI 发生的独立危险因素, BALFG 试验、BALFGM 试验、血清 BG 及血清 sTREM-1 联合检测可提升诊断效能。

参考文献

- [1] 王莉洁,牟向东. 侵袭性肺部真菌感染的下呼吸道局部药物治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(1):116-119.
- [2] 贾晓霞,袁翠玲. 综合护理干预在 ICU 病房老年侵袭性真菌感染患者探视家属手卫生依从性中的应用[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(23):143-144.
- [3] 李芳,王静,李雯,等. 2017~2018 年本院侵袭性真菌感染的病原谱及药敏性分析[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(4):674-677.
- [4] 黄翩翩,黄桃生,李生成. 珠海市妇幼保健院儿童重症肺炎肺泡灌洗液 mNGS 分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(5):890-893.
- [5] 郑祎,何云,刘甲野,等. 血清(1,3)- β -D 葡聚糖试验与血清半乳甘露聚糖试验对马尔尼菲篮状菌病的诊断价值[J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(5):385-390.
- [6] 郝俐,郑志龙. 可溶性髓系细胞触发受体 1、乳酸对难治性支原体肺炎患儿预后的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(2):16-19.
- [7] 世界华人医学真菌专业委员会. 侵袭性肺真菌病诊断路径专家共识(2024 版)[J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(4):459-468.
- [8] 叶俊,李桂珍. 应用内镜喷洒管置入肺部病灶深部灌注/灌洗以提升 BALF 阳性率及临床疗效的研究[J]. 中国基层医药, 2025, 32(3):437-440.
- [9] Jaggi TK, Agarwal R, Tiew PY, et al. Fungal lung disease [J]. Eur Respir J, 2024, 64(5):2400803.
- [10] Lagrou K, Chen S, Masur H, et al. Pneumocystis jirovecii Disease: Basis for the Revised EORTC/MSGERC Invasive Disease Definitions in Individuals Without Human Immunodeficiency Virus[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(Suppl 2):S114-S120.
- [11] 王群,兰芬,徐曙光,等. 支气管灌洗液 G 试验联合 GM 试验对侵袭性肺曲霉病的诊断价值[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(8):695-698.
- [12] 谢友军,莫武桂,唐育鹏,等. 支气管肺泡灌洗液 G 试验对儿童重症监护病房侵袭性肺部真菌感染诊断价值研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(3):211-214.
- [13] 孙勇,朱园园,张珂,等. 米卡芬净治疗脓毒症对侵袭性真菌感染发生率及血清 BG 和 GM 水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(13):2034-2038.
- [14] 杨佳,张茜茜,林晨晨,等. 宏基因组二代测序和半乳甘露聚糖检测对侵袭性肺曲霉病的诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2025, 39(3):277-282.
- [15] 苏铎华,汤春梅,邝浩斌,等. 支气管肺泡灌洗液 GM 试验对慢性肺曲霉病的早期诊断及疗效评估价值[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(8):1140-1144.
- [16] 王红利,洗凤仪. 反复呼吸道感染患儿血清 sTREM-1、SOCS3 表达变化及其临床意义[J]. 广东医学, 2025, 46(7):1017-1021.

TGF- β 1/Smad 通路在心脏大血管术后感染临床诊断中的价值分析

耿小想* 李聪 王玉伟

[摘要] **目的** 探究转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smad通路在心脏大血管术后感染中的临床诊断价值。**方法** 选取河南省胸科医院2023年9月至2024年9月收治的心脏大血管术后发生感染的患者61例纳入感染组,另选同期未发生感染的患者65例纳入非感染组。统计感染组感染部位分布、构成比及病原学特征;比较两组TGF- β 1、Smad2、Smad3水平,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析三者术后感染中的鉴别诊断效能。**结果** 感染组感染部位以呼吸系统最为常见(35例,占比57.38%)。在61例心脏大血管术后感染标本中,共分离到73株病原菌,其中革兰阴性菌占多数;铜绿假单胞菌(革兰阴性菌)和金黄色葡萄球菌(革兰阳性菌)是检出率最高的两种菌株。感染组TGF- β 1、Smad2、Smad3水平均显著高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);且三者单独的ROC曲线下面积(AUC)低于三者联合诊断值($P<0.05$),联合诊断敏感度和特异度分别为85.25%和84.62%。**结论** 心脏大血管术后感染以呼吸系统最为常见,病原菌以革兰阴性菌占主导地位。TGF- β 1、Smad2、Smad3的表达在感染患者中均呈异常升高,三者联合检测可显著提高心脏大血管术后感染的早期诊断价值。

[关键词] 心脏大血管;感染部位;转化生长因子- β 1;Smad;诊断价值

Analysis of the value of TGF- β 1/Smad pathway in the clinical diagnosis of postoperative infections after cardiac and major vascular surgery

GENG Xiaoxiang*, LI Cong, WANG Yuwei

(Department of Cardiothoracic Surgery 60, Henan Provincial Thoracic Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical diagnostic value of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smad signaling pathway in patients with infections following major cardiac and great vessel surgery. **Methods** A total of 61 patients who developed infections after cardiovascular and great vessel surgery were admitted to Henan Provincial Chest Hospital from September 2023 to September 2024 and were included in the infection group. Meanwhile, 65 patients who did not experience any infections during the same period were included in the non-infection group. The distribution, constituent ratio and etiological characteristics of infection in the infection group were analyzed. Levels of TGF- β 1, Smad2, and Smad3 in the two groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of these markers in differentiating postoperative infections. **Results** The most common site of infection in the infection group was the respiratory system (35 cases, 57.38%). Among the 61 specimens from postoperative infections after cardiac and major vascular surgery, 73 strains were isolated, with Gram-negative bacteria being predominant. *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negative) and *Staphylococcus aureus* (Gram-positive) were the two most frequently detected pathogens. The levels of TGF- β 1, Smad2, and Smad3 in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of TGF- β 1, Smad2, and Smad3 alone in the diagnosis of infection after cardiac surgery were all lower than that of the combined diagnosis of the three ($P<0.05$), and the sensitivity and specificity of the combined diagnosis were 85.25% and 84.62%, respectively. **Conclusion** Postoperative infections after cardiac and great vessel surgery most commonly involve the respiratory system, with Gram-negative bacteria being the predominant pathogens. The expressions of TGF- β 1, Smad2, and Smad3 were significantly elevated in infected patients. The combined detection of these molecules can optimize the early diagnostic accuracy for postoperative

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200222)

作者单位:河南省胸科医院科室心外六十科,河南,郑州 450000

*通信作者:耿小想, E-mail:18860382367@163.com

infections in this population.

[KEY WORDS] Great vessels of the heart; Site of infection; Transforming growth factor- β 1; Smad; Diagnostic value

心血管疾病已成为威胁人类健康的主要因素之一,其中相当一部分患者需要接受心脏大血管手术治疗。此类手术是临床工作中难度较高的手术类型之一^[1],多需体外循环支持,且手术时间长,侵入性操作多,以及植入物使用率高,这些因素均可能对患者的免疫系统造成极大的损害。同时,此类患者多伴有多种基础疾病,且病程漫长,进而容易诱发术后感染,不仅增加临床治疗难度、延缓康复进程、延长治疗周期,还可能因抗生素滥用而进一步加重病情^[2-3]。因此,明确心脏大血管术后感染病原菌分布特征,并开发一种简便高效的术后感染预测方法,对指导临床合理应用抗菌药物、改善患者预后意义重大。转化生长因子- β 1(Transforming growth factor- β 1, *TGF- β 1*)/*Smad* 信号通路在免疫调节中发挥关键作用。通路中 *TGF- β 1* 是一种能够参与免疫调节过程的细胞因子,其表达与感染性疾病的发病有关^[4];其下游转导因子 *Smad2*、*Smad3* 被 *TGF- β 1* 激活后,可参与下游靶基因的调控,进而参与多种感染性疾病机体炎症反应、免疫应答等过程^[5]。本研究聚焦 *TGF- β 1*/*Smad* 通路在心脏大血管术后感染诊断中的潜在应用价值,为临床早期识别和预防感染提供新的参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南省胸科医院 2023 年 9 月至 2024 年 9 月收治的心脏大血管术后发生感染的患者 61 例纳入感染组,另选同期心脏大血管术后未发生感染的患者 65 例纳入非感染组。纳入标准:①心脏大血管手术患者入院后接受心脏或大血管手术;②发生感染的患者符合感染^[6]的相关诊断,且病原菌培养阳性;③近期内未使用抗菌药物、免疫抑制剂治疗者;④年龄位于 18 周岁以上;⑤免疫力、凝血功能正常等。排除标准:①术前已发生感染;②有严重脏器病变;③合并恶性肿瘤、血液疾病等。本研究经过河南省胸科医院伦理委员会批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

心脏大血管手术患者的临床资料收集来自于河南省胸科医院电子病历系统,包括性别、年龄、体质量指数(body

mass index, BMI)、吸烟史(有、无)、合并糖尿病(有、无)、心脏手术史(有、无)。

1.2.2 病原菌检测

心脏大血管术后感染患者在使用抗菌药物之前,留取痰液、纤支镜冲洗液、血液、粪便、切口、尿液、引流液等标本,使用 RobotC 100 型全自动微生物动态检测仪(深圳-爱康)并按照相关操作标准^[7]检测、鉴定病原菌。同一患者重复菌株需剔除,质控菌株来源于河北省临检中心的大肠埃希菌 ATCC 25922、金黄色葡萄球菌 ATCC 29213。病原菌定植与污染菌株需进行排除。

1.2.3 *TGF- β 1*/*Smad* 因子水平检测

血液指标检测方法:采集感染组/非感染组感染时且治疗前/术后次日空腹静脉血 5 mL,利用淋巴细胞分离液(试剂厂家:北京索莱宝科技有限公司,货号:P8900)分离获取其单核细胞,提取总核糖核酸(TRIzol 法,试剂厂家:美国 Invitrogen 公司,货号:15596026),随后利用反转录试剂盒(试剂厂家:日本 TaKaRa 公司,货号:RR047A)将其反转录为 cDNA,取 2 μ L 产物,以 *GAPDH* 作为管家基因进行标准化,按 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法计算,检测方法为实时荧光定量聚合酶链式反应(试剂厂家:日本 TaKaRa 公司,货号:RR820A),扩增并分析其溶解曲线和扩增曲线。反应程序:95 $^{\circ}$ C 35 s;58 $^{\circ}$ C 25 s;72 $^{\circ}$ C 60 s,35 循环。引物[生工生物工程(上海)股份有限公司合成]序列见表 1。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 软件,计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;正态分布计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用 t 检验;*TGF- β 1*、*Smad2*、*Smad3* 对心脏大血管术后感染的诊断效能通过受试者工作特征(ROC)评估,联合指标的最佳截断值取约登指数最大时的临界点,联合检测用拟合方程。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组相关临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 引物序列

引物名称	引物序列	碱基大小(bp)
<i>TGF-β1</i>	正向引物:5'-GGACCAGTGGGGAACACTAC-3'	20
	反向引物:5'-AGAGTCCCTGCATCTCAGAGT-3'	21
<i>Smad2</i>	正向引物:5'-GATGCCTGTGTTTGCCAG-3'	20
	反向引物:5'-TCTGCCAAAGTGACAGGTCC-3'	20
<i>Smad3</i>	正向引物:5'-TGCTGGTGAAGTGGATAGCAG-3'	20
	反向引物:5'-GCTGCAAGGTGAAGATGTCA-3'	20
<i>GAPDH</i>	正向引物:5'-CCATGTTTCGTCATGGGTGTGAACCA-3'	25
	反向引物:5'-GCCAGTAGAGGCAGGATGATGTTTC-3'	25

表2 两组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

临床资料	感染组(n=61)	非感染组(n=65)	t/ χ^2 值	P值
性别			0.816	0.366
男	34(55.74)	31(47.69)		
女	27(44.26)	34(52.31)		
年龄(岁)	59.03±5.62	57.85±5.74	1.165	0.246
BMI(kg/m ²)	23.09±2.13	22.48±2.46	1.484	0.140
吸烟史			0.397	0.529
有	22(36.07)	20(30.77)		
无	39(63.93)	45(69.23)		
合并糖尿病			0.680	0.410
有	17(27.87)	14(21.54)		
无	44(72.13)	51(78.46)		
心脏手术史			0.181	0.670
有	6(9.84)	5(7.69)		
无	55(90.16)	60(92.31)		

2.2 感染部位分布及构成比

感染组感染部位分布主要为呼吸系统(35例,占比57.38%)。见表3。

表3 感染部位分布及构成比 [n(%)]

感染部位	n	构成比
呼吸系统	35	57.38
血流感染	8	13.11
手术部位	7	11.48
泌尿系统	5	8.20
胃肠道	4	6.56
其他	2	3.28
合计	61	100.00

2.3 感染组病原学特征

61例心脏大血管术后感染标本有73株病原菌检出,革兰阴性菌占大多数,铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌是较为常见的革兰阴性、阳性菌。见表4。

表4 感染组病原学特征 (n,%)

病原菌	株数(n=73)	构成比
革兰阴性菌	45	61.64
铜绿假单胞菌	14	19.18
肺炎克雷伯杆菌	13	17.81
鲍氏不动杆菌	7	9.59
大肠埃希菌	6	8.22
其他	5	6.85
革兰阳性菌	24	32.88
金黄色葡萄球菌	10	13.70
肺炎链球菌	5	6.85
表皮葡萄球菌	5	6.85
粪肠球菌	2	2.74
其他	2	2.74
真菌	4	5.48
白色念珠菌	4	5.48
合计	73	100.00

2.4 两组 TGF- β 1/Smad 指标表达分析

TGF- β 1、Smad2、Smad3 在感染组的水平高于非感染组 ($P<0.05$)。见表5。

表5 两组 TGF- β 1/Smad 指标表达分析 ($\bar{x}\pm s$)

组别	感染组(n=61)	非感染组(n=65)	t值	P值
TGF- β 1	2.27±0.72	1.58±0.51	6.237	<0.001
Smad2	9.37±3.01	6.46±2.12	6.305	<0.001
Smad3	15.79±5.08	9.15±3.03	8.975	<0.001

2.5 TGF- β 1、Smad2、Smad3 对心脏大血管术后感染诊断价值

TGF- β 1、Smad2、Smad3 单独对心脏大血管术后感染诊断曲线下面积(AUC)值低于三者联合诊断值($P<0.05$),联合诊断敏感度/特异度是85.25%/84.62%。见表6、图1。

表6 TGF- β 1、Smad2、Smad3 对心脏大血管术后感染的诊断价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
TGF- β 1	>1.99	0.757 ^a	0.672~0.829	65.57	76.92	<0.001
Smad2	>9.11	0.806 ^a	0.726~0.871	60.66	90.77	<0.001
Smad3	>13.42	0.807 ^a	0.727~0.872	63.93	92.31	<0.001
联合	13.27	0.917	0.855~0.959	85.25	84.62	<0.001

注:与联合相比,^a $P<0.05$ 。

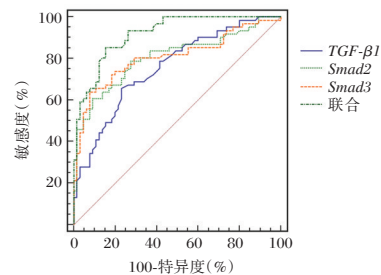


图1 ROC 曲线图

3 讨论

心脏大血管手术是治疗心脏及大血管疾病的主要手段。随着人口老龄化趋势的加剧,接受此类手术的患者数量逐年增加。心脏大血管手术操作复杂、耗时长,对患者机体多器官功能的影响较大,围术期病死率相对较高^[8]。由于心脏大血管手术会对机体造成创伤、术后多使用呼吸机等侵入性操作,以及医院环境复杂等因素的影响,再加上患者术前多合并基础疾病,自身免疫抵抗力较弱,因此此类患者术后易合并感染,使其病情恶化,较难治愈,严重时甚至导致死亡^[9]。临床上,心脏大血管术后感染患者会使用一定的抗菌药物,但随之而来的抗微生物药物问题日益突出,进而导致耐药菌感染的发生,治疗难度进一步加大,对预后产生不利影响^[10]。因此,明确心脏大血管术后感染患者感染的病原菌分布,有助于制定预防感染措施,对于临床增强抗菌治疗的针对性及早期防治,提高疗效有重要的意义。

本研究发现,感染组中感染部位以呼吸系统最为常见(35例,占比57.38%)。61例心脏大血管术后感染标本中有73株病原菌检出,其中革兰阴性菌占大多数,铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌分别为常见的革兰阴性、阳性菌。上述结果提示,心脏大血管术后感染病原菌以革兰阴性菌为主,与刘红等^[11]研究结果一致,有助于临床制定更为精准的抗菌

治疗方案。呼吸系统是最主要的感染部位,其原因可能与心脏大血管手术后患者需要长期卧床、呼吸道分泌物排出受限,以及整体免疫力降低等因素有关,均使病原体更易侵入呼吸道。因此,应增加患者术后的营养,提高基础抵抗力,并通过化痰药物雾化、抬高床头、轻拍后背等方式促进患者排痰,从而减少术后呼吸系统感染的几率^[12]。

TGF- β 信号通路参与细胞的生长、发育及分化等种生理过程,同时在机体免疫应答与炎症反应调控中发挥重要作用。TGF- β 1 作为 TGF- β 超家族中的主要成员之一,是一种具有复杂、多效性和多向性调控功能的细胞因子,可参与调控多种感染性疾病炎症及应激反应过程^[13]。Smads 蛋白是 TGF- β 信号传导的下游信号分子,其中 Smad2、Smad3 在 TGF- β 信号通路的激活中起重要作用。当 Smad2、Smad3 被 TGF- β 1 激活后可促进机体炎症反应,进而参与炎症相关疾病的发生与发展^[14]。本研究发现,与非感染组相比,感染组患者的 TGF- β 1、Smad2、Smad3 水平均显著升高,提示 TGF- β 1/Smad 通路活化可能参与心脏大血管术后感染的病理过程。分析认为,当心脏大血管术后患者发生感染时,机体会启动应激反应和免疫防御机制诱导炎症因子的转录上调,进而引起多种细胞因子表达异常。其中 TGF- β 1 释放增加可进一步激活 TGF- β 1/Smads 信号通路,从而引起 Smad2、Smad3 表达明显增加^[15-16],形成持续的炎症放大效应,参与术后感染的发生与进展。

本研究还发现,TGF- β 1、Smad2、Smad3 单项指标对心脏大血管术后感染诊断 AUC 值均低于三者联合诊断值,其中联合诊断敏感度/特异度分别为 85.25%/84.62%。这一结果提示,TGF- β 1/Smad 通路相关因子可作为临床评估心脏大血管术后感染的重要参考指标。分析认为,TGF- β 1、Smad2、Smad3 联合检测较单一指标具有显著优势,主要由于三者感染和炎症反应中具有互补性,能够从不同层面反映 TGF- β 1/Smad 通路的活化状态,使其诊断敏感度、特异度均得到提高,从而实现更全面和准确的病情评估。因此,临床上对心脏大血管手术患者应加强 TGF- β 1/Smad 通路因子的监测,以便在早期识别异常升高的患者,及时开展抗感染干预,有助于术后感染的提前预防和病情控制。

综上,心脏大血管术后感染患者感染的部位主要集中于呼吸系统,病原菌以革兰阴性菌为主;同时,TGF- β 1、Smad2、Smad3 在感染患者中均表现为异常升高,且三者联合检测对心脏大血管术后感染诊断临床价值较高。

参考文献

[1] Rajbanshi BG, Panthee N, Joshi D, et al. Review of current status of cardiovascular and thoracic surgery in Nepal: An

- analysis from collection of institutional database [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2023, 31(5): 405-412.
- [2] Massart N, Mansour A, Ross JT, et al. Mortality due to hospital-acquired infection after cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 163(6): 2131-2140.e3.
- [3] Tatsuishi W, Yamamoto H, Nakai M, et al. Incidence and outcomes of surgical site infection after cardiovascular surgery (complete republication) [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 70(12): 1009-1014.
- [4] Branchett WJ, Cook J, Oliver RA, et al. Airway macrophage-intrinsic TGF- β 1 regulates pulmonary immunity during early-life allergen exposure [J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(5): 1892-1906.
- [5] Su QJ, Jiang H, Zhang Y, et al. SMAD2/3 Phosphorylation Is Downregulated in T Cells in HIV-Infected Patients [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2023, 39(3): 99-103.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 736-883.
- [8] Vinck EE, van Ierland KM, Rendón JC, et al. Peri-operative nutrition in cardiovascular surgery: current pitfalls and future directions [J]. Acta Chir Belg, 2022, 122(2): 77-84.
- [9] Rivas UE, Vinck EE, Jiménez OP, et al. Cardiovascular Surgery in Panama: Evolution and Training [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 35(1): 69-72.
- [10] 徐姗, 曹雅青, 李培军, 等. 77 例心脏外科术后感染患者危险因素的相关分析 [J]. 重庆医学, 2020, 49(9): 1395-1399.
- [11] 刘红, 郭宏伟. 心血管外科术后 ICU 院内感染的临床分析 [J]. 中国医刊, 2022, 57(8): 904-908.
- [12] Baker AW, Maziarz EK, Lewis SS, et al. Invasive Mycobacterium abscessus Complex Infection After Cardiac Surgery: Epidemiology, Management, and Clinical Outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1232-1240.
- [13] Ro YT, Patterson JL. Transcriptional induction of TGF- β 1 and endothelial-to-mesenchymal transition cell markers in human umbilical vein endothelial cells by Ebola virus infection [J]. Genes Genomics, 2022, 44(12): 1499-1507.
- [14] Ravikumar S, Amali AA, Capinpin SM, et al. Functional STAT3 Deficiency from Co-Localization with SMAD2/3 Can Account for Infective Predisposition and Hyper IgE-like Manifestation in Loeys-Dietz Syndrome [J]. J Clin Immunol, 2023, 43(2): 327-330.
- [15] Yao C, Parimon T, Espindola MS, et al. Maladaptive TGF- β Signals to the Alveolar Epithelium Drive Fibrosis after COVID-19 Infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(2): 201-204.
- [16] Bao H, Li X, Lai X, et al. Interleukin-19 upregulates fibronectin and collagen I expression via the NF- κ B-Smad2/3 pathway in fibroblasts of patients with chronic rhinosinusitis [J]. Inflamm Res, 2023, 72(1): 43-55.

急性缺血性脑卒中患者血清 sTLT-1、NRG-1 水平与认知功能障碍发生的关系

韦洁¹ 孙明亮¹ 刘瑾¹ 刘汕¹ 仲昕^{2*}

[摘要] 目的 探究急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清可溶性髓样细胞触发受体样转录因子-1(sTLT-1)、神经调节蛋白-1(NRG-1)水平与认知功能障碍(PSCI)发生的关系。方法 选取2022年1月至2025年2月沭阳中医院接收的116例急性缺血性脑卒中患者为AIS组,参照蒙特利尔认知评估量表(MoCA)将AIS患者分为N-PSCI组($n=70$)和PSCI组($n=46$);选取同期116名体检健康者为NC组;比较两组、N-PSCI组和PSCI组血清sTLT-1、NRG-1水平;采用多因素Logistic回归分析影响AIS患者认知功能的因素;采用ROC曲线评估血清sTLT-1、NRG-1预测AIS患者PSCI发生的价值;采用DCA曲线分析血清sTLT-1、NRG-1联合模型预测AIS患者PSCI发生的临床适用性。采用校准曲线和Hosmer-Lemeshow检验进行预测模型的内部验证。结果 和NC组相比,AIS组sTLT-1升高,NRG-1下降,差异有统计学意义($P<0.05$);和N-PSCI组相比,PSCI组伴高血压、糖尿病患者占比、NIHSS评分、血清sTLT-1升高,NRG-1下降,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析显示,伴高血压、伴糖尿病、血清sTLT-1升高、NRG-1降低是AIS患者PSCI发生的独立影响因素($P<0.05$);ROC曲线图显示,血清sTLT-1、NRG-1二者联合预测AIS患者PSCI发生的AUC显著高于单独预测的AUC($Z_{\text{联合-sTLT-1}}=2.207$ 、 $Z_{\text{联合-NRG-1}}=2.089$, $P<0.05$);风险阈值概率处于0.05~0.81的范围内时,血清sTLT-1、NRG-1联合预测AIS患者PSCI发生模型的净获益值均高于单独预测;血清sTLT-1、NRG-1水平联合预测AIS患者PSCI发生的校准曲线和理想曲线一致性较高。结论 AIS患者血清中,sTLT-1上调,NRG-1下调,两指标或可作为预测AIS患者PSCI发生的生物标记物。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;sTLT-1;NRG-1;认知功能障碍

Relationship between serum sTLT-1 and NRG-1 levels and the occurrence of cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke

WEI Jie¹, SUN Mingliang¹, LIU Jin¹, LIU Shan¹, ZHONG Xin^{2*}

(1. Department of Rehabilitation Medicine, Shuyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shuyang, Jiangsu, China, 223600; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Shuyang Mercy Hospital, Shuyang, Jiangsu, China, 223600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-like transcript 1 (sTLT-1) and neuregulin-1 (NRG-1) levels with cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** From January 2022 to February 2025, 116 patients with acute ischemic stroke admitted to our hospital were included in the AIS group, while 116 healthy individuals who underwent physical examinations were enrolled in the NC group. The AIS patients were further divided into the N-PSCI group ($n=70$) and PSCI group ($n=46$) based on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores. We compared the serum levels of sTLT-1 and NRG-1 between the AIS group and the NC group, as well as between the N-PSCI group and the PSCI group. Multivariate logistic regression was performed to analyze the factors affecting cognitive function in AIS patients. ROC curve analysis was used to evaluate the value of serum sTLT-1 and NRG-1 levels in predicting cognitive impairment in AIS patients. DCA curve was used to assess the predictive value of serum sTLT-1 and NRG-1 levels for cognitive impairment in AIS patients. Furthermore, a DCA curve was used to evaluate the clinical application of a combined model using serum sTLT-1 and NRG-1 levels to predict cognitive impairment in AIS patients. The calibration curve and Hosmer-Lemeshow test were used for internal validation of the prediction model. **Results** Compared to the NC group, the AIS group

基金项目:宿迁市指导性科技计划项目(Z202311)

作者单位:1. 沭阳中医院康复科,江苏,沭阳 223600

2. 沭阳仁慈医院康复医学科,江苏,沭阳 223600

*通信作者:仲昕, E-mail: 3556665@163.com

showed higher sTLT-1 and lower NRG-1 levels ($P<0.05$). Compared to the N-PSCI group, the PSCI group had a higher proportion of patients with hypertension, diabetes, NIHSS score, serum sTLT-1 level, and a lower NRG-1 level ($P<0.05$). Logistic regression analysis indicated that hypertension, diabetes mellitus, elevated serum sTLT-1 level, and decreased NRG-1 level were independent influencing factors for the occurrence of PSCI in AIS patients ($P<0.05$). The ROC curve demonstrated that the combination of serum sTLT-1 and NRG-1 levels had a significantly higher AUC in predicting cognitive impairment in AIS patients compared to individual predictions ($Z_{\text{combination-sTLT-1}}=2.207$, $Z_{\text{combination-NRG-1}}=2.089$, $P<0.05$). Within the risk threshold probability range of 0.05~0.81, the combined model of serum sTLT-1 and NRG-1 levels showed a higher net benefit value for predicting cognitive impairment in AIS patients than individual predictions. The calibration curve and ideal curve for predicting cognitive impairment in AIS patients by combining serum sTLT-1 and NRG-1 levels were largely consistent. **Conclusion** In patients with AIS, sTLT-1 is upregulated and NRG-1 is downregulated. These two indicators may serve as biomarkers for predicting the occurrence of PSCI in AIS patients.

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; sTLT-1; NRG-1; Cognitive impairment

急性缺血性脑卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)是一种发病率和致死率极高的脑血管疾病,是当前临床研究关注的重点^[1]。AIS患者发生卒中后认知功能障碍(Post-stroke Cognitive Impairment, PSCI)的概率较高,首次 AIS 导致患者发生 PSCI 风险增加 7.2 倍, PSCI 患者依从性差,治疗难度增加,复发或死亡概率更高^[2]。因此,探寻和 AIS 患者 PSCI 发生相关的标记物有重要意义。可溶性髓样细胞触发受体样转录因子-1(soluble TREM-like transcript-1, sTLT-1)是 TLT-1 的可溶性形式,当 sTLT-1 释放到血浆中,血小板的积聚会增强^[3]。sTLT-1 已被证实和血栓形成及心血管疾病的发生发展有关^[4]。神经调节蛋白-1(Neuregulin 1, NRG-1)属于表皮生长因子家族,能够修复神经元,在神经、心血管及免疫系统中发挥重要作用^[5]。已有研究证实^[4-5],血清 sTLT-1、NRG-1 均和脑血管疾病认知功能障碍的发生相关。故推测血清 sTLT-1、NRG-1 表达可能与 AIS 患者 PSCI 发生有关,本研究就血清 sTLT-1、NRG-1 水平与患者发生 PSCI 的关联性展开研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2025 年 2 月沭阳中医院接收的 116 例 AIS 患者为 AIS 组,纳入标准:①参照 AIS 诊断标准^[6]进行确诊;②首次确诊 AIS;③年龄>18 周岁。排除标准:①患有精神异常疾病;②有脑血管病史或接受过脑部手术;③存在凝血功能障碍;④存在语言功能障碍或听力功能障碍等影响 PSCI 评估;⑤合并免疫功能障碍疾病。AIS 组男 79 例,女 37 例,年龄(61.24±8.38)岁,同时选取同期 116 名体检健康者作为 NC 组,男 76 位,女 40 位,年龄(60.02±7.98)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有参与者均签署知情同意书,本研究已获得院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集 AIS 患者入院时年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、高脂血症、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、尿酸(Uric Acid, UA)、血肌酐(Serum Creatinine, Scr)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、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)等信息。

1.2.2 血清 sTLT-1、NRG-1 水平检测

AIS 组于入院 24 h 内、NC 组于体检日当天采集静脉血 5 mL, 4 000 r/min(离心机半径为 8 cm)离心 10 min 后进行血清分离,于-80℃保存。采用 ELISA 法用检测血清 sTLT-1、NRG-1 水平, sTLT-1 试剂盒(货号:MBS2608051)购自 MyBioSource 公司, NRG-1 试剂盒(货号:E-EL-H6092)购自武汉伊莱瑞特生物。

1.2.3 PSCI 评估及分组

在 AIS 患者发病三个月后,由两名经验丰富的康复科医生参照蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[7]评估 AIS 患者认知功能, MoCA 共 30 分, ≥26 分为认知良好, 归为 N-PSCI 组, 否则为认知功能障碍, 归为 PSCI 组。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 AIS 患者认知功能的相关因素;采用 ROC 曲线分析血清 sTLT-1、NRG-1 水平对 AIS 患者 PSCI 发生的预测价值;通过 DCA 曲线明确血清 sTLT-1、NRG-1 水平联合预测模型的临床适用性。采用校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验进行模型内部验证, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 sTLT-1、NRG-1 水平比较

和 NC 组相比, AIS 组 sTLT-1 升高, NRG-1 下降, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 N-PSCI 组和 PSCI 组临床资料比较

116 例 AIS 患者未发生 PSCI 患者 70 例, 发生 PSCI 患者 46 例。两组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高脂血症、TC、TG、LDL-C、HDL-C、UA、Scr、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数等比较差异无统计学意义($P>0.05$), 和 N-PSCI 组比, PSCI 组伴高血压、糖尿病患者占比、NIHSS 评分升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

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

分类	n	sTLT-1(ng/L)	NRG-1(ng/mL)
AIS组	116	627.04±78.68	10.87±2.79
NC组	116	384.19±50.34	18.27±3.51
t值		28.002	17.775
P值		<0.001	<0.001

表2 N-PSCI组和PSCI组临床资料比较[($\bar{x}\pm s$), n(%)]

指标	N-PSCI组 (n=70)	PSCI组 (n=46)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	60.75±8.17	61.98±8.69	0.773	0.441
性别(男)	49(70.00)	30(65.22)	0.292	0.589
BMI(kg/m ²)	23.58±2.84	23.76±2.95	0.329	0.743
吸烟史	19(27.14)	17(36.96)	1.249	0.264
饮酒史	21(30.00)	21(45.65)	2.944	0.086
高血压	44(62.86)	38(82.61)	5.227	0.022
糖尿病	29(41.43)	30(62.22)	6.285	0.012
高脂血症	17(24.29)	14(30.43)	0.536	0.464
NIHSS评分	9.54±2.21	12.85±2.74	7.168	<0.001
TC(mmol/L)	4.28±0.92	4.57±1.11	1.529	0.129
TG(mmol/L)	1.52±0.32	1.65±0.39	1.961	0.052
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.59	2.62±0.64	1.209	0.229
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.21	1.05±0.17	1.889	0.061
UA(μ mol/L)	276.25±45.84	262.84±42.51	1.586	0.116
Scr(μ mol/L)	61.25±12.58	58.67±11.24	1.126	0.262
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	9.37±2.01	9.11±1.95	0.690	0.492
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.52±0.35	1.57±0.36	0.744	0.458

2.3 N-PSCI组和PSCI组血清sTLT-1、NRG-1水平比较

和N-PSCI组相比,PSCI组血清sTLT-1升高,NRG-1下降($P<0.05$)。见表3。

表3 N-PSCI组和PSCI组血清sTLT-1、NRG-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

分类	n	sTLT-1(ng/L)	NRG-1(ng/mL)
N-PSCI组	70	586.76±76.71	12.33±2.98
PSCI组	46	688.34±81.68	8.64±2.51
t值		6.800	6.934
P值		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者 PSCI 发生的因素

以 AIS 患者发生 PSCI 情况(未发生 PSCI=0,发生 PSCI=1)为因变量,以高血压(无=0,有=1),糖尿病(无=0,有=1),血清sTLT-1、NRG-1水平(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析发现,伴高血压、伴糖尿病、血清sTLT-1升高、NRG-1降低是 AIS 患者 PSCI 发生的独立影响因素($P<0.05$)。表4。

表4 AIS 患者 PSCI 发生的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
糖尿病	0.829	0.312	7.067	2.292	1.243~4.225	0.008
高血压	0.886	0.326	7.384	2.425	1.280~4.594	0.007
sTLT-1	0.844	0.225	14.076	2.326	1.497~3.615	<0.001
NRG-1	-0.601	0.256	5.520	0.548	0.332~0.905	0.019
常量	-3.411	1.241	7.556	0.033		0.006

2.5 血清sTLT-1、NRG-1预测AIS患者PSCI发生的价值

血清sTLT-1、NRG-1、二者联合对AIS患者PSCI发生预测的AUC分别为0.816、0.827、0.922,且二者联合预测AIS患者PSCI发生的AUC显著高于血清sTLT-1、NRG-1单独预测的AUC($Z_{\text{联合-sTLT-1}}=2.207$ 、 $Z_{\text{联合-NRG-1}}=2.089$, $P<0.05$)。见表5、图1。

表5 血清sTLT-1、NRG-1预测AIS患者PSCI发生的ROC结果

指标	敏感度	特异性	截断值	AUC	95% CI	约登指数
sTLT-1	0.870	0.657	606.94 ng/L	0.816	0.736~0.895	0.527
NRG-1	0.674	0.843	9.51 ng/mL	0.827	0.753~0.902	0.517
二者联合	0.826	0.900		0.922	0.874~0.971	0.726

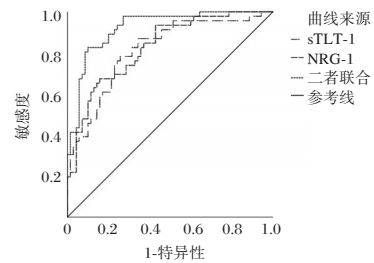


图1 ROC曲线图

2.6 血清sTLT-1、NRG-1预测AIS患者PSCI发生模型的临床适用性分析

风险阈值概率处于0.05~0.81的范围内时,血清sTLT-1、NRG-1联合模型预测AIS患者PSCI发生的净获益值均高于血清sTLT-1、NRG-1单独预测。见图2。

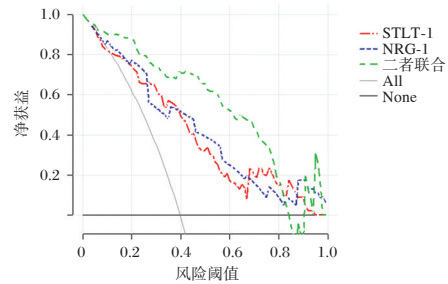


图2 DCA曲线图

2.7 血清sTLT-1、NRG-1水平联合预测AIS患者PSCI发生模型的内部验证

通过Bootstrap重抽样100次进行校准曲线内部验证,结果显示,血清sTLT-1、NRG-1联合预测AIS患者PSCI发生的校准曲线和理想曲线基本一致。同时 Hosmer-Lemeshow 检验结果为 $\chi^2=7.681$, $P=0.465$ 。见图3。

3 讨论

AIS 通常指因脑部血管阻塞导致脑组织供血、供氧障碍,进而引发局部脑组织缺血、缺氧性坏死,最终导致脑功能受损。AIS 发病时会损伤患者的神经功能,诱发炎症和氧化应激反应,引起多种并发症^[8]。PSCI 是 AIS 患者的常见并发症之一,其早期症状较为隐匿、程度轻,易被忽视,后期可能

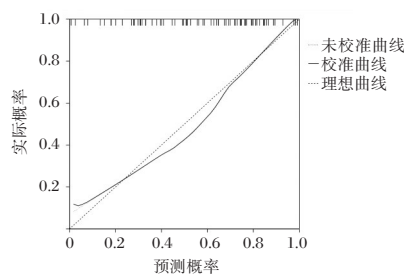


图3 内部验证校准曲线图

会进展为痴呆,增加AIS患者死亡风险^[9]。目前AIS后PSCI的评估通常依赖神经学相关心理测试进行,但该测试结果存在较大主观性和不确定性^[10]。因此,寻找能够高效预测AIS患者PSCI发生的标记物具有重要意义。

sTLT-1可促进血栓的形成,也可与免疫细胞聚集并增强炎症反应,参与多种心血管相关疾病的发生^[11]。刘桂芳等^[12]发现,sTLT-1上调是影响急性脑梗死患者预后的危险因素。张丽霞等^[13]研究发现,老年AIS患者血清sTLT-1升高,与病情发展有关。本研究结果发现,AIS患者血清sTLT-1水平升高,且发生PSCI的AIS患者血清sTLT-1呈高表达状态,提示sTLT-1高表达和AIS患者PSCI发生有关。推测原因可能是,sTLT-1水平升高激活血小板,促进动脉粥样硬化斑块形成,加重AIS,诱发PSCI^[4]。

NRG-1是一种神经功能调节因子,在多种脑血管疾病中发挥保护作用。在脑卒中大鼠中,NRG-1可减少缺血诱导的神经元死亡、神经炎症和氧化应激^[14]。有研究证实^[15],在慢性脑低灌注大鼠模型中,BDNF/NRG-1/PI3K通路激活后能够有效改善大鼠认知功能障碍。张慧慧等^[5]发现,在发生血管性认知功能障碍的缺血性脑卒中患者中,血清NRG-1水平呈下降趋势。在本研究中,AIS患者血清NRG-1降低,且发生PSCI患者NRG-1水平更低,提示NRG-1下调和AIS病情发展、PSCI发生相关。推测AIS患者NRG-1水平下调,诱发神经炎症,影响神经传导功能,导致神经细胞受损,从而导致PSCI发生^[5]。

本研究还发现,血清sTLT-1升高、NRG-1降低是AIS患者PSCI发生的独立影响因素,提示sTLT-1、NRG-1均影响AIS患者PSCI的发生。从ROC结果来看,血清sTLT-1、NRG-1水平对AIS患者PSCI发生有一定预测作用,且二者联合预测AIS患者PSCI发生的AUC较单独预测显著升高,表明血清sTLT-1、NRG-1水平二者联合预测效能更加。DCA曲线和校准曲线进一步验证血清sTLT-1、NRG-1联合预测模型具有良好适用性,有望为临床预测PSCI发生提供参考。同时本研究还发现,AIS患者伴糖尿病和高血压与PSCI发生有关,是影响PSCI发生的危险因素,结果和符丽萍^[16]等研究一致。分析可能因为,糖尿病和高血压都是导致冠状动脉硬化的原因,会加重病情,从而影响PSCI发生^[16]。

综上所述,AIS患者血清sTLT-1上调,NRG-1下调,二者均可作为预测AIS患者PSCI发生的标记物,且联合预测模型预测效率和临床适用性更好。

参考文献

- [1] 陆鹏,洪亮,汪嫚,等. CT多模式一站扫描指导急性缺血性脑卒中患者脑血流灌注评估的价值[J]. 转化医学杂志, 2025, 14(6):72-77.
- [2] 张晖集,薛锐灵,易文敏,等. 脑卒中后认知功能障碍的潜在预测手段相关研究进展[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(10):143-147.
- [3] Bayrón-Marrero Z, Branfield S, Menéndez-Pérez J, et al. The Characterization and Evaluation of the Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-like Transcript-1 in Stable Coronary Artery Disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13632-13641.
- [4] 靳玉娟,王鹏飞,王诗男,等. 老年血管性痴呆患者血清ANGPTL4和sTLT-1水平表达与其认知功能及预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(4):105-109.
- [5] 张慧慧,张瑜,陈晓瑜,等. Nrg-1及相关炎症因子表达水平与缺血性脑卒中患者血管性认知功能障碍的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2023, 22(6):852-853.
- [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] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4):695-699.
- [8] 张振,侯登峰,申大鹏. 急性脑卒中合并细菌性肺炎患者病原菌特点及sTREM-1和CRP/ALB对其评估价值的研究[J]. 感染、炎症、修复, 2025, 26(3):174-177.
- [9] 吕康,孔伟丽,付广. 血清miR-29c,miR-17与老年急性脑梗死后血管性认知障碍的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6):918-921.
- [10] El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive Impairment After Ischemic and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2023, 54(6):272-291.
- [11] Ali A, Mounika N, Nath B, et al. Platelet-derived sTLT-1 is associated with platelet-mediated inflammation in coronary artery disease patients[J]. Cytokine, 2024, 178(1):156581-156592.
- [12] 刘桂芳,王薇薇,王峻霞,等. 血栓弹力图参数联合血清PTX3,sTLT-1对急性脑梗死患者预后不良预测价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(17):2557-2563.
- [13] 张丽霞,赵群峰,潘瑞春,等. 老年急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度与三种血清指标的相关性研究[J]. 中国医刊, 2021, 56(5):536-539.
- [14] Noll JM, Sherafat AA, Ford GD, et al. The case for neuregulin-1 as a clinical treatment for stroke[J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18(1):1325630-132566.
- [15] Niu HM, Wang MY, Ma DL, et al. Epimedium flavonoids improve cognitive impairment and white matter lesions induced by chronic cerebral hypoperfusion through inhibiting the Lingo-1/Fyn/ROCK pathway and activating the BDNF/NRG1/PI3K pathway in rats[J]. Brain Res, 2020, 1743(1):146902-146913.
- [16] 符丽萍,曾龙建,陈坤,等. 缺血性脑卒中后认知功能障碍的发病情况及其相关危险因素分析[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2025, 11(7):995-998+1008.

血清 *miR-9* 和 *miR-185* 水平在肝癌患者诊断及早期预后评估中的价值

徐忆秋* 张铨泱 迟锐

[摘要] **目的** 探讨血清 *miR-9* 及 *miR-185* 表达水平与肝癌患者诊断及早期预后 (<2年) 的关系。**方法** 选取2022年1月至2023年6月于无锡市第二人民医院住院治疗的135例肝癌患者作为肝癌组, 81例肝脏良性病变患者作为良性病变组, 另选取同期80名健康体检者作为健康对照组, 对肝癌组患者随访24个月。比较三组血清 *miR-9* 及 *miR-185* 相对表达水平。采用 Spearman 相关分析评估 *miR-9*、*miR-185* 与肝癌发生的相关性; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析两者对肝癌患者早期死亡的预测价值。**结果** 三组血清 *miR-9* 及 *miR-185* 表达水平比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。肝癌组 *miR-9* 表达水平高于良性病变组和健康对照组, *miR-185* 表达水平低于良性病变组和健康对照组, 比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。Spearman 相关分析显示, *miR-9* 表达与肝癌发生呈正相关 ($Rho=0.722, P<0.001$), *miR-185* 表达与肝癌发生呈负相关 ($Rho=-0.478, P<0.05$)。血清 *miR-9* 在 AFP>400 $\mu\text{g/L}$ 、肿瘤直径>3 cm、肿瘤数量 ≥ 4 个、低分化、有血管侵犯及 III/IV 期肝癌患者中表达升高, *miR-185* 在上述特征患者中表达降低, 组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。随访2年, 肝癌组死亡38例, 存活95例。ROC 曲线显示, *miR-9*、*miR-185* 及两者联合预测早期死亡的曲线下面积(AUC)分别为0.676、0.779和0.855, 联合预测效能优于单项指标。**结论** 血清 *miR-9* 和 *miR-185* 在肝癌患者中表达异常, 两指标与临床病理特征及预后密切相关, 可作为肝癌诊断与预后评估的潜在无创生物标志物。

[关键词] 原发性肝癌; *miR-9*; *miR-185*; 不良预后; 评估价值

The value of serum *miR-9* and *miR-185* levels in the diagnosis and early prognostic assessment of liver cancer patients

XU Yiqiu*, ZHANG Chengyang, CHI Rui

(Department of Medical Laboratory, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, China, 214000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the expression levels of serum *miR-9* and *miR-185* and the diagnosis and early prognosis (within 2 years) of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Method** A total of 135 HCC patients hospitalized at Wuxi Second People's Hospital between January 2022 and June 2023 were enrolled as the HCC group, along with 81 patients with benign liver lesions as the benign lesion group and 80 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period as the healthy control group. Patients in the HCC group were followed for 24 months. The relative expression levels of serum *miR-9* and *miR-185* were compared among the three groups. Spearman correlation analysis was used to assess the correlation between *miR-9*/*miR-185* and HCC occurrence. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze their predictive value for early death in HCC patients. **Results** Significant differences were observed in the serum expression levels of *miR-9* and *miR-185* among the three groups (all $P<0.05$). The expression level of *miR-9* was higher in the HCC group than in the benign lesion group and healthy control group, while the expression level of *miR-185* was lower (all $P<0.05$). Spearman analysis showed that *miR-9* expression was positively correlated with HCC occurrence ($Rho=0.722, P<0.001$), whereas *miR-185* expression was negatively correlated ($Rho=-0.478, P<0.05$). Serum *miR-9* expression was significantly higher, and *miR-185* expression was significantly lower, in HCC patients with AFP >400 $\mu\text{g/L}$, tumor diameter >3 cm, number of tumors ≥ 4 , poor differentiation, vascular invasion, and Stage III/IV disease (all $P<0.05$). During the 2-year follow-up, 38 deaths and 95 survivals were recorded in the HCC group. ROC curve analysis revealed that the areas under the curve (AUC) for predicting early death were 0.676 for *miR-9*, 0.779 for *miR-185*, and 0.855 for

基金项目: 无锡市卫健委青年项目(Q202304)

作者单位: 无锡市第二人民医院医学检验科, 江苏, 无锡 214000

*通信作者: 徐忆秋, E-mail: xutezuka@126.com

their combination, indicating that the combined prediction was superior to either marker alone. **Conclusion** Serum *miR-9* and *miR-185* are dysregulated in HCC patients. These two markers are closely associated with clinicopathological features and prognosis, suggesting their potential as non-invasive biomarkers for diagnosing and assessing the prognosis of HCC.

[KEY WORDS] Primary hepatocellular carcinoma; *miR-9*; *miR-185*; Poor prognosis; Evaluative value

肝癌是全球第六大常见肿瘤和第三大癌症死因。中国每年新发和死亡病例均超全球半数,是我国第四大常见恶性肿瘤及第二大肿瘤致死病因,严重危害公众健康^[1]。虽然肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊疗研究已取得一定进展^[2],但病因根治仍困难,患者总体生存率低,术后5年内复发风险高^[3]。早期HCC临床症状不典型,确诊时多已进展至中晚期,预后较差^[4]。MicroRNA 作为一类非编码小RNA,可通过降解或抑制 mRNA 翻译调控基因表达^[5],参与多种生物学过程,并在致癌机制中发挥重要作用^[6]。Varnholt 等^[7]研究表明,肝癌组织中 *miR-9* 和 *miR-185* 的表达水平相较于癌旁正常组织发生了显著变化。为此,本研究通过检测肝癌患者血清中 *miR-9* 和 *miR-185* 的表达水平,分析其与肝癌诊断及早期预后的关系,旨在为阐明二指标的临床意义提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年6月于无锡市第二人民医院住院治疗的135例肝癌患者作为肝癌组,81例肝脏良性病变患者作为良性病变组,另选择同期健康体检者80名作为健康对照组。肝癌组的纳入标准:①参照当前原发性肝癌诊疗指南,经临床表现和影像学检查初步诊断,并最终经组织病理学检查确诊者^[8];②首次起病,既往无肿瘤病史,未行手术、放疗、化疗等相关治疗;③年龄 ≥ 45 岁,预计生存期 ≥ 6 个月;④临床资料完整,随访配合者。排除标准:①合并严重心肺脑血管疾病;②合并严重肝肾功能不全者;③排除血液系统疾病、自身免疫系统疾病及慢性感染者。本研究经医院伦理委员会批准(伦理号 Y-147),受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料收集

所有入组患者于检查当日完善临床检查,收集流行病学信息、人体测量学指标及相关实验室检查,包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)基础病史、肝肾功能检查、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤细胞分化程度、有无血管侵犯等。吸烟的定义指在过去的1年中,平均每天至少吸1支香烟;饮酒的

定义为平均每日饮白酒(酒精含量 $>50\%$)超过100 mL,且持续1年以上。

1.2.2 血清 *miR-9* 及 *miR-185* 水平检测

所有入组患者入院后次日清晨采集空腹静脉血5 mL,肝素抗凝,在4℃、1 000 × g 条件下离心10 min,取上清分装后冻存于-80℃冰箱中待检。采用 Trizol 试剂提取各样本血清总 RNA,采用逆转录试剂盒(诺唯赞生物, MR201)获得 cDNA,以 cDNA 为模板加入目的基因的引物,进行实时荧光定量 PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)检测 *miR-9* 及 *miR-185* 表达。反应条件:①预变性:95℃、30 s;②PCR 循环反应(40 个循环):95℃、5 s(变性),60℃、30 s(退火),72℃、30 s(延伸);③熔解曲线分析:95℃维持15 s,随后60℃维持60 s,最后升温至95℃维持15 s。所用引物序列见表1。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算 *miR-9* 及 *miR-185* 的相对表达量。

1.2.3 预后情况

所有肝癌患者入院后根据诊疗指南接受相关治疗^[8],并进行住院期间随访及出院后通过门诊或电话随访24个月,随访终点为发生死亡或者随访结束(2025年6月)。135例肝癌患者中133例患者完成随访,其中38例患者发生死亡事件,存活95例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验或 Fisher 检验;符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,多组间均数比较采用 one-way anova,若差异有统计学意义,进一步采用 LSD 法进行组间两两比较;采用 Spearman 相关分析评估血清 *miR-9* 及 *miR-185* 水平与肝癌发生之间的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 *miR-9* 及 *miR-185* 水平预测肝癌患者发生死亡事件的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般信息及临床资料比较

三组间 BMI、ALT、AST 及 AFP 值存在显著差异,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,良性病变组的 BMI 略微升高,而肝癌组的 BMI 略微降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,与对照组或者良性病变组相比,肝癌组的

表1 引物序列信息

指标	正向(5'→3')	反向(5'→3')
U6(内参)	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT	CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT
<i>miR-9</i>	TCTTTGGTTATCTAGCTGTGTTGA	CTCAACTGGTGTCTGTGGA
<i>miR-18</i>	TAATTGCTAATCGTGATGCCT	AGGCACGCGTGAATGCCCTA

ALT、AST及AFP值均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组一般信息及临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组别	健康对照组 ($n=80$)	良性病变组 ($n=81$)	肝癌组 ($n=135$)	F/χ^2 值	χ^2 值
性别 男	39(48.8)	43(53.1)	68(50.4)	0.312	0.865
女	41(51.2)	38(46.9)	67(49.6)		
年龄(岁)	56.24±7.00	54.15±7.52 ^a	54.46±5.36	2.579	0.078
BMI(kg/m^2)	23.35±0.74	23.70±0.74 ^a	22.96±0.86 ^{ab}	22.670	<0.05
吸烟史	19(23.8)	21(25.9)	33(24.4)	0.109	0.947
饮酒史	26(32.5)	23(28.4)	48(35.6)	1.182	0.554
高血压	36(45.0)	32(39.5)	62(45.9)	0.899	0.638
糖尿病	28(35.0)	31(38.3)	41(30.4)	1.485	0.476
ALT(U/L)	23.60±3.09	28.63±5.29	68.09±33.57 ^{ab}	123.963	<0.05
AST(U/L)	28.03±3.18	31.15±4.43	70.48±17.39 ^{ab}	420.628	<0.05
AFP($\mu\text{g}/\text{L}$)	9.75±2.67	34.60±6.04	429.63±200.68 ^{ab}	331.271	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与良性病变组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组血清 miR-9 及 miR-185 相对表达水平比较

血清 miR-9 的表达水平在良性病变组和肝癌组中均较健康对照组显著升高,并在肝癌组中进一步升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与之相反,miR-185 的表达则在良性病变组和肝癌组中均显著降低,且在肝癌组中降幅更大,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 三组血清 miR-9 及 miR-185 相对表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-9	miR-185
健康对照组	80	3.81±1.12	1.73±0.39
良性病变组	81	4.53±0.89 ^a	1.59±0.42
肝癌组	135	7.28±1.64 ^{ab}	1.19±0.63 ^{ab}
F 值		214.984	32.177
P 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与良性病变组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 miR-9 及 miR-185 水平与肝癌发生的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,血清 miR-9 相对表达水平与肝癌的发生呈正相关($r=0.774, P<0.05$),而血清 miR-185

相对表达水平与肝癌的发生呈负相关($r=-0.415, P<0.05$)。

2.4 肝癌组患者血清 miR-9 和 miR-185 相对表达水平在不同临床因素中的比较

与血 AFP $\leq 400 \mu\text{g}/\text{L}$ 组、肿瘤直径 $\leq 3 \text{cm}$ 组、肿瘤数量 < 4 、中高分化组及无血管侵犯组相比,血清 miR-9 相对表达水平在血 AFP $> 400 \mu\text{g}/\text{L}$ 组、肿瘤直径 $> 3 \text{cm}$ 组、肿瘤数量 ≥ 4 、低分化组、有血管侵犯组及 III/IV 期肝癌患者中显著升高,而血清 miR-185 相对表达水平显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清 miR-9 和 miR-185 相对表达水平预测肝癌患者死亡效能

绘制血清 miR-9 和 miR-185 相对表达水平预测肝癌患者死亡效能的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)。血清 miR-9、miR-185 及两者联合预测肝癌患者死亡事件的 AUC 分别为 0.676、0.779 及 0.855。二指标联合的 AUC 最大,预测效能高于单独预测,见表5、图1。

表5 血清 miR-9 和 miR-185 相对表达水平预测肝癌患者死亡效能

因素	Cut-off	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
miR-9	7.78	0.795 (0.716~0.873)	0.737	0.705	0.442
miR-185	1.12	0.721 (0.626~0.817)	0.632	0.768	0.4
二指标联合		0.855 (0.789~0.921)	0.789	0.832	0.621

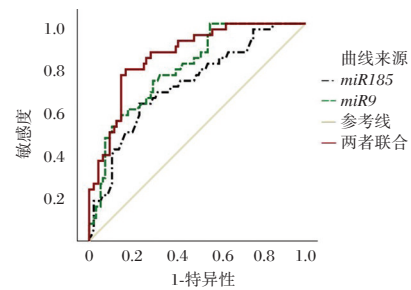


图1 ROC 曲线图

表4 肝癌组患者血清 miR-9 和 miR-185 相对表达水平在不同临床因素中的比较 ($\bar{x}\pm s$)

特征	n	miR-9	t 值	P 值	miR-185	t 值	P 值	
年龄	≤ 60 岁	112	7.35±1.61	1.052	0.295	1.19±0.67	0.041	0.968
	> 60 岁	23	6.96±1.80			1.18±0.39		
性别	男	66	7.06±1.67	1.584	0.116	1.20±0.61	-0.193	0.847
	女	69	7.50±1.60			1.18±0.66		
AFP($\mu\text{g}/\text{L}$)	≤ 400	66	6.48±1.56	-6.293	<0.05	1.30±0.72	2.079	0.040
	> 400	69	8.05±1.33			1.08±0.50		
肿瘤直径(cm)	≤ 3	81	6.85±1.60	-3.944	<0.05	1.31±0.73	3.102	0.002
	> 3	54	7.93±1.50			1.01±0.39		
肿瘤数量(个)	< 4	62	6.43±1.52	-6.335	<0.05	1.32±0.72	2.315	0.022
	≥ 4	73	8.01±1.38			1.07±0.52		
组织分化	高+中分化	72	6.77±1.46	-4.091	<0.05	1.32±0.75	2.961	0.004
	低分化	63	7.87±1.65			1.02±0.41		
侵犯血管	无	100	6.91±1.61	-4.794	<0.05	1.27±0.68	2.533	0.012
	有	35	8.34±1.24			0.96±0.38		
TNM 分期	I+II 期	98	6.90±1.62	-5.472	<0.05	1.28±0.68	2.809	0.006
	III+IV 期	37	8.31±1.22			0.95±0.37		

3 讨论

肝癌是在长期慢性肝损伤、肝硬化或病毒性肝炎基础上发展而来的恶性肿瘤,尤其在亚洲地区具有高发病率与死亡率。其主要致病因素包括乙型或丙型肝炎病毒感染、酒精滥用、肝硬化以及非酒精性脂肪肝病等^[9]。本研究通过比较78例肝癌患者、81例肝脏良性病变患者和80名健康对照的样本,并对肝癌患者进行24个月随访,结果显示,肝癌患者血清中 *miR-9* 表达显著上调,而 *miR-185* 表达明显下调,两者表达变化与临床病理参数及预后密切相关。

MicroRNA 是一类小分子非编码 RNA,在基因表达调控、细胞增殖与凋亡等生物学过程中发挥关键作用^[10]。在肝癌发生发展中,多种 *microRNA* 表达异常参与调控肿瘤增殖、侵袭、转移及干细胞特性等恶性表型。例如, *miR-21* 在肝癌中高表达,可通过促进增殖、抑制凋亡加剧肿瘤进展^[11]。此外, *miR-181* 通过调控肿瘤干细胞影响肝癌的耐药与复发^[12]。 *miR-200* 家族则参与上皮-间质转化进程,其低表达与转移及不良预后相关^[13]。这些发现提示 *microRNA* 在肝癌中具有作为生物标志物及治疗靶点的重要潜力。

已有基础研究表明^[14], *miR-9* 在肝癌中可能发挥促癌作用,其机制涉及靶向 *PTEN* 等抑癌基因,从而促进细胞增殖并抑制凋亡;此外, *miR-9* 还可通过调控 *E-cadherin* 等上皮-间质转化相关分子,增强肿瘤细胞的侵袭与转移能力^[15]。相反, *miR-185* 则被报道可能具有抑癌功能,其通过靶向 *Bcl-2* 等抗凋亡基因促进细胞凋亡^[16],并可能借由调控基质金属蛋白酶抑制肿瘤侵袭与转移^[17]。另有研究提示^[18], *miR-185* 可通过影响肿瘤干细胞相关通路抑制其增殖与自我更新。这些基础研究为理解 *miR-9* 与 *miR-185* 在肝癌进展中的潜在作用提供了理论依据。

在此基础上,本研究从临床样本角度验证了二指标的表达模式。结果显示,肝癌患者血清中 *miR-9* 的表达水平显著高于良性病变组和健康对照组,而 *miR-185* 的表达则显著降低。进一步分析表明, *miR-9* 的高表达与 *miR-185* 的低表达均与肿瘤大小、临床分期及血管侵犯等不良病理特征呈显著相关。预后随访数据亦提示,两者表达异常与患者总体生存密切相关,高 *miR-9* 合并低 *miR-185* 表达提示预后较差。本研究的临床观察结果与既往实验研究^[19]中对两者生物学功能的推断相一致,支持 *miR-9* 与 *miR-185* 作为肝癌潜在生物标志物的价值。

综上所述,血清 *miR-9* 和 *miR-185* 在肝癌中呈现显著异常表达,且其表达水平与肿瘤恶性程度及临床预后密切相关,提示二指标具备作为肝癌无创诊断与预后评估标志物的潜力,为肝癌的分子分型及个体化治疗提供了新的参考依据。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J

- Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 范芯翎,刘铭佳,王庆,等.原发性肝癌的发病机制及治疗进展[J].肝脏,2023,28(04):391-392.
- [3] 王宗琰,顾方明.原发性肝癌术后复发的预防和治疗进展[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(7):394-398.
- [4] Chen L, Wei X, Gu D, et al. Human liver cancer organoids: Biological applications, current challenges, and prospects in hepatoma therapy[J]. Cancer Lett, 2023, 555: 216048.
- [5] Fattahi M, Rahdan F, Shaterabadi D, et al. MicroRNA biosensors for the detection of liver cancer[J]. Clin Chim Acta, 2024, 554: 117796.
- [6] Komoll RM, Hu Q, Olarewaju O, et al. MicroRNA-342-3p is a potent tumour suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(1): 122-134.
- [7] Varnholt H, Drebber U, Schulze F, et al. MicroRNA gene expression profile of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2008, 47(4): 1223-1232.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中华肝病杂志,2020,28(2):112-128.
- [9] Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 2029-2041.
- [10] Maji RK, Leisegang MS, Boon RA, et al. Revealing microRNA regulation in single cells[J]. Trends Genet, 2025, 41(6): 522-536.
- [11] Feng YS, Zhou JM, Sun CH, et al. The diagnostic value of miR-21 combined with CT in patients with liver cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(6): 1238-1244.
- [12] Bell-hensley A, Das S, Mcalinden A. The miR-181 family: Wide-ranging pathophysiological effects on cell fate and function[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(4): 698-713.
- [13] Chen S, Zhang J, Chen Q, et al. MicroRNA-200a and microRNA-141 have a synergetic effect on the suppression of epithelial-mesenchymal transition in liver cancer by targeting STAT4[J]. Oncol Lett, 2021, 21(2): 137.
- [14] Gao M, Cui Z, Zhao D, et al. MicroRNA-9 inhibits proliferation and progression in retinoblastoma cells by targeting PTEN[J]. Genes Genomics, 2021, 43(9): 1023-1033.
- [15] Zhao Y, Wang Y, Chen W, et al. Targeted intervention of eIF4A1 inhibits EMT and metastasis of pancreatic cancer cells via c-MYC/miR-9 signaling[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 670.
- [16] Xi X, zheng X, Zhang R, et al. Upregulation of circFOXp1 attenuates inflammation and apoptosis induced by ox-LDL in human umbilical vein endothelial cells by regulating the miR-185-5p/BCL-2 axis[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2022
- [17] Yuan M, Zhang X, Zhang J, et al. DC-SIGN-LEF1/TCF1-miR-185 feedback loop promotes colorectal cancer invasion and metastasis[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 379-395.
- [18] Coradduzza D, Cruciani S, Arru C, et al. Role of miRNA-145, 148, and 185 and Stem Cells in Prostate Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3)
- [19] Meng J, Han J, Wang X, et al. Twist1-YY1-p300 complex promotes the malignant progression of HCC through activation of miR-9 by forming phase-separated condensates at super-enhancers and relieved by metformin[J]. Pharmacol Res, 2023, 188: 106661.

肾结石患者行输尿管软镜术后感染的病原学特征及危险因素分析

刘静¹ 张鑫^{1*} 李爽¹ 商玉环²

[摘要] 目的 分析肾结石患者行输尿管软镜术后感染的病原学特征及危险因素。方法 选取2023年1月至2024年12月首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院收治的324例肾结石患者为研究对象,均行输尿管软镜术,根据术后感染情况分为感染组和未感染组,分析病原学特征,并用Logistic回归分析筛选肾结石患者行输尿管软镜术后感染的危险因素。结果 324例肾结石患者,41例(12.65%)输尿管软镜术后感染,以泌尿系统感染(63.41%,26/41)为主。41例患者共培养分离病原菌64株,其中革兰阴性菌42株(65.63%)、革兰阳性菌20株(31.25%)、真菌2株(3.13%)。合并糖尿病、合并肾积水、术前尿亚硝酸盐“阳性”、感染性结石、结石直径“>2 cm”、肾盂内压“>30 mmHg”、手术时间“>60 min”是肾结石患者行输尿管软镜术后感染的相关因素($P<0.05$)。结论 肾结石患者行输尿管软镜术后感染风险较高,感染部位以泌尿系统感染为主,病原菌以革兰阴性菌为主,其危险因素包括合并糖尿病、合并肾积水、术前尿亚硝酸盐“阳性”、感染性结石、结石直径“>2 cm”、肾盂内压“>30 mmHg”、手术时间“>60 min”,临床可据此采取针对性预防策略降低肾结石患者输尿管软镜术后感染风险。

[关键词] 肾结石;输尿管软镜术;病原菌

Etiological characteristics and risk factors of infection after ureteroscopy in patients with kidney stones

LIU Jing¹, ZHANG Xin^{1*}, LI Shuang¹, SHANG Yuhuan²

(1. Department of Urology, 2. Department of Hernia and Abdominal Wall Surgery, Shijingshan Campus, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100043)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the pathogenic features and risk factors of postoperative infections in patients with kidney stones undergoing flexible ureteroscopy. **Methods** From January 2023 to December 2024, a total of 324 patients with kidney stones were admitted to our hospital and underwent flexible ureteroscopy. These patients were divided into an infected group and an uninfected group, based on postoperative infection status. Pathogenic features were analyzed, and logistic regression analysis was used to identify risk factors for postoperative infection in patients with kidney stones undergoing flexible ureteroscopy. **Results** Among 324 patients with kidney stones, 41 (12.65%) developed infections after undergoing flexible ureteroscopy, primarily urinary tract infections (63.41%, 26/41). A total of 64 strains of pathogenic bacteria were cultured and isolated from these 41 patients, consisting of 42 strains (65.63%) of gram-negative bacteria, 20 strains (31.25%) of gram-positive bacteria and 2 strains of fungi (3.13%). Factors such as diabetes, hydronephrosis, preoperative presence of nitrites in urine, infectious stones, stone diameter “>2 cm”, intrapelvic pressure “>30 mmHg”, and operation time “>60 minutes” were found to be associated with infections in patients with kidney stones following flexible ureteroscopy ($P<0.05$). **Conclusion** The risk of infection in patients with kidney stones after flexible ureteroscopy is high. The infection site is mainly the urinary system, and the pathogen is primarily gram-negative bacteria. Risk factors include diabetes, hydronephrosis, preoperative “positive” nitrite in urine, infectious stones, stone diameter “>2 cm”, intrapelvic pressure “>30 mmHg”, and operation time “>60 minutes”. Clinical prevention strategies can be implemented accordingly. By optimizing management of underlying disease preoperatively, ensuring precise procedures during surgery, and enhancing infection monitoring and individualized antimicrobial stewardship postoperatively, the risk of infection after flexible ureteroscopy in patients with kidney stones can be significantly reduced.

[KEY WORDS] Kidney stones; Flexible ureteroscopy; Pathogenic bacteria

作者单位:1.首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院区泌尿外科,北京100043

2.首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院区疝和腹壁外科,北京100043

*通信作者:张鑫, E-mail: zhangxin19731@hotmail.com

肾结石为泌尿外科常见疾病之一^[1]。输尿管软镜术因其安全性高、创伤较小、疗效肯定等显著优势,已在肾结石治疗中得到广泛应用^[2]。然而,感染为输尿管软镜术后常见并发症,这一并发症不仅会延缓术后恢复速度,还可能损害肾功能,严重时或进展为脓毒血症^[3]。抗菌药物是输尿管软镜术后感染的首选治疗策略,针对性选择抗菌药物能加快感染症状缓解^[4]。若能明确肾结石患者行输尿管软镜术后感染的病原学特征,将利于制定精准抗感染治疗策略,从而更有效地控制感染。研究表明^[5],肾结石患者行输尿管软镜术后感染的危险因素尚存在争议。因此,本研究分析肾结石患者行输尿管软镜术后感染的病原学特征及危险因素,以期制定行之有效的预防策略提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究选取2023年1月至2024年12月首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院收治的324例肾结石患者为研究对象,均行输尿管软镜术。纳入标准:①符合肾结石诊断标准^[6];②具有输尿管软镜术指征,且在本院行输尿管软镜术;③年龄≥18岁;④本研究纳入自愿接受输尿管软镜术的患者,所有患者均被告知手术操作流程、潜在风险、治疗费用等,符合临床诊疗规范。排除标准:①双侧肾结石;②近4周内实施开放手术;③其他脏器功能严重不全;④恶性肿瘤;⑤合并精神系统疾病;⑥认知障碍;⑦伴肾结核、肾病综合征、急/慢性肾炎;⑧一年内行二次碎石手术的患者。本研究经医院伦理委员会审核并批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅电子病历系统,收集并记录研究对象的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(体重指数 $<18.5\text{ kg/m}^2$ 为体重过低、 $18.5\text{ kg/m}^2\leq$ 体重指数 $<24.0\text{ kg/m}^2$ 为体重正常、 $24.0\text{ kg/m}^2\leq$ 体重指数 $<28.0\text{ kg/m}^2$ 为超重、体重指数 $\geq 28.0\text{ kg/m}^2$ 为肥胖)^[7]、是否合并糖尿病、是否合并高血压、是否合并肾积水、术前尿亚硝酸盐、术前尿白细胞、术前尿路感染、是否预防性应用抗菌药物、感染性结石、结石位置、结石直径、肾盂内压、手术时间、有无结石残留、尿管留置时间、留置输尿管支架管住院时间。

1.2.2 病原菌检测

参照《全国临床检验操作规程》进行病原菌检测标本采集及鉴定操作。具体步骤如下:收集患者清洁中段尿液标本10 mL,进行接种和培养。对培养后生长的菌落,使用全自动微生物分析仪(美国BD公司,PHOENIX100型)进行细菌鉴定,使用显色培养基和酵母菌鉴定板进行真菌鉴定。

1.2.3 感染情况评估及分组

肾结石患者行输尿管软镜术后感染包括泌尿系统感染[例如,术后出现尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,或伴发热,尿培养阳性(革兰阳性球菌菌数 $\geq 10^4\text{ CFU/mL}$ 、革兰阴性

杆菌菌数 $\geq 10^5\text{ CFU/mL}$]、循环系统感染[例如,出现发热(体温 $\geq 38^\circ\text{C}$)、寒战等,血培养阳性]、消化系统感染[例如,术后出现腹泻(≥ 3 次/d)且粪便培养检出致病菌,或影像学证实腹腔感染]、呼吸道系统感染(例如,术后出现咳嗽、脓痰,伴肺部影像学新发浸润影,或痰培养检出病原菌)、切口感染(诊断标准:手术切口出现红、肿、痛或脓性分泌物,且分泌物细菌培养阳性)。术后感染的确认时间为肾结石患者行输尿管软镜术结束至出院前,即住院期间持续监测肾结石患者感染相关症状及指标。根据肾结石患者行输尿管软镜术后感染情况分为感染组和未感染组。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.00软件对数据进行统计学分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;使用多因素Logistic分析肾结石患者行输尿管软镜术后感染的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾结石患者行输尿管软镜术后感染情况

324例肾结石患者,41例(12.65%)输尿管软镜术后感染,其中包括泌尿系统感染(63.41%,26/41)、循环系统感染(12.20%,5/41)、消化系统感染(12.20%,5/41)、呼吸道系统感染(7.32%,3/41)、切口感染(4.88%,2/41)。41例患者共培养分离病原菌64株。见表1。

表1 感染病原菌分布情况($n, \%$)

病原菌	病原菌株数	比例
革兰阴性菌	42	65.63
大肠埃希菌	14	21.88
铜绿假单胞菌	8	12.50
肺炎克雷伯菌	15	23.44
鲍氏不动杆菌	3	4.69
奇异变形菌	1	1.56
阴沟肠杆菌	1	1.56
革兰阳性菌	20	31.25
金黄色葡萄球菌	8	12.50
粪肠球菌	10	15.63
溶血性葡萄球菌	1	1.56
屎肠球菌	1	1.56
真菌	2	3.13
白假丝酵母	1	1.56
热带假丝酵母菌	1	1.56

2.2 肾结石患者行输尿管软镜术后感染的危险因素分析

2.2.1 单因素分析

324例肾结石患者,41例(12.65%)输尿管软镜术后感染。根据324例肾结石患者输尿管软镜术后感染情况分为感染组(41例,构成比12.65%)和未感染组(283例,构成比87.35%)。未感染组和感染组的年龄、是否合并糖尿病、是否合并肾积水、术前尿亚硝酸盐、术前尿白细胞、术前尿路感染、是否预防性应用抗菌药物、感染性结石、结石直径、肾盂内压、手术时间、尿管留置、留置输尿管时间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 单因素分析 [n(%)]

因素	分类	未感染组 (n=283)	感染组 (n=41)	χ^2 值	P值
性别	男	170(60.07)	23(56.10)	0.235	0.628
	女	113(39.93)	18(43.90)		
年龄	<60岁	152(53.71)	15(36.59)	4.205	0.040
	≥60岁	131(46.29)	26(63.41)		
体重指数	体重过低	9(3.18)	2(4.88)	1.007	0.799
	体重正常	117(41.34)	14(34.15)		
	超重	104(36.75)	16(39.02)		
	肥胖	53(18.73)	9(21.95)		
合并糖尿病	否	244(86.22)	28(68.29)	8.541	0.003
	是	39(13.78)	13(31.71)		
合并高血压	否	160(56.54)	20(48.78)	0.873	0.350
	是	123(43.46)	21(51.22)		
合并肾积水	否	217(76.68)	22(53.66)	9.806	0.002
	是	66(23.32)	19(46.34)		
术前尿亚硝酸盐	阴性	233(82.33)	26(63.41)	7.992	0.005
	阳性	50(17.67)	15(36.59)		
术前尿白细胞	≤2个/HP	234(82.69)	27(65.85)	6.477	0.011
	>2个/HP	49(17.31)	14(34.15)		
术前尿路感染	否	233(82.33)	27(65.85)	6.135	0.013
	是	50(17.67)	14(34.15)		
是否预防性应用抗菌药物	否	103(36.40)	22(53.66)	4.504	0.034
	是	180(63.60)	19(46.34)		
感染性结石	否	208(73.50)	23(56.10)	5.298	0.021
	是	75(26.50)	18(43.90)		
结石位置	左侧	162(57.24)	19(46.34)	1.726	0.189
	右侧	121(42.76)	22(53.66)		
结石直径	≤2cm	216(76.33)	24(58.54)	5.901	0.015
	>2cm	67(23.67)	17(41.46)		
肾盂内压	≤30mmHg	201(71.02)	18(43.90)	12.026	0.001
	>30mmHg	82(28.98)	23(56.10)		
手术时间	≤60min	176(62.19)	17(41.46)	6.388	0.011
	>60min	107(37.81)	24(58.54)		
结石残留	无	170(60.07)	23(56.10)	0.235	0.628
	有	113(39.93)	18(43.90)		
尿管留置时间	≤7天	230(81.27)	27(65.85)	5.190	0.023
	>7天	53(18.73)	14(34.15)		
留置输尿管支架管住院时间	≤10天	211(74.56)	27(65.85)	1.392	0.238
	>10天	72(25.44)	14(34.15)		

2.2.2 多因素分析

合并糖尿病、合并肾积水、术前尿亚硝酸盐“阳性”、感染性结石、结石直径“>2 cm”、肾盂内压“>30 mmHg”、手术时间“>60 min”是肾结石患者行输尿管软镜术后感染的相关因素(P<0.05)。见表3。

3 讨论

本研究中,324例肾结石患者,41例(12.65%)输尿管软镜术后感染,略高于何耿^[8]和张粤辉等^[9]的调查结果10.65%(51/479)、11.51%(35/304)。这一差异可能与本研究中合并糖尿病、合并肾积水、感染性结石的患者比例较高有关。

本研究发现,输尿管软镜术后感染的肾结石患者感染类型以泌尿系统感染(63.41%,26/41)为主。而菌株分布和李超群^[10]、陈怀安等^[11]研究结果比较接近。结果提示,临床上应加强术后感染病原菌检测,并结合病原菌病原学特征实施精准抗感染治疗。

本研究发现,糖尿病可能会增加感染风险,与Takahashi等^[12]结论一致。本研究所获“肾积水与术后感染存在关联”这一结论与Zheng等^[13]的结果相近。分析机制在于,肾积水可引发尿流动力学障碍,延长尿液滞留时间,进而促进细菌繁殖并破坏尿路黏膜屏障功能,增加感染^[13]。本研究发现,术前尿亚硝酸盐“阳性”提示尿液中可能存在能够将硝酸盐还原成亚硝酸盐的细菌,这些细菌入血则会增大感染风险,此发现与Ma等^[14]的研究相符。本研究发现,感染性结石与术后感染相关。分析原因,感染性结石为细菌的生物膜载体,术中碎石操作会导致感染性结石崩解,释放其所包裹的细菌、内毒素等进入尿路,从而使感染风险增大,该机制已得到Bai等^[15]研究支持。本研究还显示,结石直径“>2 cm”的肾结石患者的感染风险较高,该发现与Kumar等^[16]的结果一致。从本研究结果可看出,当肾结石患者行输尿管软镜术时,若术中监测到肾盂内压“>30 mmHg”,可能造成灌注液反流,此时尿液中的细菌、毒素等会随返流扩散到肾实质及血液循环系统,从而增大感染风险,该结论与Chugh等^[17]结论一致。本研究发现,手术时间“>60 min”可能损伤尿路上皮屏障,增加细菌定植风险;同时可致液体过载及低体温,影响抵抗力与凝血功能,从而增加感染,此观点得到Baboudjian等^[18]研究支持。

表3 多因素分析

因素	赋值说明	β 值	S.E值	Wals值	OR(95% CI)值	P值
年龄	“<60岁”=0;“≥60岁”=1	0.370	0.192	3.717	1.448(0.994~2.110)	0.054
合并糖尿病	“否”=0;“是”=1	0.354	0.107	10.956	1.425(1.155~1.757)	0.001
合并肾积水	“否”=0;“是”=1	0.899	0.326	7.611	2.458(1.297~4.657)	0.006
术前尿亚硝酸盐	“阴性”=0;“阳性”=1	1.102	0.427	6.656	3.009(1.303~6.949)	0.010
术前尿白细胞	“≤2个/HP”=0;“>2个/HP”=1	0.639	0.338	3.571	1.894(0.976~3.674)	0.059
术前尿路感染	“否”=0;“是”=1	0.494	0.254	3.784	1.639(0.996~2.696)	0.052
是否预防性应用抗菌药物	“是”=0;“否”=1	0.624	0.333	3.515	1.867(0.972~3.586)	0.061
感染性结石	“否”=0;“是”=1	1.502	0.505	8.842	4.489(1.668~12.079)	0.003
结石直径	“≤2 cm”=0;“>2 cm”=1	0.847	0.258	10.771	2.332(1.406~3.867)	0.001
肾盂内压	“≤30 mmHg”=0;“>30 mmHg”=1	1.211	0.456	7.053	3.357(1.373~8.206)	0.008
手术时间	“≤60 min”=0;“>60 min”=1	0.700	0.185	14.302	2.013(1.401~2.893)	0.000
尿管留置时间	“≤7天”=0;“>7天”=1	0.753	0.401	3.529	2.124(0.968~4.661)	0.060

综上所述,肾结石患者行输尿管软镜术后感染风险较高,感染部位以泌尿系统感染为主,病原菌以革兰阴性菌为主,其危险因素包括合并糖尿病、合并肾积水、术前尿亚硝酸盐“阳性”、感染性结石、结石直径“>2 cm”、肾盂内压“>30 mmHg”、手术时间“>60 min”,临床可据此采取针对性预防策略降低肾结石患者输尿管软镜术后感染风险。

参考文献

- [1] Walter K. Kidney Stones[J]. JAMA, 2022,328(9):898.
- [2] 王培龙,李笑然,何慕琪,等.单通道经皮肾镜取石术联合输尿管软镜与输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂性肾结石的效果比较[J].实用临床医药杂志,2023,27(2):101-104+112.
- [3] 张焱,马路平,王勤章,等.结石细菌培养在控制逆行软性输尿管镜激光碎石术后感染性并发症中的作用[J].华中科技大学学报(医学版),2024,53(5):653-658.
- [4] 邓紫薇,全科立,史志华,等.基于证据质量评价泌尿结石科围术期抗菌药物用药路径的制定及效果[J].临床药物治疗杂志,2022,20(5):50-56.
- [5] 王二朋,戴廷山,范振永,等.输尿管镜钬激光碎石术后尿路感染影响因素及其预后[J].中华医院感染学杂志,2021,31(9):1382-1386.
- [6] 中华医学会泌尿外科学分会.中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2022版)[M].北京:人民卫生出版社,2022:389-432.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会,中国营养学会临床营养分会,中华医学会糖尿病学分会,等.中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(11):1-55.
- [8] 何耿,陈仕款,王崇锋,等.输尿管软镜钬激光碎石术后医院感染病原学及危险因素[J].中华医院感染学杂志,2024,34(2):231-234.
- [9] 张粤辉,沈仕兴,符贻翻,等.输尿管软镜碎石术后患者尿路感染病原学及其影响因素[J].中华医院感染学杂志,2023,33(23):3591-3594.
- [10] 李超群,吴利兵,刘磊,等.输尿管结石术后泌尿系统感染影响因素及 TGF- β 1、Smads 表达[J].中华医院感染学杂志,2023,33(10):1522-1525.
- [11] 陈怀安,刘硕,王哲,等.输尿管镜碎石术后感染病原菌与危险因素及感染相关指标水平的预测价值[J].中华医院感染学杂志,2024,34(8):1191-1195.
- [12] Takahashi T, Somiya S, Ito K, et al. Risk Factors for Febrile Urinary Tract Infection after Transurethral Ureterolithotripsy : ANALYSIS of Treatment Outcomes of 1, 235 Patients at a Single Center[J]. Hinyokika Kyo, 2022,68(6):171-178.
- [13] Zheng J, Wang Y, Chen B, et al. Risk factors for ureteroscopic lithotripsy: a case-control study and analysis of 385 cases of holmium laser ureterolithotripsy [J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2020,15(1):185-191.
- [14] Ma YC, Jian ZY, Yuan C, et al. Risk Factors of Infectious Complications after Ureteroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimate [J]. Surg Infect (Larchmt), 2020,21(10):811-822.
- [15] Bai T, Yu X, Qin C, et al. Identification of Factors Associated with Postoperative Urosepsis after Ureteroscopy with Holmium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Lithotripsy [J]. Urol Int, 2019,103(3):311-317.
- [16] Kumar GM, Nirmal KP, Kumar GS. Postoperative infective complications following percutaneous nephrolithotomy [J]. Urol Ann, 2021,13(4):340-345.
- [17] Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, et al. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS)[J]. Curr Urol Rep, 2020,21(4):16.
- [18] Baboudjian M, Gondran-Tellier B, Abdallah R, et al. Predictive risk factors of urinary tract infection following flexible ureteroscopy despite preoperative precautions to avoid infectious complications [J]. World J Urol, 2020,38(5):1253-1259.

勘 误

本刊2025年12月第17卷第12期,页码为2440,第一作者:张子祥,题目:《乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染的疗效及对 JAK2/STAT3 及 EKR5 通路的影响》。此文中作者单位更正为:

1. 亳州市第二中医院(蒙城县中医院),安徽,亳州 233500
2. 蒙城县第二人民医院,安徽,亳州 233500

特此勘误。

Lp-PLA2、LDL-C联合Hcy急性缺血性卒中合并颈部血管粥样硬化斑块患者预后评估中的价值

郑义 赵宗友* 陈金全

[摘要] **目的** 探讨脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)联合同型半胱氨酸(Hcy)评估急性缺血性卒中(AIS)合并颈部血管粥样硬化斑块预后的预测价值。**方法** 纳入2024年4月至2025年4月期间阜阳师范大学附属阜南医院神经内科收治的268例AIS合并颈部血管斑块患者,根据预后情况分为良好组($n=166$)和不良组($n=102$)。比较两组的Lp-PLA2、LDL-C、Hcy水平。应用多因素logistic回归模型分析影响AIS合并颈部血管斑块患者预后的危险因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线比较Lp-PLA2、LDL-C和Hcy单独以及联合检测对AIS合并颈部血管斑块患者预后的预测价值。**结果** 不良组的Lp-PLA2、LDL-C、Hcy水平均显著高于良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归模型分析结果显示,对于AIS合并颈部血管斑块患者,高水平的Lp-PLA2、LDL-C、Hcy均为其发生不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,对于AIS合并颈部血管斑块患者不良预后,Lp-PLA2、LDL-C及Hcy联合预测的曲线下面积(95%CI)、特异度、敏感度和约登指数均高于各指标的单独预测,分别为0.852(0.806~0.899)、0.801、0.843和0.866。**结论** Lp-PLA2、LDL-C及Hcy的高水平均能增加AIS合并颈部血管斑块患者不良预后的发生风险,其联合对此类患者发生不良预后具有良好的预测效果。

[关键词] 急性缺血性卒中;动脉粥样硬化斑块;脂蛋白相关磷脂酶A2;低密度脂蛋白胆固醇;同型半胱氨酸

The value of Lp-PLA2, LDL-C, combined with Hcy in prognostic assessment of patients with acute ischemic stroke complicated by atherosclerotic plaques in the neck

ZHENG Yi, ZHAO Zongyou*, CHEN Jinjin

(Department One of Neurology, Fuyang Normal University Affiliated Funan Hospital, Funan, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), and homocysteine(Hcy) in assessing the prognosis of acute ischemic stroke (AIS) patients with carotid atherosclerotic plaque. **Methods** A total of 268 AIS patients and carotid atherosclerotic plaque were admitted to the Department of Neurology at Funan Hospital Affiliated to Fuyang Normal University, between April 2024 and April 2025. These patients were then divided into two groups based on their prognosis: a favorable outcome group ($n=166$) and a poor outcome group ($n=102$). The serum levels of Lp-PLA2, LDL-C, and Hcy were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors affecting prognosis. The predictive value of Lp-PLA2, LDL-C, and Hcy, both individually and in combination, for prognosis was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Levels of Lp-PLA2, LDL-C, and Hcy were significantly higher in the poor outcome group than in the favorable outcome group (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high levels of Lp-PLA2, LDL-C, and Hcy were independent risk factors for poor prognosis in AIS patients with carotid plaque (all $P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the combined prediction of Lp-PLA2, LDL-C, and Hcy yielded higher area under the curve (AUC) (0.852; 95% CI: 0.806~0.899), specificity (0.801), sensitivity (0.843), and Youden index (0.866) compared to individual indicators. **Conclusion** Elevated levels of Lp-PLA2, LDL-C, and Hcy were all associated with an increased risk of poor prognosis in AIS patients with carotid atherosclerotic plaque. The combination of these three biomarkers shows good predictive performance for adverse outcomes in this patient population.

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a035)

作者单位:阜阳师范大学附属阜南医院神经内科一病区,阜阳,安徽236300

*通信作者:赵宗友, E-mail:fnxzy2010@126.com

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; Atherosclerotic plaque; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Low-density lipoprotein cholesterol; Homocysteine

缺血性卒中约占全部脑卒中的七成,其急性发作多由头颈部动脉粥样硬化斑块破裂或脱落导致脑动脉闭塞所致,进而引发神经功能缺损^[1-2]。因此,准确评估急性缺血性卒中(Acute ischemic stroke, AIS)合并颈部血管斑块患者的预后,对于及早制定个体化治疗策略具有重要的意义。动脉粥样硬化是以脂质代谢紊乱为基础、伴随慢性炎症反应的复杂病理过程。低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是临床血脂管理的核心指标,但单一 LDL-C 水平难以全面反映疾病风险,对卒中的预后预测存在局限^[3]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)作为炎症标志物,可驱动介导血管内炎症反应,促进斑块不稳定,其水平与颈动脉狭窄程度及卒中风险独立相关^[4-5]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)则可通过损伤血管内皮等机制加速动脉粥样硬化进程,已被证实为缺血性卒中的独立危险因素^[6]。本研究旨在探讨 Lp-PLA2、LDL-C 联合 Hcy 检测在该类患者预后评估中的临床价值,以期为风险分层提供更全面的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取阜阳师范大学附属阜南医院神经内科于 2024 年 4 月至 2025 年 4 月期间收治的 AIS 合并颈部血管斑块患者 268 例。纳入标准:①符合《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》^[7]中 AIS 的相关诊断标准;②经影像学检查确认存在颈部血管斑块^[8];③首次发病就诊;④患者已签署知情同意书。排除标准:①合并头部创伤或先天性脑血管畸形;②合并恶性肿瘤;③心、肝、肾等重要器官或组织合并严重功能障碍;④处于哺乳期或妊娠期。本研究已获得阜阳师范大学附属阜南医院医学伦理委员会的审批同意,伦理编号:FNLL2024032217。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

通过医院的电子病例系统收集患者的基础信息[年龄、性别、基础疾病、急性卒中 Org10172 治疗试验(Trial of Org 10172 in acutestroke treatment, TOAST)分型、发病时美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分等]以及各项实验室检测结果[系统性炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、D-二聚体(D-dimer, D-D)]。

1.2.2 Lp-PLA2、LDL-C 和 Hcy 水平检测

入组后 24 h 内采集患者空腹状态的外周静脉血 2 份。1 份以 8.5 cm 半径和 3 500 r/min 转速离心 10 min 后分离得血清,应用 ZS-2 型酶标仪(北京宏润达科技发展有限公司,京械

注准 20162220432)以酶联免疫吸附法检测血清 Lp-PLA2(试剂盒:美国 Sigma 公司);应用卓越 310 型全自动生化分析仪(上海科华实验系统有限公司,沪械注准 20172220195)以均相法检测血清 LDL-C 水平。另 1 份以 9.0 cm 半径和 3 500 r/min 转速离心 8 min 后分离得血浆,应用 LCMS-8040 CL 型高效液相色谱仪(SHIMADZU CORPORATION,国械注进 20182220195)以高效液相色谱法检测血浆 Hcy 水平。

1.2.3 随访和分组

两组患者发病后 60 d 完成随访和预后评估。基于改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale, mRS)确定患者的预后情况^[9]:无明显症状记 0 分;存在部分神经功能受损症状但未见明显功能障碍,日常生活能够独立自理记 1 分;轻度功能障碍,日常生活中部分活动需要他人协助,但仍能照料自身需求记 2 分;中度功能障碍,能够独立行走,但大部分日常活动需要他人协助记 3 分;重度功能障碍,丧失独立行走能力,日常生活必须依赖他人记 4 分;严重功能障碍,卧床且大小便失禁记 5 分;死亡记 6 分。mRS 分数 ≤ 2 分评估为预后良好,纳入良好组($n=166$);分数 ≥ 3 分评估为预后不良,纳入不良组($n=102$)。

1.3 统计学方法

数据使用 SPSS 25.0 统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,用 t 检验进行组间对比。采用多因素 logistic 回归模型分析影响 AIS 合并颈部血管斑块患者预后的独立危险因素,应用受试者工作特征曲线(ROC)评估 Lp-PLA2、LDL-C、Hcy 水平预测 AIS 合并颈部血管斑块患者预后的临床价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组的性别、基础疾病、HDL-C 以及 TC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不良组患者的年龄、发病时 NIHSS 评分、SII 以及 D-D 水平均显著高于良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 Lp-PLA2、LDL-C、Hcy 水平比较

良好组的 Lp-PLA2、LDL-C 和 Hcy 水平均显著低于不良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 AIS 合并颈部血管斑块患者预后的多因素 logistic 回归模型分析

以表 1 中具有统计学差异的单因素以及 Lp-PLA2、LDL-C 和 Hcy 为自变量, AIS 合并颈部血管斑块患者是否发生不良预后为因变量(是=1,否=0),建立多因素 logistic 回归模型。结果显示, Lp-PLA2、LDL-C 和 Hcy 的高水平均为 AIS 合并颈部血管斑块患者发生不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表1 两组基线资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	良好组(n=166)	不良组(n=102)	t/ χ^2 值	P值
性别				
男	92(55.42)	67(65.69)	2.759	0.124
女	74(44.58)	35(29.17)		
年龄(岁)	63.19±6.98	68.27±5.56	6.234	<0.001
基础疾病				
糖尿病	62(37.35)	33(32.35)	0.689	0.432
高血压	104(62.65)	71(69.61)	1.350	0.291
冠心病	23(13.86)	18(17.65)	0.701	0.485
高脂血症	30(18.07)	23(22.55)	0.798	0.430
发病时NIHSS评分(分)	3.23±0.42	4.20±0.48	17375	<0.001
TOAST分型			4.581	0.208
大动脉粥样硬化型	51(30.72)	44(43.14)		
心源性栓塞型	29(17.47)	18(17.65)		
小动脉闭塞型	72(43.37)	35(34.31)		
其他原因	14(8.43)	6(5.88)		
SII	1 521.93±131.76	2 029.88±117.45	31.912	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.21	1.25±0.18	0.798	0.425
TC(mmol/L)	4.50±0.62	4.61±0.57	1.454	0.147
D-D(μ g/mL)	0.84±0.22	0.93±0.19	3.421	<0.001

表2 两组Lp-PLA2、LDL-C、Hcy水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Lp-PLA2(mg/L)	LDL-C(mmol/L)	Hcy(μ mol/L)
良好组	166	236.97±28.45	3.02±0.38	14.32±3.05
不良组	102	282.66±43.20	3.18±0.44	18.14±2.86
t值		10.437	3.149	10.192
P值		<0.001	0.002	<0.001

2.4 Lp-PLA2、LDL-C和Hcy联合检测对AIS合并颈部血管斑块患者预后的预测价值

ROC曲线分析结果显示,Lp-PLA2、LDL-C和Hcy联合预测AIS合并颈部血管斑块患者不良预后的曲线下面积(95%CI)为0.852(0.806~0.899),特异度为0.801,敏感度为0.843,约登指数为0.866,高于各指标的单独预测效果。见表4、图1。

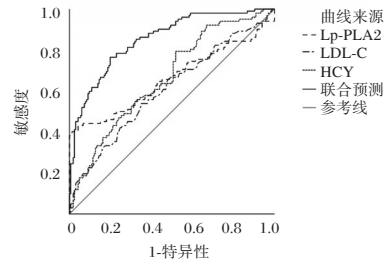


图1 ROC曲线图

3 讨论

高LDL-C作为卒中的重要危险因素,其在中国自1990年至2021年期间所致的疾病负担持续加重^[10]。本研究结果发现,AIS合并颈部血管粥样硬化斑块预后不良患者的

LDL-C水平显著高于预后良好患者,且其高水平是此类患者发生不良预后的独立危险因素。从病理机制上看,氧化后的LDL-C通过清道夫受体被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,

表3 影响AIS合并颈部血管斑块患者预后的多因素logistic回归模型分析结果

参数	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	0.311	0.256	1.476	1.365(0.826~2.254)	0.224
发病时NIHSS评分	1.098	0.624	3.096	2.998(0.882~10.186)	0.078
SII	0.410	0.329	1.553	1.507(0.791~2.872)	0.213
D-D	0.923	0.551	2.806	2.517(0.855~7.411)	0.094
Lp-PLA2	1.178	0.488	5.827	3.248(1.248~8.453)	0.016
LDL-C	1.362	0.589	5.347	3.904(1.231~12.384)	0.021
Hcy	1.550	0.547	8.030	4.711(1.613~13.765)	0.005

表4 Lp-PLA2、LDL-C、Hcy联合对AIS合并颈部血管斑块患者预后的预测效能

参数	截断值	约登指数	AUC	95% CI	特异度	敏感度	P值
Lp-PLA2	263.440 mg/L	0.490	0.660	0.586~0.734	0.788	0.402	<0.001
LDL-C	3.155 mmol/L	0.690	0.608	0.537~0.679	0.651	0.539	0.003
Hcy	16.805 mmol/L	0.676	0.665	0.599~0.731	0.682	0.794	<0.001
联合预测		0.866	0.852	0.806~0.899	0.801	0.843	<0.001

是脂质核心形成与胆固醇酯沉积的关键步骤^[11]。ROC曲线分析进一步显示,LDL-C独立预测不良预后的特异度为0.651,敏感度为0.539,约登指数为0.690,提示其具有一定的判别能力。

本研究结果显示,Lp-PLA2在AIS合并颈部血管粥样硬化斑块预后不良患者中水平显著升高,且多因素分析提示,Lp-PLA2的高表达可提示AIS合并颈部血管斑块的不良结局。类似研究亦证实,Lp-PLA2水平不仅与AIS后早期神经功能恶化密切相关^[4],还能预测其远期卒中复发风险^[12]。从病理机制角度分析,Lp-PLA2是影响AIS患者颈部血管斑块稳定性的重要炎症因子。此外,Lp-PLA2水平升高还会导致血脑屏障通透性增加,由此引发的卒中水肿会进一步压迫邻近脑组织,成为诱发神经功能恶化的又一重要因素^[13]。ROC曲线分析结果显示,尽管Lp-PLA2在预测AIS合并颈部血管斑块患者不良预后方面表现出一定的价值,其特异度为0.788,敏感度为0.402,但约登指数仅为0.490,提示其单独用于预后预测的判别能力有限,仍需结合其他临床或生化指标进行联合评估以提高预测效能。

本研究发现,AIS合并颈部血管斑块预后不良患者具有更高水平的Hcy,且Hcy的高表达与AIS合并颈部血管斑块患者不良结局的发生风险成正相关。这可能是由于Hcy能够通过干扰脂质代谢,促进LDL-C氧化并加速泡沫细胞的形成,同时降低HDL-C水平及其保护功能,从而加剧动脉粥样硬化进程^[14]。此外,Hcy所诱导的氧化应激反应可产生大量活性氧自由基并抑制一氧化氮生成,引发血管壁慢性炎症反应,促进血管平滑肌增殖,进一步破坏斑块稳定性^[14-15]。除对斑块的作用外,Hcy还对神经系统具有直接毒性作用。高水平Hcy可通过诱发氧化应激及N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的兴奋性毒性,导致细胞内钙超载、促进淀粉样蛋白和tau蛋白异常积累、引发脱髓鞘和神经纤维缠结,并最终诱导细胞凋亡^[16]。ROC曲线分析结果显示,Hcy单独预测AIS合并颈部血管斑块患者不良预后的特异度为0.682,敏感度为0.794,约登指数为0.676,提示其在预后判别方面具有一定的预测价值。

本研究结果显示,联合Lp-PLA2、LDL-C及Hcy对AIS合并颈部血管粥样硬化斑块患者不良预后具有良好的预测效能,其特异度、敏感度分别达0.801和0.843,约登指数为0.866。从病理生理机制角度分析,这可能是由于三者分别从脂质沉积、炎症激活及代谢干扰等不同途径共同参与了动脉粥样硬化的发生发展与斑块失稳,同时对血管内皮功能损伤、血栓形成倾向以及神经系统损害产生协同影响。

综上所述,Lp-PLA2、LDL-C与Hcy水平的升高均是AIS合并颈部血管粥样硬化斑块患者不良预后的独立危险因素,三者的联合检测对此类患者的不良结局具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 张丽娟,高梦琦,颜承悦.血清维生素B6、25-羟基维生素D3及同型半胱氨酸水平与缺血性卒中进展关系研究[J].华南预防医学,2022,48(11):1396-1399.
- [2] 康梅娟,温昌明,张保朝,等.血清Lp(a)、GAL3、Vaspin与前循环急性缺血性脑卒中患者Trepo支架取栓术后转归的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(03):514-517+526.
- [3] Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: Remnants, lipoprotein (a), and inflammation [J]. Clin Chem, 2021,67(1):143-153.
- [4] Yu B, Shi G, Yang F, et al. Correlation of LP-PLA2 and MMP-9 with the occurrence of early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. Medicine (Baltimore), 2024,103(21):e38310.
- [5] Zhang F, Guo J, Yang F, et al. Lp-PLA2 evaluates the severity of carotid artery stenosis and predicts the occurrence of cerebrovascular events in high stroke-risk populations [J]. J Clin Lab Anal, 2021,35(3):e23691.
- [6] Yuan S, Mason AM, Carter P, et al. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study [J]. BMC Med, 2021,19(1):97.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J].中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.
- [8] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会.中国脑卒中血管超声检查指导规范[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(8):599-610.
- [9] 朱金巧,夏雪,胥芹,等.改良Rankin量表用于卒中临床试验结局评价及其统计方法研究[J].中国卒中杂志,2025,20(8):1029-1034.
- [10] 张永庆,李娜,高伊丽,等.1990-2021年中国归因于高LDL-C的卒中死亡负担变化趋势及预测分析[J].中国卒中杂志,2025,20(4):447-456.
- [11] 林彩红,方玲,吴华,等.低密度脂蛋白胆固醇控制目标值与颈动脉斑块退缩的相关性研究[J].中国实用内科杂志,2021,41(7):604-608.
- [12] Feng Y, Zhang S, Li H, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lipoprotein(a) with the risk of recurrence stroke in patients with acute ischemic stroke [J]. J Clin Lab Anal, 2024,38(24):e25120.
- [13] 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.
- [14] 倪勇,武翔,孔祥海,等.老年急性脑梗死患者红细胞分布宽度和血脂代谢指标与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2025,27(9):1229-1232.
- [15] 李彦达,宋彦,陈亚伦,等.基于血清MCP-1、MCP1联合炎症因子的进展性脑梗死患者血管斑块稳定性列线图预测模型构建与验证[J].陆军军医大学学报,2025,47(10):1102-1109.
- [16] 康军,苟芸,叶琦,等.同型半胱氨酸经DNA甲基化对局灶性脑缺血大鼠大脑皮质区神经发生的影响[J].中国脑血管病杂志,2021,18(9):607-614.

血清 GAS6、ITLN-1 对冠心病 PCI 术后 MACE 发生的预测价值

弭澜 高宪奎* 张晶 曹岩 方芳 王鹏

【摘要】 **目的** 探究血清生长停滞特异性蛋白6(GAS6)、凝集蛋白-1(ITLN-1)对冠心病经皮冠状动脉介入(PCI)术后主要不良心血管事件(MACE)发生的预测价值。**方法** 选取2021年10月至2023年10月于唐山市中医医院行PCI术治疗的243例冠心病(CHD)患者,根据术后6个月结果分为MACE组(48例)、非MACE组(195例)。另选同期243名健康体检者作为对照组。比较研究组和对照组血清GAS6、ITLN-1水平,比较MACE组和非MACE组患者临床资料、血清GAS6、ITLN-1、TG、TC、HDL-C、LDL-C水平;采用Pearson法分析血清GAS6、ITLN-1与TG、TC、HDL-C、LDL-C的相关性;采用多因素Logistic分析CHD患者PCI术后MACE的影响因素;绘制ROC曲线分析血清GAS6、ITLN-1联合对CHD患者PCI术后MACE的预测价值。**结果** 研究组血清GAS6水平高于对照组,ITLN-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。MACE组血清GAS6水平显著高于非MACE组,ITLN-1水平显著低于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。MACE组TC、LDL-C显著高于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清GAS6与ITLN-1均呈负相关,且血清GAS6、ITLN-1与TC和LDL-C均有关($P<0.05$)。年龄增加、有左主干病变、支架数 ≥ 2 个、GAS6水平升高、TC水平升高、LDL-C水平升高为危险因素($P<0.05$),ITLN-1水平升高为保护因素($P<0.05$)。根据ROC曲线得知,血清GAS6、ITLN-1预测CHD患者PCI术后MACE的AUC为0.776、0.764,二者联合预测CHD患者PCI术后MACE的AUC为0.845,二者联合优于各自单独预测($Z=2.561$ 、 $Z=2.576$, P 均 <0.05)。**结论** CHD患者血清GAS6水平升高,ITLN-1水平降低,二者联合对预测CHD患者PCI术后MACE有一定的临床价值。

【关键词】 生长停滞特异性蛋白6;凝集蛋白-1;冠心病;经皮冠状动脉介入术;主要不良心血管事件

Predictive value of serum GAS6 and ITLN-1 for the occurrence of MACE after PCI for coronary artery disease

MI Lan, GAO Xianxi*, ZHANG Jing, CAO Yan, FANG Fang, WANG Peng

(Department of Cardiovascular, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei, China, 063000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the predictive value of serum growth arrest-specific protein 6 (GAS6) and aggrecan-1 (ITLN-1) on the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) after coronary percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 243 patients with coronary heart disease (CHD) who underwent PCI treatment at Tangshan Traditional Chinese Medicine Hospital from October 2021 to October 2023 were selected. They were divided into the MACE group (48 cases) and non-MACE group (195 cases) based on the outcomes at 6 months post-surgery. Additionally, 243 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period were selected as the control group. The study aimed to compare serum GAS6 and ITLN-1 levels between the study group and the control group. It also aimed to compare clinical data, serum GAS6, ITLN-1, TG, TC, HDL-C, and LDL-C levels between the MACE group and the non-MACE group. The Pearson method was used to analyze the correlation between serum GAS6, ITLN-1, and TG, TC, HDL-C, LDL-C. Multivariate logistic analysis was conducted to examine the influencing factors of post-PCI MACE in CHD patients. ROC curves were plotted to evaluate the predictive value of combined serum GAS6 and ITLN-1 for post-PCI MACE in CHD patients. **Results** The study group exhibited higher serum GAS6 levels and lower ITLN-1 levels compared to the control group, showing statistically significant differences ($P<0.05$). In the MACE group, serum GAS6 levels were significantly higher and ITLN-1 levels were significantly lower than in the non-MACE group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Additionally,

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2021391)

作者单位:唐山市中医医院心血管科,河北,唐山 063000

*通信作者:高宪奎, E-mail:ncmc2000@163.com

the MACE group had significantly higher TC and LDL-C levels compared to the non-MACE group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum GAS6 and ITLN-1 showed a negative correlation, and both GAS6 and ITLN-1 levels were associated with TC and LDL-C ($P<0.05$). Risk factors included increased age, presence of left main coronary artery lesions, ≥ 2 stents, elevated GAS6 levels, elevated TC levels, and elevated LDL-C levels ($P<0.05$), while elevated ITLN-1 levels were considered a protective factor ($P<0.05$). According to the ROC curve, the AUCs of serum GAS6 and ITLN-1 for predicting post-PCI MACE in CHD patients were 0.776 and 0.764, respectively. The combined prediction AUC was 0.845, which was superior to using either marker alone ($Z=2.561$, $Z=2.576$, both $P<0.05$). **Conclusion** CHD patients have been found to have elevated serum GAS6 levels and decreased ITLN-1 levels. The combination of these two biomarkers shows promise in predicting post-PCI MACE in CHD patients.

[KEY WORDS] Growth arrest specific protein 6; Intelectin 1; Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; Major adverse cardiovascular events

冠心病(coronary heart disease, CHD)为临床常见心脏病,具有极高的患病率及死亡率,严重威胁患者生命安全^[1]。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术具有创伤小,患者术后恢复较快的特点,但PCI术后部分患者会出现不同程度的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),严重影响患者预后疗效^[2]。生长停滞特异性蛋白6(growth arrest specific protein 6, GAS6)由血管平滑肌合成,可参与细胞增殖、分化以及炎症反应,研究发现其参与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)进展,与动脉粥样硬化等密切相关^[3]。凝集蛋白-1(intelectin 1, ITLN-1)主要表达于脂肪组织中,可促进血管出现扩张,其通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/蛋白激酶B(Protein kinase B, PKB)信号通路抑制心肌细胞凋亡^[4]。因此,本研究将探讨血清GAS6、ITLN-1对CHD患者PCI术后MACE发生的预测价值,以期为该病症临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年10月至2023年10月于唐山市中医医院行PCI术的243例CHD患者作为研究组,其中男164例,女79例,年龄50~72岁,平均(58.78±6.20)岁。纳入标准:①符合CHD的诊断标准^[5],经影像学确诊;②病历资料齐全、符合PCI手术指征,发作到入院时间 <72 h;③患者或家属同意参与试验,签署同意书。排除标准:④合并严重精神类疾病者;⑤合并其他心脏类疾病者。另选243例同期健康体检者为对照组,男168例,女75例,年龄51~73岁,平均(59.03±6.41)岁。纳入标准:①体检未发现疾病;②签署知情书。排除标准与研究组相同。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本试验已获得医院伦理委员会审批(编号:TZ202008001)。

1.2 方法

1.2.1 血清GAS6、ITLN-1检测

采集所有入选者入院当天空腹静脉血5 mL,静置30 min后离心20 min(3 500 r/min离心,离心半径10 cm),采用ELISA[酶标仪(美国赛默飞, Multiskan SkyHigh型)]检测GAS6、ITLN-1水平,试剂盒购自上海酶研公司,货号分别为EK-H11535和EK-H11290。

1.2.2 生化指标检测

采集患所有入选者入院当天空腹静脉血5 mL,使用全自动生化仪(贝克曼、型号AU5800)检测所有患者甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.2.3 随访及分组

PCI术后对患者进行门诊、入院、电话回访等随访,时间为6个月,记录患者是否出现MACE事件(脑卒中、非致死性心肌梗死、恶性心律失常、心绞痛再发、心力衰竭及心源性死亡)^[1]。根据结果分为MACE组和非MACE组。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验,采用Pearson法分析血清GAS6、ITLN-1与TG、TC、HDL-C、LDL-C的相关性;采用Logistic分析CHD患者PCI术后MACE的影响因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清GAS6、ITLN-1对CHD患者PCI术后MACE的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清GAS6、ITLN-1水平比较

研究组血清GAS6水平高于对照组,ITLN-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清GAS6、ITLN-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GAS6(ng/mL)	ITLN-1(ng/mL)
研究组	243	25.14±4.27	134.81±15.05
对照组	243	18.41±3.49	157.64±15.64
<i>t</i> 值		19.023	16.396
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 MACE和非MACE组一般资料比较

对患者进行术后随访,根据有无发生MACE分为MACE组48例,非MACE组195例,MACE组年龄、左主干病变占比、支架数 ≥ 2 个占比高于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组其他一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 MACE和非MACE组一般资料比较 [$\bar{x}\pm s$], $n(\%)$]

组别	MACE组($n=48$)	非MACE组($n=195$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	62.56±6.54	57.85±6.12	4.712	<0.001
男	30(62.50)	134(68.72)	0.679	0.410
女	18(37.50)	61(31.28)		
BMI(kg/m ²)	22.46±3.48	22.52±3.41	0.109	0.913
高血压	24(50.00)	96(49.23)	0.009	0.924
糖尿病	8(16.67)	30(15.38)	0.048	0.827
饮酒史	16(33.33)	68(34.87)	0.040	0.841
吸烟史	17(35.42)	70(35.90)	0.004	0.950
CHD类型			0.246	0.620
不稳定型心绞痛	20(41.67)	89(45.64)		
心肌梗死	28(58.33)	106(54.36)		
冠脉病变支数			19.748	<0.001
左主干病变	32(66.67)	62(31.79)		
单支病变	20(41.67)	78(40.00)	0.044	0.833
多支病变	28(58.33)	117(60.00)		
支架数(个)			9.070	0.003
<2	18(37.50)	120(61.54)		
≥2	30(62.50)	75(38.46)		
收缩压(mmHg)	123.45±12.57	122.58±11.86	0.450	0.653
舒张压(mmHg)	76.85±8.64	75.98±8.15	0.655	0.513
左室射血分数(%)	50.24±4.96	50.86±4.85	0.790	0.430
左室收缩末期容积指数(mL/m ²)	33.48±5.05	33.57±5.12	0.109	0.913
左室舒张末期容积指数(mL/m ²)	60.51±6.41	59.78±6.32	0.715	0.475

2.3 MACE和非MACE组血清GAS6、ITLN-1比较

MACE组血清GAS6水平高于非MACE组,ITLN-1水平低于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 MACE和非MACE组血清GAS6、ITLN-1比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GAS6(ng/mL)	ITLN-1(ng/mL)
MACE组	48	39.86±4.76	102.57±12.75
非MACE组	195	21.52±4.15	142.75±15.62
t 值		26.621	16.511
P 值		<0.001	<0.001

2.4 MACE和非MACE组生化指标比较

MACE组TC、LDL-C高于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组TG、HDL-C比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 MACE和非MACE组生化指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
MACE组	48	4.43±1.12	1.76±0.37	2.96±0.56	0.87±0.22
非MACE组	195	4.01±1.13	1.74±0.35	2.38±0.41	0.89±0.21
t 值		2.311	0.351	8.121	0.326
P 值		0.022	0.726	<0.001	0.745

2.5 血清GAS6、ITLN-1与生化指标的相关性

根据Pearson相关性分析得知,血清GAS6与ITLN-1均呈负相关,且血清GAS6、ITLN-1与TC和LDL-C均有关($P<0.05$)。见表5。

2.6 CHD患者PCI术后MACE的影响因素

以PCI术后是否发生MACE(否=0,是=1)作为因变量,以左主干病变(无=0,有=1)、支架数(<2个=0,≥2个=1)、年龄、GAS6、TC、LDL-C、ITLN-1为自变量(实测值),结果显示,年龄增加、有左主干病变、支架数≥2个、GAS6水平升高、

表5 血清GAS6、ITLN-1与生化指标的相关性

指标	GAS6		ITLN-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TC	0.524	<0.001	-0.530	<0.001
LDL-C	0.489	<0.001	-0.486	<0.001
GAS6			-0.564	<0.001
ITLN-1	-0.564	<0.001		

TC水平升高、LDL-C水平升高为危险因素($P<0.05$),ITLN-1水平升高为保护因素($P<0.05$)。见表6。

表6 CHD患者PCI术后MACE的影响因素

指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P 值
年龄	1.266	0.486	6.787	3.547	1.368~9.195	0.009
左主干病变	1.176	0.567	4.301	3.241	1.067~9.847	0.038
支架数	1.588	0.486	10.682	4.898	1.889~12.692	0.001
GAS6	1.509	0.476	10.052	4.523	1.779~11.498	0.002
ITLN-1	-0.667	0.301	4.917	0.513	0.284~0.925	0.027
TC	0.722	0.186	15.057	2.058	1.429~2.963	<0.001
LDL-C	0.719	0.341	4.449	2.053	1.052~4.005	0.035

2.7 血清GAS6、ITLN-1对CHD患者PCI术后MACE的预测价值

根据ROC曲线得知,血清GAS6、ITLN-1联合预测的AUC为0.845,均优于各自单独预测($Z=2.561$ 、 $Z=2.576$, P 均<0.05)。见表7、图1。

表7 血清GAS6、ITLN-1预测CHD患者PCI术后MACE的价值

项目	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	截断值
GAS6	0.776	0.694~0.858	0.738	0.785	36.532 ng/mL
ITLN-1	0.764	0.693~0.834	0.757	0.748	106.523 ng/mL
联合检测	0.845	0.781~0.908	0.897	0.731	

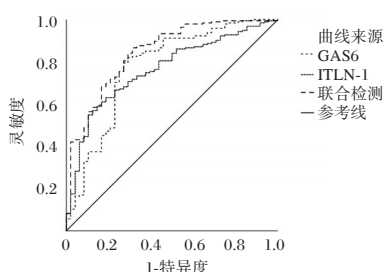


图1 ROC 曲线图

3 讨论

CHD主要由动脉粥样硬化以及冠状动脉炎引起,其发病和病死率较高,部分患者在术后会出现心肌供血不足,心肺功能降低,易出现心力衰竭,增加MACE发生率,影响患者预后^[6]。

GAS6是一种分泌糖蛋白,主要分布于血管内皮等细胞中,与心血管疾病的进展有关,还可与肿瘤相关巨噬细胞受体结合,激活络氨酸激酶活性,参与机体多种病理生理过程^[7]。GAS6可通过Axl/Akt等信号通路在心肌缺血再灌注损伤中发挥作用^[8]。GAS6在AMI患者血浆中显著升高,其还与炎症水平有关,其水平可预测患者PCI术后再狭窄^[9]。本研究发现,研究组血清GAS6水平明显升高,说明其可能参与CHD的进展;MACE组血清GAS6水平升高,可能与术后MACE有关。分析原因可能是,发生AMI后会损伤心肌细胞,心肌细胞凋亡率逐渐升高,导致大量GAS6释放到血液中。GAS6水平升高说明机体存在炎症损伤,持续升高会增加患者心肌梗死程度,促进动脉粥样硬化,从而增加MACE风险^[9]。

ITLN-1作为脂肪细胞因子,包含313个氨基酸,可调节生成新生血管,还可通过激活Akt-eNOS信号通路促进血管生成,从而抑制机体氧化应激^[10]。ITLN-1还可保护心血管,在AMI患者解除心肌阻塞后其水平明显升高,在病理状态下其水平可评估患者的缺血缺氧情况^[11]。有研究发现^[12],ITLN-1在PCI术后冠状动脉无复流AMI患者血清中显著降低,可能是ITLN-1可调节Akt/AMPK依赖机制,抑制AMI患者心肌细胞凋亡,减少冠脉无复流。本研究发现,研究组血清ITLN-1水平显著降低,说明其可能参与CHD的发生发展;MACE组血清ITLN-1水平显著低于非MACE组,说明其可能影响MACE的发生。推测可能是,ITLN-1水平降低可通过激活NF- κ B通路促进释放炎症因子,从而增加MACE风险^[13]。相关性分析得知,血清GAS6与ITLN-1呈负相关,推测二者可能参与调节CHD患者PCI术后MACE的病情进展。

本研究发现,MACE组TC、LDL-C高于非MACE组,说明MACE患者存在不同程度的脂代谢紊乱。相关性分析得知,血清GAS6、ITLN-1与TC和LDL-C均有关,说明GAS6、ITLN-1可能调节脂代谢。年龄、左主干病变、支架数、GAS6、ITLN-1、TC、LDL-C为CHD患者PCI术后MACE的影响因素,说明在临床检测上述指标可有效评估患者术后MACE风险,其中,年龄较大的患者血管生理功能较差,易发生动脉粥样硬化,使血管再次发生狭窄^[14]。存在左主干病变

患者大多心绞痛发作次数较为频繁,药物控制疗效较差,术后易发生并发症^[15]。支架植入术能有效改善患者血管狭窄和闭塞,但植入过多支架也可能出现预后不良^[14]。根据ROC曲线得知,血清GAS6、ITLN-1联合预测CHD患者PCI术后MACE的AUC为0.895,均优于各自单独预测,说明二者联合具有较高的诊断价值,可为临床早期诊治提供参考。

综上所述,CHD患者血清GAS6水平升高,ITLN-1水平降低,二者联合对预测CHD患者PCI术后MACE有一定的临床价值。

参考文献

- [1] 范慧娟,陈长英,李海禹,等.血清GDF15、FGF23联合CCTA定量参数对冠心病患者PCI术后MACE的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(3):573-576.
- [2] 刘建华,乔敏.血清Lp(a)对冠心病患者药物洗脱支架PCI术后主要心血管不良事件的预测价值[J].转化医学杂志,2023,12(1):53-55.
- [3] 李迪,吕永楠,刘欢,等.生长停滞特异性蛋白6与急性心肌梗死的相关性研究[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):302-306.
- [4] 陈红伟,王志方,邢永生,等.急性心肌梗死病人血清sLOX-1、ITLN-1水平及与术后无复流现象的相关性分析[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(1):73-77+95.
- [5] 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.
- [6] 田晓苗,丁雪茹,王宝珠,等.稳定性冠心病患者运动恐惧水平和HH-SESAM评分与主要心血管不良事件的关系[J].保健医学研究与实践,2025,22(8):8-13.
- [7] 谢崧璞,刘承云.GAS6/TAM信号通路在止血和血栓形成中的作用研究进展[J].医学综述,2021,27(15):2924-2928.
- [8] Li M, Ye J, Zhao G, et al. Gas6 attenuates lipopolysaccharide-induced TNF- α expression and apoptosis in H9C2 cells through NF- κ B and MAPK inhibition via the Axl/PI3K/Akt pathway[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 982-994.
- [9] 崔秀兰,白智峰,殷卫兵.血浆生长停滞特异基因6水平与急性心肌梗死患者PCI术后再狭窄的相关性分析[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(2):184-186+189.
- [10] Gu N, Wang J, Di Z, et al. The Effects of Intelectin-1 on Antioxidant and Angiogenesis in HUVECs Exposed to Oxygen Glucose Deprivation[J]. Front Neurol, 2019, 10(1):383-389.
- [11] 陈伟,伍于斌.血栓抽吸术联合PCI对急性ST段抬高型心肌梗死患者血清ITLN-1水平的影响[J].海南医学,2019,30(2):175-179.
- [12] 杨秋菊,王耀辉,白娜.急性心肌梗死PCI术后冠状动脉无复流的危险因素及对血清ITLN-1、sICAM-1水平的作用[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(6):734-736.
- [13] 魏燕,胡丽君,何涛,等.血清ITLN-1、XBP1S水平对心肌梗死PCI患者预后的预测价值[J].河北医药,2023,45(17):2571-2575.
- [14] 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.
- [15] 胡圣,薛金红,张成,等.血清miR-150检测对冠心病患者PCI术后发生不良心血管事件的预测价值[J].山东医药,2021,61(4):27-31.

肺宁合剂联合常规西医治疗对 AECOPD 患者肺功能及炎症指标的影响

彭雪¹ 蒋婷婷¹ 赵涛^{2*}

[摘要] 目的 探讨肺宁合剂联合常规西医治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能及血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与血小板比值(NPR)、淋巴细胞与C-反应蛋白比值(LCR)等炎症指标的影响。方法 选取2022年9月至2023年12月于南京中医药大学宿迁附属医院就诊的100例AECOPD患者,采用抛硬币法分为联合组($n=50$,给予硫酸沙丁胺醇雾化吸入和哌拉西林钠他唑巴坦钠静脉滴注的同时联合肺宁合剂口服治疗)和西医组($n=50$,硫酸沙丁胺醇雾化吸入和哌拉西林钠他唑巴坦钠静脉滴注),疗程为14 d。比较两组证候积分、疗效、肺功能指标[第一秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred)、肺总容量(TLC)、第一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)]、炎症指标(PLR、NPR、LCR)、不良反应。结果 治疗后,联合组证候积分低于西医组、总有效率高于西医组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组 $FEV_1\%$ pred、TLC、 FEV_1/FVC 均较治疗前升高,且联合组高于西医组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组PLR、NPR均较治疗前降低,LCR均较治疗前升高,且联合组PLR、NPR低于西医组,LCR高于西医组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 肺宁合剂有利于提升AECOPD患者治疗效果,改善患者肺功能、减轻患者炎症反应,且未提高不良反应发生率。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺宁合剂;硫酸沙丁胺醇;哌拉西林钠他唑巴坦钠

The effects of Feining mixture combined with conventional Western medicine treatment on pulmonary function and inflammatory indicators in patients with AECOPD

PENG Xue¹, JIANG Tingting¹, ZHAO Tao^{2*}

(1. Department of Geriatrics, Suqian Affiliated Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Suqian, Jiangsu, China, 223800; 2. Department of Respiratory Medicine, Ganyu District People's Hospital, Lianyungang City, Jiangsu Province, Lianyungang, Jiangsu, China, 222100)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of Feining mixture combined with conventional Western medicine on pulmonary function and inflammatory indicators, including platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-platelet ratio (NPR), lymphocyte-to-C-reactive protein ratio (LCR) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 100 patients with AECOPD who were treated at the Affiliated Suqian Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from September 2022 to December 2023 were selected and randomly divided into the combination group ($n=50$, received salbutamol sulfate aerosol inhalation and piperacillin sodium and tazobactam sodium intravenous drip combined with Feining mixture oral treatment), while the Western medicine group ($n=50$, received salbutamol sulfate aerosol inhalation and piperacillin sodium and tazobactam sodium intravenous drip). The groups were determined by a coin-tossing method. The course of treatment was 14 days. Traditional Chinese medicine (TCM) syndromes scores, clinical efficacy, pulmonary function indexes [percentage of forced expiratory volume in the first second to predicted value ($FEV_1\%$ pred), total lung capacity (TLC), forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity (FEV_1/FVC)], inflammatory indexes (PLR, NPR, LCR) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the syndromes scores in the combination group were lower, and the total effective rate was higher compared to the Western medicine group, with statistical differences ($P<0.05$). $FEV_1\%$ pred, TLC and FEV_1/FVC were enhanced in both groups compared to before treatment, and the indexes in the combination group were higher than those in the Western medicine group, with statistical differences ($P<0.05$). PLR and NPR in the two groups after treatment were decreased while LCR was increased compared with before treatment, and PLR and NPR in the combination group were lower than those in the Western medicine group while LCR was higher, with statistical differences ($P<0.05$). There was no statistical difference in the oc-

基金项目:宿迁市自然科学基金项目(K202402)

作者单位:1.南京中医药大学宿迁附属医院老年医学科,江苏,宿迁 223800

2.江苏省连云港市赣榆区人民医院呼吸内科,江苏,连云港 222100

*通信作者:赵涛, E-mail:2858125548@qq.com

currence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Feining mixture combined with conventional Western therapy can effectively improve clinical outcomes, enhance pulmonary function, and alleviate the inflammatory response in patients with AECOPD, all without increasing adverse reactions.

[KEY WORDS] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Feining mixture; Salbutamol sulfate; Piperacillin sodium and tazobactam sodium

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD) 是慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 患者预后不良的主要原因之一^[1]。支气管扩张剂联合抗菌药物虽然是目前中、重度 AECOPD 患者的标准治疗方案, 但该方案存在对气道和全身性炎症过度激活的调控能力不足、易产生细菌耐药性等缺点^[2]。因此, 探索更加安全、有效的治疗策略具有重要临床意义。中医学认为, AECOPD 属于“肺胀”范畴, 痰热壅肺证是其主要证型之一。肺宁合剂是江苏省中医院院内制剂, 由蜜麻黄、苦杏仁等组成, 具有清热化痰、宣肺平喘之功, 这与 AECOPD 痰热壅肺证的核心病机高度契合^[3]。研究显示^[4], 肺宁合剂对改善 COPD 稳定期患者气道炎症有积极作用。本文探讨肺宁合剂联合西医常规治疗对 AECOPD 患者肺功能及血小板与淋巴细胞比值 (PLR)、中性粒细胞与血小板比值 (NPR)、淋巴细胞与 C-反应蛋白比值 (LCR) 等炎症指标的影响, 旨在进一步明确肺宁合剂在 AECOPD 治疗中的增效作用, 以期在临床中西医结合治疗 AECOPD 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 9 月至 2023 年 12 月于南京中医药大学宿迁附属医院就诊的 AECOPD 患者 100 例。西医诊断标准^[5]: 患者呼吸系统症状突然恶化, 并超出日常变异; 中医诊断标准^[6]: 咳嗽、喘息、胸闷、痰多、痰黄、白黏干、咳痰不爽为主症, 胸痛、发热、口渴喜冷饮、大便干结为兼症, 舌质红、苔黄、苔腻、苔厚、脉滑、数为舌脉象。纳入标准: 符合 AECOPD 诊断; 中重度 AECOPD; 具有使用抗菌药物和支气管扩张剂的明确指征^[7]; 年龄 >60 岁; 急性发作 48 h 内入院; COPD 全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 分级 2~3 级^[8]。排除标准: 3 级急性呼吸衰竭并危及生命; 合并其他严重肺部疾病或脏器功能严重不全; 无法耐受本研究治疗方案或对本试验药物成分过敏; 无法配合完成治疗方案与指标评估。采用抛硬币法分为联合组 ($n=50$) 和西医组 ($n=50$), 联合组中男 36 例、女 14 例; 年龄平均 (73.86±9.21) 岁; 疾病严重程度: 中度 21 例、重度 29 例; GOLD 分级: 2 级 22 例、3 级 28 例; 急性加重至入院时间平均 (29.01±7.85) h; COPD 病程平均 (13.41±3.25) 年。西医组中男 34 例、女 16 例; 年龄平均 (73.52±8.85) 岁; 疾病严重程度: 中度 20 例、重度 30 例; GOLD 分级: 2 级 21 例、3 级 29 例; 急性加重至入院时间平均 (29.35±8.27) h; COPD 病程平均 (13.74±3.02) 年。两组基线资料比较无统计学差异 ($P>0.05$)。本研究获得南京中医药大学宿迁附属医院医学伦理委员会批准, 受试者或家属

已签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均进行氧疗、营养支持、维持体液平衡、机械通气等基础治疗。此外, 西医组给予硫酸沙丁胺醇 (国药准字 H11021681; 华润双鹤药业股份有限公司; 2 mL:0.4 mg) 2 mL 雾化吸入, 2 次/d; 哌拉西林钠他唑巴坦钠 (国药准字 H20064073; 海南海灵化学制药有限公司; 2.25 g) 4.5 g 静脉滴注, 每隔 8 h 静脉滴注 1 次。联合组给予硫酸沙丁胺醇雾化吸入、哌拉西林钠他唑巴坦钠静脉滴注、肺宁合剂 (苏药制字 Z04000563; 江苏省中医院中药制剂研发中心, 250 mL/瓶) 口服, 30 mL/次, 3 次/d。肺宁合剂药方组成: 蜜麻黄、甘草、苦杏仁、桔梗、瓜蒌皮 (炒)、前胡、蜜批把叶。两组均治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 证候积分

采用量化积分法进行评估, 主症 (咳嗽、喘息、胸闷、咳痰) 每项 0~6 分, 兼症 (胸痛、发热、口渴喜冷饮、大便干结) 每项 0~3 分, 总分 36 分, 得分与患者症状严重程度成正比。

1.3.2 证候疗效

疗效指数 = 治疗前后积分差值 / 治疗前积分 × 100%, 以疗效指数 ≥ 95%、70%~94%、30%~69%、<30% 为分隔, 将疗效分为临床控制、显效、有效、无效, 有效率 = 1 - 无效率^[9]。

1.3.3 肺功能指标

治疗前后使用肺功能仪 (SP-PC; 湖南医翼健康科技有限公司) 测量患者第一秒用力呼气容积占预计值百分比 (Forced Expiratory Volume in 1 Second Percentage of Predicted Value, FEV₁% pred)、肺总容量 (Total Lung Capacity, TLC)、第一秒用力呼气容积/用力肺活量 (Forced Expiratory Volume in 1 Second / Forced Vital Capacity, FEV₁/FVC), 取 3 次测量平均值。

1.3.4 炎症指标

治疗前后采集患者空腹肘静脉血, 使用血细胞分析仪 (MEK-7300P; 上海光电医用电子仪器有限公司) 检测血常规, 使用生化分析仪 (CS-1600A; 迪瑞医疗科技股份有限公司) 检测 C-反应蛋白水平, 并计算 PLR、NPR、LCR, 试剂盒均与仪器配套。

1.3.5 不良反应

记录并比较两组治疗期间心悸、胃肠道不适、皮疹、肝功能异常等发生率。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 29.0 分析数据。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行独立样本 t 检验 (组间差异)、配对样本 t 检验 (组内差异); 计数资料为 $n(\%)$, 进行 Pearson χ^2 检验 (频数 > 5)、连续性校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率分析 (频数 ≤ 5)。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组证候积分比较

治疗后,联合组低于西医组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组证候积分比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	主症积分		兼症积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	14.78±4.25	5.63±1.42 ^a	6.59±1.87	3.42±0.98 ^a
西医组	50	14.13±3.71	6.35±1.96 ^a	6.34±1.56	3.87±1.20 ^a
t值		0.815	2.104	0.726	2.054
P值		0.417	0.038	0.470	0.043

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组证候疗效比较

联合组总有效率高于西医组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组证候疗效比较 [n(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
联合组	50	14(28.00)	17(34.00)	16(32.00)	3(6.00)	47(94.00)
西医组	50	11(22.00)	13(26.00)	15(30.00)	11(22.00)	39(78.00)
χ^2 值						4.070
P值						0.044

2.3 两组肺功能比较

治疗后,联合FEV₁% pred、TLC、FEV₁/FVC高于西医组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组炎症指标比较

治疗后,联合组PLR、NPR低于西医组,LCR高于西医组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应比较

西医组发生恶心纳差1例,联合组发生腹泻1例。本研究两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

肺宁合剂组方契合AECOPD痰热壅肺证的核心病机,为其临床应用提供了理论支撑。本研究结果显示,联合组证候积分低于西医组,总有效率高于西医组,提示肺宁合剂有利于协同改善AECOPD患者临床症状,从而提升患者整体治疗效果。肺宁合剂从整体调节入手,更符合中医辨证论治的特点。方中蜜麻黄宣肺平喘、开窍通闭,苦杏仁降气止咳平喘,两者共为君药,联合使用一宣一降,有利于调和肺气,恢复肺脏生理气机,增强止咳平喘的功效。此外,瓜蒌皮和蜜枇杷叶共为臣药,两者相辅相成,降气止咳、化痰平喘;桔梗为佐药,不仅宣肺、祛痰、利咽,还能够载药上行,引导其他药物入肺经;甘草为使药,补脾益气以扶正固本的同时调和诸药寒热温凉之性。诸药合用,宣通肺气、清化热痰,护正和中、标本兼顾,更有利于提升AECOPD患者的治疗效果。

FEV₁% pred用于量化评估气道阻塞严重程度,FEV₁/FVC是诊断持续性气流受限的常用标准,TLC与肺组织病理改变密切相关,三者均是评估AECOPD患者肺功能的核心客观指标^[10]。本研究结果表明,治疗后联合组FEV₁% pred、TLC、FEV₁/FVC高于西医组,这与汪严等^[11]研究结果相似,提示肺宁合剂有利于改善AECOPD患者肺功能。本研究所用肺宁合剂中,蜜麻黄直入肺经,能够使患者肺气得宣、气道得通;瓜蒌皮和蜜枇杷叶清热的同时不伤肺气,有利于使肺络通畅;桔梗和甘草调和血气,能够使肺络得养,从而改善肺部功能状态。此外,现代药理研究表明^[12],麻黄中的L-麻黄碱具有激动 β_2 肾上腺素能受体的作用,能够舒张支气管平滑肌,直接降低气道阻力,进而显著升高FEV₁/FVC、FEV₁% pred等指标,改善患者肺通气、换气功能;苦杏仁中的苦杏仁苷能够通过抑制呼吸中枢兴奋性和减轻肺组织炎症反应达到改善肺功能的作用。

本研究结果显示,联合组PLR、NPR水平均低于西医组,LCR高于西医组,提示肺宁合剂有利于减轻AECOPD患者的

表3 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEV ₁ % pred(%)		TLC(L)		FEV ₁ /FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	58.37±6.21	68.24±10.15 ^a	2.94±0.76	3.79±1.02 ^a	0.50±0.11	0.63±0.06 ^a
西医组	50	57.82±7.33	63.59±11.37 ^a	2.91±0.82	3.34±0.85 ^a	0.51±0.09	0.60±0.08 ^a
t值		0.405	2.157	0.190	2.397	0.498	2.121
P值		0.687	0.033	0.850	0.018	0.620	0.036

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PLR		NPR		LCR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	50	135.67±28.06	116.69±19.35 ^a	8.34±2.11	4.04±1.02 ^a	0.32±0.07	0.68±0.17 ^a
西医组	50	137.04±22.51	124.17±16.82 ^a	8.75±2.83	4.53±1.15 ^a	0.30±0.06	0.61±0.15 ^a
t值		0.269	2.063	0.821	2.254	1.534	2.183
P值		0.788	0.042	0.414	0.026	0.128	0.031

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

血清 Hcy、25(OH)D 水平与湿性年龄相关性黄斑变性出血患者疾病转归的关系

闫义涛* 胡俊喜 陆丽红 王晓丽 李高亮

[摘要] **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、25-羟基维生素D[25(OH)D]水平与湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)出血患者疾病转归的关系。**方法** 回顾性选取2022年1月至2024年12月于河南中医药大学第一附属医院确诊并治疗的150例湿性AMD出血患者作为研究对象,根据患者接受抗VEGF治疗3个月后的疾病转归情况分为转归良好组($n=107$)与转归不良组($n=43$)。收集所有患者基线资料,比较两组血清Hcy、25(OH)D水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评分分析其预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨湿性AMD出血患者疾病转归的影响因素。**结果** 转归不良组患者的血清Hcy水平高于转归良好组,血清25(OH)D水平低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清Hcy、25(OH)D预测湿性AMD出血患者疾病转归的AUC(95%CI)分别为0.854(0.809~0.904)、0.752(0.707~0.802),两者联合预测的AUC(95%CI)提升至0.906(0.856~0.951)。转归不良组年龄大于转归良好组,BMI >24 kg/m²、合并高血压、视网膜下高反射物的人数占比也高于转归良好组,存在视网膜下液的人数占比低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,存在视网膜下液($OR=0.483$, 95%CI: 0.274~0.852)、视网膜下高反射物($OR=2.024$, 95%CI: 1.264~3.239)、血清Hcy($OR=2.575$, 95%CI: 1.713~3.872)、血清25(OH)D($OR=0.374$, 95%CI: 0.248~0.565)是湿性AMD出血患者疾病转归的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 血清Hcy升高、25(OH)D降低与湿性AMD出血患者的不良转归有关,二指标联合对预后评估具有重要价值。

[关键词] 湿性年龄相关性黄斑变性出血;同型半胱氨酸;25-羟基维生素D;疾病转归

Relationship between serum Hcy and 25(OH)D levels and disease outcome in patients with wet age-related macular degeneration and hemorrhage

YAN Yitao*, HU Junxi, LU Lihong, WANG Xiaoli, LI Gaoliang

(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan Medical University, Weihui, Henan, China, 453100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum homocysteine (Hcy) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and the prognosis of cases with wet age-related macular degeneration hemorrhage (AMD). **Methods** A retrospective study was conducted on 150 patients with wet AMD bleeding who were diagnosed and treated at the First Affiliated Hospital of Henan Medical University from January 2022 to December 2024. Based on the disease prognosis after 3 months of anti-VEGF treatment, the patients were divided into two groups: the good prognosis group ($n=107$) and the poor prognosis group ($n=43$). Baseline data was collected from all patients to compare serum Hcy and 25(OH)D levels between the two groups. The predictive value of these levels were evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Additionally, multivariate logistic stepwise regression analysis was used to explore the influencing factors of disease outcomes in wet AMD patients with bleeding. **Results** The serum Hcy level in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group, while the serum 25(OH)D level was lower than that in the good prognosis group ($P<0.05$). The AUC (95% CI) of serum Hcy and 25(OH)D in predicting the prognosis of patients with wet age-related macular degeneration hemorrhage were 0.854 (0.809~0.904) and 0.752 (0.707~0.802), respectively. The AUC (95%CI) of the combined prediction of the two was increased to 0.906(0.856~0.951). The age of the group with poor outcomes is higher than that of the group with good outcomes. At the same time, the proportion of people with BMI >24 kg/m², concomitant hypertension, and subretinal hyperreflective material in this group was higher than that in the good outcome group, while the proportion of people with subretinal fluid

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20220611)

作者简介:河南中医药大学第一附属医院眼科,河南,卫辉 453100

*通信作者:闫义涛, E-mail: yyt4402407@126.com

was lower, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The presence of subretinal fluid ($OR=0.483$, $95\%CI: 0.274\sim 0.852$), subretinal hyperreflective material ($OR=2.024$, $95\%CI: 1.264\sim 3.239$), serum Hcy ($OR=2.575$, $95\%CI: 1.713\sim 3.872$), and serum 25(OH)D ($OR=0.374$, $95\%CI: 0.248\sim 0.565$) were independent influencing factors of disease prognosis in cases with wet AMD hemorrhage ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum Hcy and decreased 25(OH)D levels are associated with a poor prognosis in patients with wet AMD hemorrhage. The combination of these two indicators holds great value for evaluating prognosis.

[KEY WORDS] Wet AMD; Homocysteine; 25-hydroxyvitamin D; Disease prognosis

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是导致老年人中心视力不可逆损伤的主要致盲性眼病。其中,湿性AMD以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成为特征,常伴随渗漏和出血,可导致光感受器迅速凋亡及黄斑结构破坏,严重损害患者视功能^[1]。目前,玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物是标准疗法,可有效抑制CNV、减轻水肿与出血,从而稳定或改善视力。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,可通过促进内皮细胞损伤、加剧氧化应激及血管炎症参与多种血管性疾病的病理过程^[2]。在眼科研究中,高水平Hcy可能与视网膜静脉阻塞等血管性眼病的进展相关^[3]。维生素D是人体重要的甾体衍生物,其在血液循环中主要以25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]形式存在,其生理作用不仅限于调节钙稳态,还具有抗炎、抗氧化及免疫调节等多重效应^[4]。近年研究表明^[5],血清25(OH)D水平不足可能与AMD的发生发展相关,尤其在晚期AMD患者中该关联更为显著。因此,本研究主要分析血清Hcy与25(OH)D水平对湿性AMD出血患者疾病结局的潜在影响,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12月河南医药大学第一附属医院收治的150例湿性AMD出血患者作为研究对象。纳入标准:①符合湿性AMD诊断标准^[6],经眼底检查、光学相干断层扫描及眼底血管造影检查确诊,且伴有活动性出血或近3个月内出血史;②首次接受VEGF药物治疗;③临床资料完整。排除标准:①合并其他严重影响视力的眼部疾病者;②合并恶性肿瘤者;③高血压未控制者;④肝肾功能不全者。本研究已通过本院医学伦理委员会批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、BMI、黄斑中心凹视网膜厚度、是否存在视网膜下液、视网膜内液、视网膜下高反射物、合并糖尿病、合并高血压、吸烟史、饮酒史等。

1.2.2 血清Hcy、25(OH)D检测

所有患者于入院次日清晨采集空腹肘静脉血4 mL,置于促凝管中静置。血样经3 500 r/min离心10 min(离心半径:10 cm)后,分离获取上层血清,采用全自动生化分析仪

(罗氏cobas e 602)检测血清25(OH)D水平,所用试剂盒为配套的Elecsys Vitamin D total检测试剂盒。采用化学发光免疫分析法(雅培Architect i2000SR)检测血清Hcy水平,所用试剂盒为配套的Hcy检测试剂盒。

1.2.3 疾病转归^[6]及分组

所有患者均在本院接受为期3个月的抗VEGF规范治疗,疗程结束后治疗转归的评估基于治疗前后以客观检查指标的量化比较。转归良好组满足以下任意一项即可:最佳矫正视力较基线提高 ≥ 5 个ETDRS字母;黄斑中心凹厚度较基线下降 $\geq 10\%$;视网膜下液/视网膜内液完全或大部分($>50\%$)吸收。转归不良组满足以下任意一项即可:最佳矫正视力较基线下降 ≥ 5 个ETDRS字母;黄斑中心凹厚度较基线增加 $\geq 10\%$;视网膜下液/视网膜内液持续存在、范围扩大或新出现。根据上述标准,共107例患者被纳入转归良好组,43例患者被纳入转归不良组。

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,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清Hcy、25(OH)D水平对湿性AMD出血患者疾病转归的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨湿性AMD出血患者疾病转归的独立影响因素,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清Hcy、25(OH)D水平比较

转归不良组患者的血清Hcy水平高于转归良好组,血清25(OH)D水平低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清Hcy、25(OH)D水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清Hcy($\mu\text{mol/L}$)	血清25(OH)D(ng/mL)
转归良好组	107	16.28 \pm 3.19	25.92 \pm 4.67
转归不良组	43	31.76 \pm 6.35	10.85 \pm 1.94
<i>t</i> 值		19.809	20.431
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 血清Hcy、25(OH)D对湿性AMD出血患者疾病转归的预测价值

血清Hcy、25(OH)D预测湿性AMD出血患者疾病转归的AUC(95%CI)分别为0.854(0.809~0.904)、0.752(0.707~0.802),两者联合预测的AUC(95%CI)提升至0.906(0.856~0.951)。见表2、图1。

表2 血清 Hcy、25(OH)D对湿性AMD出血患者疾病转归的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
Hcy	0.854	0.809~0.904	28.79 μmol/L	0.654	0.907
25(OH)D	0.752	0.707~0.802	17.02 ng/mL	0.561	0.907
Hcy+25(OH)D	0.906	0.856~0.951		0.888	0.884

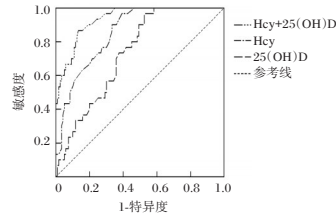


图1 ROC曲线图

2.3 湿性AMD出血患者疾病转归的单因素分析

单因素分析显示,转归不良组年龄大于转归良好组, BMI>24 kg/m²、合并高血压、视网膜下高反射物的人数占比高于转归良好组,存在视网膜下液的人数占比低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

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

指标	转归良好组 (n=107)	转归不良组 (n=43)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	58.31±5.98	62.74±6.14	4.072	<0.001
性别			0.114	0.736
男性	64(59.81)	27(62.79)		
女性	43(40.19)	16(37.21)		
BMI >24 kg/m ²	32(29.91)	22(51.16)	6.015	0.014
≤24 kg/m ²	75(70.09)	21(48.84)		
黄斑中心凹 视网膜厚度(μm)	412.89±45.41	414.23±45.56	0.163	0.871
存在视网膜下液			19.655	<0.001
有	60(56.07)	7(16.28)		
无	47(43.93)	36(83.72)		
存在视网膜内液			1.293	0.256
有	32(29.91)	17(39.53)		
无	75(70.09)	26(60.47)		
视网膜下高反射物			27.418	<0.001
有	39(36.45)	36(83.72)		
无	68(63.55)	7(16.28)		
合并糖尿病			0.042	0.839
有	16(14.95)	7(16.28)		
无	91(85.05)	36(83.72)		
合并高血压			10.272	0.001
有	30(28.04)	24(55.81)		
无	77(71.96)	19(44.19)		
吸烟史			0.277	0.599
有	35(32.71)	16(37.21)		
无	72(67.29)	27(62.79)		
饮酒史			1.450	0.229
有	12(11.21)	8(18.60)		
无	95(88.79)	35(81.40)		

2.4 影响湿性AMD出血患者疾病转归的多因素分析

以湿性AMD出血患者的疾病转归作为因变量(转归良好=0、转归不良=1),将年龄(原值赋入)、合并高血压(否=0、是=1)、视网膜下高反射物(无=0、有=1)、存在视网膜下液(有=0、无=1)、血清 Hcy (<28.79 μmol/L=0、≥28.79 μmol/L=1)、血清 25(OH)D(≥17.02 ng/mL=0、<17.02 ng/mL=1)作为自变量纳入多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示:存在

视网膜下液($OR=0.483, 95\%CI:0.274\sim0.852$)、视网膜下高反射物($OR=2.024, 95\%CI:1.264\sim3.239$)、血清 Hcy($OR=2.575, 95\%CI:1.713\sim3.872$)、血清 25(OH)D($OR=0.374, 95\%CI:0.248\sim0.565$)是湿性AMD出血患者疾病转归的影响因素($P<0.05$)。见表4。

表4 影响湿性AMD出血患者疾病转归的多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
视网膜下液	-0.727	0.289	6.328	0.483(0.274~0.852)	0.012
视网膜下高反射物	0.705	0.240	8.629	2.024(1.264~3.239)	0.003
血清 Hcy	0.946	0.208	20.685	2.575(1.713~3.872)	<0.001
血清 25(OH)D	-0.983	0.210	21.911	0.374(0.248~0.565)	<0.001

3 讨论

湿性AMD出血是老年人群不可逆性中心视力丧失的首要原因,此类患者临床预后差异显著且影响因素未明。尽管抗 VEGF 疗法是标准治疗,但仍有相当部分患者出现持续性视网膜下积液、反复出血及纤维化瘢痕形成等不良转归。因此,探讨影响预后的关键因素并建立评估体系,对指导个体化治疗、改善患者长期视觉质量具有重要意义。

研究表明^[7],Hcy水平升高会降低视网膜色素上皮细胞中紧密连接蛋白的正常表达,影响其结构与功能完整性,导致与感光细胞的连接减少,从而促进湿性AMD的发生发展。25(OH)D作为评估维生素D营养状况的关键指标,除维持钙磷代谢稳态外,还在抗新生血管形成和免疫调节等方面发挥重要作用^[8]。本研究发现,转归不良组患者血清 Hcy 水平高于转归良好组,血清 25(OH)D 水平低于转归良好组,提示这两种生物标志物可能与湿性AMD出血患者的疾病转归存在关联。高 Hcy 水平已被确认为 AMD 发生与进展过程中一个潜在的危险因素^[9]。关于 Hcy 升高可能导致不良预后的机制,目前研究提出若干可能的解释路径。一方面,Hcy 可能通过增强氧化应激反应,对视网膜组织产生毒性作用^[10]。另一方面,Hcy 的升高可能加剧炎症反应,并与 VEGF 等因子协同作用,共同损害血-视网膜屏障的完整性^[11]。而 25(OH)D 水平不足可能削弱其固有的抗血管生成作用及免疫调节功能,影响视网膜组织修复能力,并可能降低对 VEGF 信号通路的抑制效果^[12]。近期一项前瞻性队列研究还发现^[13],血清 25(OH)D 水平与 AMD 风险之间存在 U 型曲线关系,其水平升高与 AMD 风险降低相关,进一步支持了维生素 D 在 AMD 进展中的潜在保护作用。

本研究采用 ROC 分析评估了血清 Hcy 与 25(OH)D 对湿性AMD出血患者预后的预测能力。结果显示,联合两项指标时 AUC 提高至 0.906,优于任一单项指标。这表明 Hcy 与 25(OH)D 可能在疾病转归过程中通过不同机制产生影响,两者具有互补的预测作用,有助于更精准地识别高风险人群并指导临床干预。进一步多因素分析还发现,存在视网膜下液、视网膜下高反射物、血清 Hcy、血清 25(OH)D 是湿性AMD出血患者疾病转归的独立影响因素。已有研究报道^[14],

治疗前存在视网膜下液的湿性AMD患者,其早期视力改善情况通常优于无此表现者。视网膜下高反射物可能提示纤维化组织形成或出血后改变,此类结构性损伤通常意味着视网膜组织已发生不可逆损害,并抵抗 VEGF 治疗反应不佳。

综上所述,血清 Hcy 升高、25(OH)D 降低与湿性 AMD 出血患者的不良转归有关,二指标联合对预后评估具有重要价值。

参考文献

- [1] Gao H, Chen M, Liu Y, et al. Injectable Anti-Inflammatory Supramolecular Nanofiber Hydrogel to Promote Anti-VEGF Therapy in Age-Related Macular Degeneration Treatment [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(2):e2204994.
- [2] 周丹丹,王宗立,邢小飞. 短暂性脑缺血发作患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体、脂蛋白 a 水平与预后的关系分析[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(4):288-291.
- [3] 何敬,马楠,霍红,等. 同型半胱氨酸水平对视网膜静脉阻塞黄斑水肿程度的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(21): 3304-3306.
- [4] 赵玲一,沈金翠,陶蜀杭,等. 老年特应性皮炎患者外周血 IgE、EOS 及 25(OH)D 水平变化及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(9):1633-1635.
- [5] Liang X, Wang J, Zhang Y, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with age-related macular degeneration and its clinical correlates: a cross-sectional study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16:1635739.
- [6] 黎晓新. *实用眼科学*[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,

2023: 104-110.

- [7] 刘柯宇. 血脂、同型半胱氨酸与湿性 AMD 视网膜 OCT 结构的相关性研究[D]. 大连:大连医科大学, 2022.
- [8] 陈鹏,朱甜甜,陈季鑫,等. 血清 25(OH)D、IGF-1 水平与学龄前儿童生长发育迟缓的关系[J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(12):59-63.
- [9] Samra YA, Zaidi Y, Rajpurohit P, et al. Warburg Effect as a Novel Mechanism for Homocysteine-Induced Features of Age-Related Macular Degeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1071.
- [10] 史亚波,朱江,秦兵,等. 湿性年龄相关性黄斑变性出血患者血清 lncRNA MEG3 和 miR-138 表达水平与预后的关系[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(11):1872-1876.
- [11] Xia D, Zang J. Telmisartan combined with calcitriol enhances therapeutic efficacy for diabetic nephropathy while inhibiting inflammation and renal interstitial fibrosis [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(11): 6543-6550.
- [12] 何心,魏伟,周思芮,等. 不同程度 T2DM 合并 DR 患者糖脂代谢指标、血清 25(OH)D 和 VEGF 水平的变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2023, 34(11):1552-1555.
- [13] Huang Z, Liu S, Chen C, et al. Optimizing serum 25(OH)D levels to mitigate the risk of age-related ocular diseases: insights from a large-scale prospective cohort study [J]. *Nutr J*, 2025, 24(1): 88.
- [14] 邵欢. 抗 VEGF 药物治疗湿性年龄相关性黄斑变性短期视力预后影响因素分析[D]. 延安:延安大学, 2023.

(上接第 657 页)

炎症反应。肺宁合剂中桔梗所含的总皂苷、桔梗酸 A 等成分具有抑制炎症介质释放,促进机体炎症修复的作用;苦杏仁中所含的游离氨基酸类可通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体(NLRP3)的活化,减轻炎症反应。硫酸沙丁胺醇吸入剂与肺宁合剂联合使用能够发挥协同增效作用,进一步增强药物抗感染和抗炎效果。本研究两组不良反应比较无显著差异,提示联合使用肺宁合剂并未增加 AECOPD 患者药物不良反应风险。分析原因可能与药物作用靶点不同,无直接药理作用的冲突,且肺宁合剂药效温和等有关。

综上,肺宁合剂有利于提升 AECOPD 患者的整体治疗效果,在改善患者肺功能、减轻患者炎症反应方面具有一定优势。

参考文献

- [1] MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact [J]. *Respirology*, 2021, 26(6):532-551.
- [2] 赵艳敏,于小杰,王娜,等. 莫西沙星联合信必可都保对 AECOPD 疗效及免疫炎症反应的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(6):902-905.
- [3] 王少霞,丁兰,魏玉芳,等. 自拟清热化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证临床效果观察[J]. *山东医药*, 2021, 61(23):51-53.
- [4] 曹胜,袁沙沙,卫裕晨,等. 苗青“斡旋三焦,补缀三气”法论

治慢性阻塞性肺疾病经验[J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(3):166-169.

- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3):170-205.
- [6] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)[J]. *中医杂志*, 2012, 53(1):80-84.
- [7] de Miguel Díez J, Figueira Gonçalves JM, Rodríguez García C, et al. Delphi Consensus on the Management of COPD Exacerbation Syndrome in Inpatient and Outpatient Settings [J]. *Open Respir Arch*, 2025, 7(4):100458.
- [8] 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.
- [9] 符海燕,王振贤. 加味导痰汤联合穴位贴敷对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺康复的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(6):234-238.
- [10] 冯钰,曾晓丽,董理,等. 慢阻肺患者体质指数对肺功能的影响[J]. *中华健康管理学杂志*, 2022, 16(4):229-235.
- [11] 汪严,郑彩霞,于盼,等. 柴苓宁肺方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床疗效[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(10):72-76.
- [12] 张真,伊明洋,李伟珂,等. 从基础证探讨中药复方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的用药规律及分子调控机制[J]. *中草药*, 2025, 56(17):6278-6300.

肠内营养时机对脓毒血症患者继发感染、炎症反应及预后的影响

顾明杰¹ 祝恒琴^{2*} 孙克玉¹ 王瑞¹ 吴伏鹏¹ 苏芹¹ 朱胜男²

[摘要] 目的 探讨不同肠内营养(EN)启动时机对脓毒血症患者继发感染发生率、炎症反应程度及临床预后的影响。方法 选取2024年4月至2025年4月上海市闵行区中心医院急诊科收治的脓毒血症患者150例,基于随机数字表法将患者分为早期组(确诊后24 h内启动EN)、常规组(确诊后48 h启动EN)和延迟组(确诊后72 h内启动EN),每组各50例。对比三组患者治疗期间的继发感染发生率(呼吸机相关性肺炎、导管相关血流感染、泌尿系感染等),并比较两组入组时及干预7 d后炎症指标水平[C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)]、免疫指标(淋巴细胞计数(LY)、CD4+/CD8+比值)、疾病严重程度评分[急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA评分)]、ICU住院时间及28 d病死率。结果 继发感染发生率、血清炎症因子CRP、PCT、IL-6、CD4+/CD8+比值、APACHE II评分、SOFA评分、ICU住院时间、28 d病死率比较:早期组<常规组<延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。淋巴细胞计数(LY)比较:早期组>常规组>延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在脓毒血症患者确诊24 h内尽早启动肠内营养,能有效降低继发感染风险,显著减轻全身炎症反应,改善免疫功能,促进病情缓解,缩短ICU住院时间,降低病死率。

[关键词] 肠内营养时机;脓毒血症;继发感染;炎症反应

The impact of the timing of enteral nutrition on secondary infections, inflammatory response, and prognosis in Patients with sepsis

GU Mingjie¹, ZHU Hengqin^{2*}, SUN Keyu¹, WANG Rui¹, WU Fupeng¹, SU Qin¹, ZHU Shengnan²

(1. Emergency Department, 2. General Medicine, Minhang District Central Hospital, Shanghai, China, 201199)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of different timing of enteral nutrition (EN) initiation on the incidence of secondary infections, the degree of inflammatory response, and clinical prognosis in patients with sepsis. **Methods** 150 sepsis patients admitted to the Emergency Department from April 2024 to April 2025 were selected. Using a random number table method, patients were divided into three groups: the early group (EN initiated within 24 hours after diagnosis), the conventional group (EN initiated within 48 hours after diagnosis), and the delayed group (EN initiated within 72 hours after diagnosis), each consisting of 50 cases. The incidence of secondary infections (such as ventilator-associated pneumonia, catheter-related bloodstream infections, and urinary tract infections) was compared among the three groups. Inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6)], immune indicators [lymphocyte count (LY), CD4+/CD8+ ratio], severity scores [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score], ICU stay duration, and 28-day mortality rate were measured at the time of enrollment and after 7 days of intervention. **Results** Statistically significant differences were observed ($P<0.05$) among the three groups in terms of secondary infection incidence, serum inflammatory markers (CRP, PCT, IL-6), CD4+/CD8+ ratio, APACHE II score, SOFA score, ICU stay duration, and 28-day mortality rate. The order of significance was Early Group <Standard Group <Delayed Group. Lymphocyte count (LY) was significantly higher in the Early Group compared to the Standard and Delayed Groups ($P<0.05$). **Conclusion** Initiating enteral nutrition within 24 hours of diagnosis in sepsis patients can effectively reduce the risk of secondary infections, significantly alleviate the systemic inflammatory response, improve immune function, promote disease remission, shorten ICU stay, and reduce the mortality rate.

[KEY WORDS] Timing of Enteral Nutrition; Sepsis; Secondary Infection; Inflammatory response

基金项目:国家自然科学基金青年项目(82302420);国家临床重点专科(Z155080000004);上海市卫健委青年基金项目(20234Y0227)

作者单位:1.上海市闵行区中心医院急诊科,上海201199

2.上海市闵行区中心医院全科医学,上海201199

*通信作者:祝恒琴, E-mail:273316345@qq.com

脓毒血症是宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,具有高发病率、高病死率的特点,是重症医学科(Intensive Care Unit, ICU)面临的重大挑战^[1]。在脓毒血症复杂的病理生理过程中,机体处于高代谢、高分解状态,营养不良风险显著增高,并伴随严重的免疫抑制和持续的炎症反应,这不仅影响器官功能恢复,更增加了继发感染等并发症的风险,进一步恶化预后^[2]。是肠内营养(Enteral Nutrition, EN)被认为能更好地维持肠道黏膜屏障功能、调节免疫反应、减轻全身炎症反应,理论上比肠外营养更具优势^[3-4]。本研究旨在系统探讨不同EN启动时机对脓毒血症患者的多维度临床结局的影响,以期优化脓毒血症患者的营养支持策略提供更精准的临床依据。

1 资料及方法

1.1 临床资料

纳入2024年4月至2025年4月上海市闵行区中心医院收治的150例脓毒血症患者为研究对象,纳入标准:①患者符合脓毒症临床诊断标准^[5];②意识清楚;③年龄 ≥ 18 岁;④对体位无禁忌;⑤使用鼻胃管实施肠内营养;⑥知情同意。排除标准:①存在消化系统疾病;②恶性肿瘤、终末期;③短期内可能死亡者。退出标准:①观察期间死亡、转科或自动出院;②病例记录不全者。基于随机数表法将患者分为三组,分别早期组(确诊后24 h内启动EN)、常规组(确诊后48 h启动EN)和延迟组(确诊后72 h内启动EN),每组各50例。三组基线资料比较见表1。本研究已获得本研医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

在生命体征稳定后,脓毒症开始接受肠内营养治疗。肠内营养制剂为肠内营养混悬液(国药准字H20010285,规格:500 mL)。早期组确诊24 h内启动,24~48 h经鼻-空肠管缓慢滴注,渐增速度和总量;常规组48 h启动,C组72 h启动,B、C组先接受最低能量支持,三组均治疗14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 继发感染发生率

记录治疗期间呼吸机相关性肺炎(Ventilator-associated Pneumonia, VAP)、导管相关血流感染(Central Line-associated Bloodstream Infection, CRBSI)、泌尿系感染(Urinary Tract Infection, UTI)发生例数,计算发生率=感染例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 炎症指标

于清晨空腹从肘静脉采集静脉血4 mL,置于无抗凝促凝

管中,室温静置约30 min后,于离心机中以离心半径约10 cm、3 000 r/min离心10 min,分离上清血清。采用血清免疫比浊法检测C反应蛋白(CRP,试剂盒由上海复生生物技术有限公司提供),电化学发光免疫分析法检测降钙素原(PCT,采用赛默飞配套试剂盒及全自动电化学发光分析仪),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6,武汉博士德试剂盒)。炎症指标结果参考本院统一正常参考范围,并结合相关文献^[6]对患者炎症反应程度进行综合评估。

1.3.3 免疫指标

于清晨空腹采集外周静脉血4 mL,分成两部分:①淋巴细胞计数用血:取2 mL置于EDTA-K₂抗凝管中,轻轻颠倒混匀,采用全自动血细胞分析仪检测淋巴细胞计数(LY),结果以 $\times 10^9/L$ 表示。②流式细胞术检测用血:另取2 mL置于另一支EDTA-K₂抗凝管中,采用流式细胞仪以CD3⁺T细胞群作为门控人群,在该群体内分别计算CD4⁺、CD8⁺T细胞的百分比,并据此求得CD4⁺/CD8⁺比值,参考值范围为1.0~2.0。免疫指标结果均参考本院统一正常范围,并结合相关文献^[7]对患者机体免疫功能状态进行综合评估。

1.3.4 APACHE II评分^[8]

于入组后24 h内由经过统一培训的重症医学科医师根据急性生理与慢性健康状况评分系统(APACHE II)进行评估,包括12项最差生理参数、年龄及慢性健康状况等内容,总分0~71分,分值越高提示病情越重、预后越差。

1.3.5 SOFA评分^[9]

根据呼吸、凝血、肝、循环、神经、肾6个系统功能评分,每项0~4分,总分0~24分,用于动态评估器官功能。

1.3.6 ICU住院时间

统计患者首次进入ICU起至病情稳定转出ICU或死亡之日止的时间间隔,按自然日计算,结果以d表示。特殊情况下如中途再次入住ICU,可根据研究方案进行统一处理,以保证数据的一致性与可比性。

1.3.7 28 d病死率

记录入组后28 d内死亡例数,计算死亡率=死亡例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

统计学处理采用SPSS 23.0软件;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 形式描述,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 三组基线资料比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

组别	n	性别		脓毒症原因			气管切开情况		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
		男	女	感染	外伤	烧伤	是	否		
早期组	50	25(50.00)	25(25.00)	18(36.00)	10(20.00)	22(44.00)	20(40.00)	30(60.00)	52.96 \pm 3.96	23.39 \pm 2.02
常规组	50	26(52.00)	24(48.00)	17(34.00)	12(24.00)	21(42.00)	22(44.00)	28(56.00)	53.23 \pm 4.23	23.55 \pm 2.11
延迟组	50	24(48.00)	26(52.00)	18(36.00)	13(26.00)	19(38.00)	21(42.00)	29(58.00)	53.44 \pm 3.93	23.14 \pm 2.30
χ^2/F 值		0.160		0.058			0.164		0.177	0.463
P值		0.923		0.972			0.921		0.838	0.630

2 结果

2.1 三组继发性感染发生率比较

继发感染发生率比较:早期组<常规组<延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组继发性感染发生率比较 [n(%)]

组别	n	VAP	CRBSI	UTI	继发性感染率
早期组	50	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	3(6.00)
常规组	50	4(8.00)	4(8.00)	5(10.00)	13(26.00) ^a
延迟组	50	8(16.00)	8(16.00)	6(12.00)	22(44.00) ^{ab}
χ^2 值					19.109
P值					<0.001

注:与早期组比较,^a $P<0.05$;与常规组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组治疗前和治疗7 d后血清炎症因子水平比较

三组血清炎症因子CRP、PCT、IL-6比较:早期组<常规组<延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 三组治疗前和治疗7 d后免疫指标比较

CD4+/CD8+比值比较:早期组<常规组<延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。LY比较:早期组>常规组>延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 三组治疗前和治疗7 d后APACHE II评分及SOFA评分比较

APACHE II评分、SOFA评分比较:早期组<常规组<延迟组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 三组ICU住院时间、28 d病死率比较

ICU住院时间、28 d病死率比较:早期组<常规组<延迟

表3 三组治疗前和治疗7 d后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		PCT(pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d
早期组	50	105.69±8.90	42.75±5.36 ^a	110.12±8.96	52.88±6.88 ^a	72.42±5.44	32.36±4.78
常规组	50	106.02±10.77	68.69±4.96 ^{ab}	109.78±9.42	75.22±8.03 ^{ab}	72.98±4.88	50.98±4.03
延迟组	50	106.10±8.96	82.78±5.88 ^{abc}	109.96±9.30	86.98±7.96 ^{abc}	73.02±5.03	61.11±4.30
F值		0.026	703.559	0.017	256.860	0.214	554.080
P值		0.975	<0.001	0.983	<0.001	0.807	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与早期组比较,^b $P<0.05$;与常规组比较,^c $P<0.05$ 。

表4 三组治疗前和治疗7 d后免疫指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD4+/CD8+ 比值(%)		LY($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d
早期组	50	0.88±0.11	1.98±0.56 ^a	0.68±0.12	3.45±0.62 ^a
常规组	50	0.90±0.12	1.65±0.42 ^{ab}	0.71±0.22	1.02±0.37 ^{ab}
延迟组	50	0.86±0.15	1.42±0.39 ^{abc}	0.69±0.26	0.89±0.17 ^{abc}
F值		1.224	18.504	0.269	566.420
P值		0.296	<0.001	0.765	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与早期组比较,^b $P<0.05$;与常规组比较,^c $P<0.05$ 。

表5 三组治疗前和治疗7 d后APACHE II评分及SOFA评分比较 [($\bar{x}\pm s$),分]

组别	n	APACHE II评分		SOFA评分	
		治疗前	治疗7 d	治疗前	治疗7 d
早期组	50	22.02±2.99	12.78±3.10 ^a	20.25±2.92	13.98±2.02 ^a
常规组	50	21.89±3.02	15.66±2.45 ^{ab}	20.36±3.11	16.02±2.55 ^{ab}
延迟组	50	21.82±3.10	18.02±2.36 ^{abc}	20.42±3.24	18.36±2.69 ^{abc}
F值		0.056	48.777	0.039	40.436
P值		0.946	<0.001	0.962	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与早期组比较,^b $P<0.05$;与常规组比较,^c $P<0.05$ 。

组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表6 三组ICU住院时间、28 d病死率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ICU住院时间(d)	28 d病死率(%)
早期组	50	6.98±0.88	1(2.00)
常规组	50	8.55±1.02 ^a	7(14.00) ^a
延迟组	50	10.89±1.36 ^{ab}	15(30.00) ^{ab}
F/ χ^2 值		158.43	15.200
P值		<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与早期组比较,^b $P<0.05$;与常规组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨论

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症反应综合征,是ICU患者死亡的重要原因之一^[10]。脓毒症的炎症机制主要包括病原体入侵引起的免疫系统激活,释放大量促炎性细胞因子如CRP、PCT、IL-6^[11]。EN支持是脓毒症患者治疗中的一个关键部分,旨在通过提供必要的营养支持以维持肠道黏膜屏障的完整性,减少细菌移位和感染风险,并调节全身炎

(下转第668页)

基于监督抽检的HDL-C检测试剂盒质量评估及创新改进策略

潘晓芳¹ 陈静² 胡燕娟³ 潘志燕⁴ 吴静标^{1*}

【摘要】 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定试剂(盒)作为评估心血管疾病风险的关键检测工具,其质量需要严格的质量控制。2021年国家医疗器械抽检为全面评估HDL-C测定试剂(盒)的质量提供了契机。本研究以此为依据,严格按照现行有效标准,运用监督抽验方法,系统评估了这类试剂(盒)在准确度、线性、重复性等技术指标的表现。准确的HDL-C检测结果能够为临床医生提供关键信息,辅助其对心血管疾病风险做出精准评估,进而制定合理的治疗方案。然而,研究结果表明部分试剂盒未能达到标准要求,这一情况不仅影响临床决策的精准性,还可能对患者的治疗产生不利影响。基于这些发现,本研究进一步深入剖析问题产生的根源,并提出加强标准宣贯、统一评审规范等具有针对性的改进建议,旨在全面提升HDL-C检测试剂的质量标准,从而为公众健康提供更为坚实的保障。

【关键词】 高密度脂蛋白胆固醇;HDL-C;体外诊断试剂(IVD);监督抽验

Quality assessment and innovative improvement strategies for HDL-C detection kits based on supervised sampling inspection

PAN Xiaofang¹, CHEN Jing², HU Yanxian³, PAN Zhiyan⁴, WU Jingbiao^{1*}

(1. Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute, Guangzhou, Guangdong, China, 510663; 2. Evaluation & Inspection Center of GDMPA, Guangzhou, Guangdong, China, 510080; 3. Guangzhou Huangpu District New Drug Application Service Center, Guangzhou, Guangdong, China, 510663; 4. Municipal Chinese Medicine Hospital of Ganxian District of Ganzhou City in Jiangxi Province, Ganzhou, Jiangxi, China, 341100)

【ABSTRACT】 High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) detection reagents, also known as kits, are crucial tools for assessing cardiovascular disease risks, and therefore require stringent quality control measures. The 2021 National Medical Device Sampling Inspection presented an opportunity to thoroughly evaluate the quality of HDL-C detection reagents. This study conducted in accordance with current effective standards and utilizing supervision and sampling inspection methods, delved deep into their performance across various dimensions including accuracy, linearity, repeatability, and other technical indicators. Accurate HDL-C test results provide clinicians with vital data to accurately assess cardiovascular risks and develop personalized treatment plans. However, the study discovered that some reagent kits did not meet the standard requirements, potentially compromising the accuracy of clinical decision-making and negatively impacting patient outcomes. Building upon these findings, the study also examined the root causes and suggested specific improvement strategies, such as enhancing standard implementation and standardizing evaluation protocols. These recommendations are aimed at raising the quality standards of HDL-C detection reagents, thereby enhancing the protection of public health.

【KEY WORDS】 High-Density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C; In Vitro Diagnostic (IVD) Reagents; Supervision and Sampling Inspection

1 前言

在临床实践中,高密度脂蛋白胆固醇(High density lipo-

protein cholesterol, HDL-C)的含量是评估心血管疾病风险的一个不可或缺的重要生物标志物^[1]。医生们依据患者HDL-C的检测数值,结合其他临床指标,来判断患者患心血管疾病

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目(2024ZDZ16)

作者单位:1. 广东省医疗器械质量监督检验所,广东,广州 510663

2. 广东省药品监督管理局审评认证中心,广东,广州 510080

3. 广州市黄埔区新药申报服务中心,广东 广州 510663

4. 赣州市中医院,江西,赣州 341100

*通信作者:吴静标, E-mail: wujingbiao200@163.com

潘晓芳、陈静为共同第一作者

的可能性,并据此制定相应的预防或治疗策略。

在这样的背景下,HDL-C测定试剂的质量就显得尤为关键。如果试剂的质量不过关,检测结果出现偏差,那么医生可能会做出错误的临床决策,可能导致临床误诊风险。监督抽验作为一种有效的质量控制手段,能够对试剂的准确性和可靠性进行严格的评估。通过这种方式,可以确保试剂在市场上的质量,从而保障患者检测结果的真实性以及临床治疗的有效性。

本研究的意义不仅在于总结HDL-C测定试剂目前存在的各种问题,更在于深入挖掘这些问题背后的成因。通过此深入的分析,提出切实可行的改进建议,最终达到提升体外诊断试剂质量标准的目。这不仅有助于推动整个行业朝着健康、有序的方向发展,更能在更广泛的层面上为公众的健康提供保障,让人们能够更加放心地接受医疗检测服务。

2 HDL-C测定试剂的监管分类与标准概述

根据《体外诊断试剂注册管理办法》,HDL-C测定试剂(盒)被归类为第二类医疗器械,不属于国家重点监管的范畴^[2]。现行有效的HDL-C试剂盒标准包括GB/T26124-2011、YY/T 1254-2015和YY/T 1227-2014,这些标准为HDL-C试剂盒的生产、测试和命名提供了规范^[3-5]。YY/T 1254-2015详细规定了产品在准确度、重复性和线性区间等关键技术指标上的要求,以及相应的试验方法;而YY/T 1227-2014则专注于HDL-C试剂盒的测量原理和命名方法,为标准化试剂盒的识别和使用提供了指导。

3 检验过程常见问题

3.1 准确度问题

根据YY/T1254-2015,准确度测试应使用有证参考物质(CRM)或其他公认的参考物质,并确保每次测量结果的相对偏差在 $\pm 10\%$ 范围内。以下是监督抽检中发现的问题:

①非标准参考物质的使用:部分企业将商业质控物或校准物视为CRM。②控制标准的不一致性:部分企业设定的相对偏差控制标准低于YY/T1254-2015的要求,例如,设定为 $\pm 15\%$;或在计算方法上存在不当,如基于三次检测结果的均值来计算相对偏差。③准确度要求与标准不符:某些企业的产品技术要求与YY/T1254-2015标准不一致,导致对准确度的评估存在偏差。④溯源的不确定性:由于未在说明书说明溯源,企业实际提供朗道校准品定标,却发现准确度不合格,而使用其他第三方校准品(比如罗氏)进行定标时,结果却合格。

3.2 线性问题

在对HDL-C直接法测定试剂盒进行监督抽检时,严格遵循YY/T1254-2015标准,对其线性进行了细致地评估,在此过程中,发现若干关键问题。

①相关系数要求不达标:部分企业设定的相关系数降至0.99或0.990。②偏差要求不一致:一些企业对相对偏差

和绝对偏差的要求低于YY/T1254-2015的规定。③绝对偏差设置过高:部分企业对线性绝对偏差的要求过于严格。这可能导致企业在追求线性范围的宽度时,忽视了临床应用的实际需求,影响检测结果的准确性和可靠性。④线性范围不符合标准:一些企业的产品技术要求中,线性范围的设定低于YY/T1254-2015规定的 $[0.20, 2.50]$ mmol/L最低要求。⑤线性范围分段设置不合理:部分企业的线性范围分段设置不符合逻辑,且描述不规范。这可能导致在实际操作中产生混淆,影响检测结果的准确性和可靠性。⑥全程计算相对偏差的问题:在接近线性下限的值较小时,即使检测结果良好,相对偏差也可能因分母过小而不满足要求。⑦技术要求与试验方法矛盾:一些企业在规定试验方法时与性能要求存在矛盾。⑧稀释比例描述歧义:技术要求中对稀释比例的描述存在歧义。

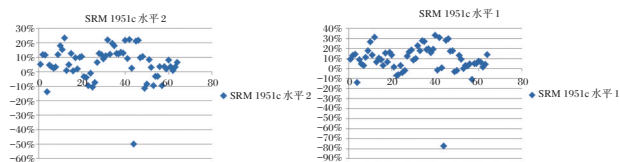
3.3 重复性问题

根据YY/T1254-2015标准,HDL-C测定试剂盒的重复性测试要求使用 (0.80 ± 0.20) mmol/L和 (1.50 ± 0.50) mmol/L的样本进行多次测定,变异系数(CV)不超过4%。重复性测试过程中,主要发现以下问题:①样本浓度值不明确。部分企业在产品技术要求中未能明确指定用于重复性测试的样本浓度值或水平。②检测次数不一致。不同企业在重复性样本的检测次数上存在差异,与YY/T1254-2015规定的10次测定不符。③变异系数要求不严格。一些企业将变异系数CV的要求设定为 $\leq 5\%$ 或 $\leq 6\%$,这低于YY/T1254-2015标准的要求。

3.4 探索性研究问题

在对HDL-C直接法检测试剂盒进行探索性试验时,选用了国际标准物质SRM 1951c水平1和水平2作为样本,旨在对试剂盒准确性进行产品横向比较、评价,考察结果的一致性,从而掌握试剂盒在临床中的应用情况。然而,试验结果与预期存在显著偏差。

根据YY/T 1254-2015相对偏差应不大于10%。使用62家企业的64个批次产品进行了探索性研究,水平1测定结果合格率为48%(31/64);水平2测定结果合格率为56%(36/64)。见图1。



注:横轴为厂家,纵轴为相对偏差。

图1 SRM1951c水平1和水平2测量偏差

3.5 说明书问题

在对HDL-C直接法检测试剂盒的说明书进行审查时,发现几个关键问题,特别是在产品检测原理和方法的描述方面存在不明确和不一致之处:①检测原理描述不明确。根据YY/T1227-2014,HDL-C检测试剂盒有多种检测原理。然

而,多家企业的说明书未能明确指出所采用的具体原理,而是笼统地标注为“直接法”。这种模糊的描述导致在检验过程中难以确定适用的靶值,影响了检测结果的准确性和可靠性。②原理与命名不一致。部分企业的说明书中描述的原理与其产品命名不一致。这可能导致用户在选择和使用试剂盒时产生混淆,影响检测结果的准确性。③命名与实际成分不符。部分厂家的试剂盒在命名和实际使用的化学成分上存在不一致性。这可能导致用户在选择和使用试剂盒时产生混淆,影响检测结果的准确性。

4 问题分析与改进策略整合优化

4.1 现存问题归类分析

4.1.1 标准执行与溯源缺陷

①企业层面:存在标准更新滞后(如注册标准未同步行业新规)、参考物质使用不规范(商业质控品替代 CRM)、溯源流程不透明(校准品来源未说明)等问题。②检验层面:抽验方案缺乏创新性探索研究,数据分析深度不足。

4.1.2 研发与生产管理薄弱

技术文件复制现象普遍,研发投入不足导致说明书与产品命名不一致;生产工艺控制不严(如线性范围设置不合理、重复性测试样本浓度未明确)。

4.1.3 全周期监管体系断层

变更管理失范(如企业未建立电子化追溯系统)、评审标准不统一(不同机构尺度差异)、注册与抽检数据未动态关联。

4.2 系统性改进策略

4.2.1 强化标准实施与溯源体系

①企业:建立多级标准响应机制(如动态更新《标准响应清单》),规范 CRM 使用及溯源路径(构建参考物质数据库);②检验机构:推行“基础+探索”双层抽检模型,开发区块链数据平台实现跨区域互认。

4.2.2 推动研发创新与生产智能化

加大研发投入,建立差异化的检测原理验证方案;部署 AI 驱动的生产监测系统(如实时监控关键工序参数,自动触发工艺调整)。

4.2.3 完善全生命周期监管网络

企业:开发电子变更管理系统,联动更新注册信息与工艺文件;监管机构:构建 UDI 追溯系统,集成注册、生产、流通数据,建立三级量值溯源网络(国家基准物质→区域标定中心→企业自检)。

4.2.4 统一评审与风险预警机制

编制《HDL-C 试剂盒评审技术指南》,明确方法学认定标准;开发风险预警模型,对高频变更企业自动提升抽检频次。

5 结论

本研究借助全面且深入的监督抽检工作,对 HDL-C 直接法测定试剂盒的多项关键性能指标展开了全方位评估。

研究结果清晰地显示,在准确度、线性、重复性、探索性研究以及说明书规范性等多个关键维度上,部分试剂盒存在不符合 YY/T 1254-2015 标准要求的情况。这一研究不仅为行业的质量改进提供了坚实的科学依据,更为体外诊断试剂全生命周期监管模式的创新提供了极具价值的实践范例。

从监督抽检的结果来看,部分试剂盒在准确度和线性方面未能完全契合 YY/T 1254-2015 标准的要求。这一状况的存在,可能影响临床决策的可靠性,给患者的治疗结果带来潜在风险。特别是在使用国际标准物质进行的探索性研究中,较低的合格率凸显了检测系统标准化建设的紧迫性和必要性。而说明书中检测原理描述模糊、原理与命名不一致以及命名与实际成分不符等问题,更是反映出企业在研发环节质量意识的薄弱。参考物质使用不规范、生产工艺参数控制失准等现象,则反映出质量管理体系执行层面存在改进空间。在监管方面,标准更新滞后与评审尺度差异的双重影响,使得部分企业仍然沿用陈旧的技术规范,这进一步加剧了质量风险的传导,最终导致临床端检测结果的可靠性受到损害。

为了有效解决上述问题,需要从多个层面采取针对性的改进措施。在标准层面,应建立动态响应机制,确保标准迭代与企业实践同步,同时构建区块链赋能的参考物质溯源平台,以提高参考物质使用的规范性和透明度。在监管创新维度,打造 UDI 全周期追溯网络,强化质量追溯能力,实施分级预警模型,实现精准监管。通过标准牵引、技术赋能和监管驱动的协同作用,形成闭环质量提升机制。具体而言,标准化检测体系的建立能够增强不同平台检测结果的可比性,为心血管疾病风险评估提供更为准确的诊断依据;智能化质控系统的应用可以将检测波动控制在临床可接受的范围之内,有效降低误判风险。典型案例分析表明,经过质量改进后的检测系统在疾病风险评估指标判别效能上呈现出显著提升,研究数据显示质量管控可提升临床决策支持效。这些改进措施最终将转化为为患者诊疗效果的实质性改善。

基于以上研究和分析,建议:①建立跨领域标准研发联盟。整合不同领域的资源和专业知识,加速检测技术创新向标准的转化。通过联盟的形式,促进科研机构、企业和监管部门之间的合作与交流,确保新标准能够及时反映行业的最新技术和需求。②建设国家级参考物质云平台。参考物质是保证检测结果准确性和可比性的关键。国家级参考物质云平台的建设可以整合各类参考物质资源,提供统一的管理和服务,夯实质量基础,为行业的发展提供有力支持。③支持符合国际标准的企业发展。领军企业在技术创新、质量管理和市场拓展等方面具有示范和引领作用。通过政策支持和资源倾斜,培育一批具有国际竞争力的领军企业,提升行业的整体水平和国际影响力。

综上,临床检测试剂盒的质量提升是一个系统工程,需要政府、企业、科研机构和社会界的共同努力。只有通过

不断完善标准体系、加强监管力度、推动技术创新和提升企业质量意识,才能确保临床检测试剂盒的质量,为心血管疾病的诊断和治疗提供可靠的保障。

参考文献

[1] 唐吉斌,赵铁军.高密度脂蛋白胆固醇直接检测法的研究进展[J].医学综述,2009,15(4):610-612.

- [2] 国家食品药品监督管理总局.国家食品药品监督管理总局令第30号 体外诊断试剂注册管理办法[S].2017:3.
- [3] GB/T 26124-2011,临床化学体外诊断试剂(盒)[S].2011.
- [4] YY/T 1254-2015,高密度脂蛋白胆固醇测定试剂盒(直接法)[S].2015.
- [5] YY/T 1227-2014,临床化学体外诊断试剂(盒)命名[S].2014.

(上接第664页)

症反应^[9]。选择适当的EN启动时机对改善脓毒症患者预后具有重要意义。

本研究结果显示,早期组在继发感染发生率、炎症指标(CRP、PCT、IL-6)、免疫功能指标(淋巴细胞计数、CD4+/CD8+比值)、疾病严重程度评分(APACHE II评分、SOFA评分)、ICU住院时间及28天病死率等方面均显著优于常规组和延迟组,提示确诊后尽早启动EN与脓毒症患者更好的临床结局密切相关。与以往多将“早期”宽泛界定为24~48 h甚至72 h内的研究相比^[12],本研究将早期启动时点明确限定在确诊后24 h内,并设置早期、常规、延迟三组分层比较,更有助于细化不同启动时机对预后的影响,为临床优化EN启动策略提供了进一步证据。

国内外重症营养相关指南和共识普遍强调“早期EN”的重要性,多数推荐在血流动力学稳定后24~48 h内尽早实施EN,以降低感染并发症和器官功能障碍发生率^[13-14]。本研究结果与上述指南观点基本一致:早期组继发感染发生率最低,炎症反应最轻,免疫功能最好,APACHE II及SOFA评分最低,ICU住院时间和28天病死率亦显著下降。与延迟组相比,常规组各项指标虽有一定改善,但仍明显不及早期组,提示在脓毒症人群中,EN启动时间越早,获益越明显。本研究的发现与既往部分随机对照研究和系统评价中“早期EN可减少感染、缩短机械通气时间及ICU住院日”的结论相吻合^[15],进一步支持将确诊后24 h内视为脓毒症患者EN启动的重要“时间窗”。

关于早期EN获益的潜在机制,既往研究多从肠道屏障、炎症调控和免疫营养等方面进行阐释:早期EN有助于维持肠道血流和黏膜结构完整,减少细菌移位和内毒素进入血液,从而降低全身炎症负荷;同时,适宜的营养供给可改善营养状况和免疫功能,增强抗感染能力^[16]。

综上所述,本研究从临床结局角度证实,在脓毒症患者中于确诊后24 h内尽早启动肠内营养,可在既往指南推荐基础上进一步细化“早期”时限,显著降低继发感染风险,减轻全身炎症反应,改善免疫功能和疾病严重程度评分,缩短ICU住院时间并降低28天病死率。

参考文献

[1] 习佑民,吕传柱.全身炎症反应指数对脓毒症患者早期预后

的临床研究[J].实用医院临床杂志,2024,21(3):68-72.

- [2] Yu K, Guo N, Zhang D, et al. Prevalence and risk factors of enteral nutrition intolerance in intensive care unit patients: a retrospective study[J]. Chin J Med, 2022,135(15):1814-1820.
- [3] Ye ES, Kafadar MT, MA Gk. Comparison of Perioperative Standard and Immunomodulating Enteral Nutrition in Patients Received Major Abdominal Cancer Surgery: a Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial [J]. Indian J Surg, 2020,82(5):828-834.
- [4] 王燕.脓毒症患者肠内营养耐受影响因素分析及营养支持策略[J].中国妇幼保健,2025,40(2):307-310.
- [5] 陈晓洁,董天峰,张桂萍,等.脓毒症定义和诊断标准的演进[J].医学综述,2017,23(16):3230-3235.
- [6] 侯晓川.沙海蜚蜚伤模型炎症机制和ELISA检测方法的研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2024.
- [7] 严伟恒.烧伤脓毒血症患者炎症免疫相关指标变化及临床意义[D].成都:成都医学院,2020.
- [8] 陈园园,鲁杏,方长太,等.基于ATⅢ、PC、SOFA评分联合、APACHE II评分构建脓毒症预后模型[J].中南医学科学杂志,2025,53(1):145-148.
- [9] 邓燎原.SOFA评分对特重度烧伤患者并发脓毒症的评估意义[D].衡阳:南华大学,2019.
- [10] 祝利红,蔡国龙,林娟,等.ICU脓毒症患者肠内喂养不耐受风险预测模型构建[J].浙江医学,2023,45(19):2047-2053.
- [11] 张丽华,张莉,张丽萍,等.脓毒症患者肠内营养喂养不耐受现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(2):174-178.
- [12] Kaspar F, Bachmann BJ, Varsha A, et al. Core outcome set of daily monitoring of gastrointestinal function in adult critically ill patients: a modified Delphi consensus process (COSMOGI) [J]. Crit Care, 2024,28(1):85-87.
- [13] 李红炎,王晓博,梁丹丹,等.ICU患者肠内营养喂养不耐受风险预测模型的系统评价[J].中华急诊医学杂志,2024,33(9):1342-1348.
- [14] Drake R, Ozols A, Nadeau WJ, et al. Hospital Inpatient Admissions With Dehydration and/or Malnutrition in Medicare Beneficiaries Receiving Enteral Nutrition: A Cohort Study[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018,42(4):730-738.
- [15] 张冬平,孟利珠,俞伦倩.学龄前脓毒血症患儿高营养风险的影响因素分析及模型构建[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2024,19(11):1446-1450.
- [16] 陈朴,赵静,吴琼,等.不同营养支持方式对脓毒症患者肠道屏障功能及肠源性感染指标的影响[J].中华医院感染学杂志,2023,33(1):142-146.

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。

