



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

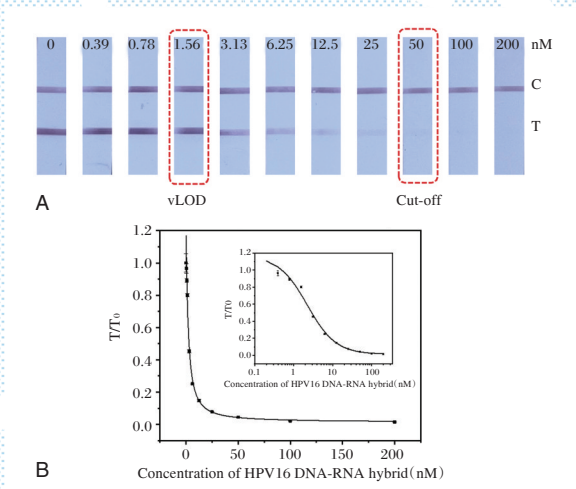
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2026年5月 第18卷 第5期 总第141期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 18 Number 5 May 2026



注:A.定性检测PBS中HPV16 DNA-RNA杂合体的结果;B.半定量检测PBS中HPV16 DNA-RNA杂合体的结果。

图(970)免疫层析试纸条的灵敏度分析

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

中国期刊全文数据库全文必录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

中文生物医学期刊文献数据库CMCC收录期刊

中国生物医学期刊引文数据库CMCI收录期刊

中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



9 771674 692266





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

证书编号: 2024-G556-0841
有效期至: 2026年12月



分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2026年5月 第18卷 第5期 总第141期 Monthly Volume 18 Number 5 May 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 国内外公开发行
广告发布登记通知书 440100190057
印刷 天意有福科技股份有限公司
出版日期 2026年5月18日
定价 RMB 15.00元

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

Add 11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620
Tel (020) 32290789-206, 32290789-201
E-mail jmdt@vip.163.com
CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R
Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2026.5.18
Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2026年5月 第18卷 第5期

目次

述评

流感病毒核酸检测试剂审评要点解析 李鹏飞(897)

论著

- 红细胞分布宽度与白蛋白比值对急性胰腺炎患者180天预后的预测价值 刘杰杰 黄玉莲 黄忠彦(900)
- 子宫内位异位症患者在内、异位内膜组织中VDR、CYP27B1表达及临床意义 李敏 李梦茜 徐宁等(904)
- Th1/Th2相关细胞因子与紫癜性肾炎患儿肾脏损害程度的相关性 赵彩霞 李琪 崔晶晶等(907)
- 无创产前基因检测在河源地区胎儿染色体异常筛查的应用价值 李登峰 李庆丽 刘运华等(911)
- 2型糖尿病患者尿KIM-1、PLA2R、sUA水平变化及对早期肾损伤的诊断价值 张培 赵维丽 李坤等(914)
- 冠心病患者血清BNP、Cys-C、ApoA1/ApoB比值与冠脉病变程度的关系 胡怡 石成 王珊珊(918)
- 卵巢癌患者血清DJ-1水平与肿瘤恶性生物学行为的关系 李苗 金海红 付静静等(921)
- 基于细胞凋亡相关基因的骨肉瘤分子分类揭示不同的免疫微环境与预后亚型
..... 汪千喜 秦鹏 周根龙等(925)
- 血清Hcy、血脂水平与脑梗死患者血管性痴呆的关系 高可梅 苗孟君 刘中华等(929)
- 血清CCL15联合LOXL2对非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的评估价值 于洁 李金红 郭翔等(932)
- 乳腺癌静脉血栓的危险因素及部位分布特征研究 邓丁梅 叶娴 温润耀等(936)
- Beclin-1、ESR、CRP、P62与骨科术后合并院内感染的关系及联合检测的评估价值
..... 王亚男 李昊 田浩等(939)
- 术前RAR对食管鳞癌根治术患者预后的预测价值 鲜煌婷 何玉霞 陈懋等(943)
- 高血压脑出血患者血清miR-874-3p、MIP-1 α 水平与预后的相关性 张天祥 李冉 何超(946)
- 自体血回输对神经外科术后转归和PT、TT、APTT、FIB的影响 程勤 韩苗华 郭进等(950)
- 糖尿病足患者HbA1c、WBC及白蛋白水平与细菌感染、疾病严重程度的相关性
..... 刘祎辰 王学梅 李海林等(953)
- 术前血清IL-1 β /IL-10比值对老年患者POCD的影响 张天虹 宋建敏 敖利等(957)
- 宫颈癌与上皮内病变患者血清sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 、Gal-9水平变化比较
..... 徐彩霞 赵葳 佟庆(961)
- 血清KLF7、B7-H4水平与非肌层浸润性膀胱癌患者TUBRT后卡介苗治疗应答的关系
..... 冀阳 刘晓东 吕卓原等(964)
- 基于侧流免疫层析技术快速检测HPV16 DNA的研究 郑玉君 肖煥欣 赵肃清(968)
- 血清FGF21、ANGPTL4水平及APACHE II评分与COPD合并呼吸衰竭患者病情严重程度及预后的关系
..... 张露伟 曹煜晴(972)
- 腰椎间盘突出患者椎间盘组织PINK1、Parkin表达水平与退变程度的相关性 庞久亚 刘建生 褚辉等(976)
- 1221例小儿支气管肺炎的流行病学分析及诊断价值 曹宛振 张彤 阮俊杰等(980)
- 血清TBIL、 β -2-MG、Hcy联合检测对糖尿病肾病的诊断价值 吴振 徐燕 李玉 杨欢(983)
- 慢性丙型肝炎持续病毒学应答后血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1联合肝脏硬度值检测对进展期肝纤维化及肝硬化的
评估价值 赵琳 谭小田 赵锁(987)
- CK20 mRNA联合尿细胞学检测对尿路上皮癌的诊断价值 奚晨阳(991)
- 血清ESPL1、USP7、泌乳素水平与乙型肝炎肝硬化患者肝硬化分期的关系及预后评估价值
..... 张凌 杨佳 刘琳(995)

瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚对开颅手术脑灌注、Nrf2/HO-1 通路的影响	符婷婷 曾海华 万一(999)
CGF 联合冠向复位瓣术修复牙龈瘤切除术后组织缺损的临床效果及对龈沟液 sICAM-1、IL-18 的影响	刘怡然 于南南 李雅丽 等(1003)
老年急性心肌梗死患者 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 表达水平与心肌损伤程度的相关性分析	朱雪姣 王洁莉 吴珊珊 等(1006)
核酸定量试验与免疫印迹试验在 HIV-1 感染诊断中的比较	吴亚云 许诚 严炳清 等(1010)
腰椎 CT 值联合血清骨钙素评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的临床价值	田佳星 高全有 周程沛 等(1013)
肺癌化疗患者肺部感染的影响因素及其与 FOXO3A、SP-D、HMGB1 基因多态性的关系	冯琳涵 段志玲 王田馨 等(1017)
外周血 SIRI、PIV 水平与甲状腺癌根治术后预后不良的相关性	冯闰 阮剑 周婵媛(1020)
血清 GDF-15 和 Sema7A 水平对前列腺增生患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值	刘猛贤 张跃玫 卿楠 等(1024)
富马酸丙酚替诺福韦(TAF)治疗恩替卡韦(ETV)治疗后低病毒血症的慢性乙型肝炎患者的疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群的影响	李志媛 李继翰 杨柳(1028)
CRSwNP 患者微生物对内镜手术疗效影响及鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平对复发的预测价值	蒋亚娜 王小燕 唐荷莲 等(1032)
CAR 与开放性手外伤术后感染的相关性	赵海建 李中锋 毛文豪 等(1035)
甲状腺乳头状癌组织 VCAN、THBS2 蛋白与病理特征和预后的关系	刘学良 夏茂林 郑玉鑫 等(1039)
RCH 在预测急性心肌梗死患者 PCI 术后微血管阻塞中的临床价值	别海浩 齐勤学 马新柱 等(1042)
血清 SOX4、BMP2、RANKL 水平在创伤性盆骨骨折患者术后的变化及其临床意义	李智君 魏新运 王建斌 等(1046)
钼靶影像学特征联合肿瘤标志物检测对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值	韦倩倩 邵鑫 刘严明 等(1049)
会阴超声动态观察下宫颈管长度联合血清 HCG 和孕酮对先兆早产的预测价值	陈孝园 包成明 古舒雅 等(1053)
外周血 HBP、可溶性 ST2 及 IL-6 水平评估脓毒症感染严重程度及预后的价值分析	许卫国 崔玲 杨孝亮 等(1056)
老年 2 型糖尿病患者血尿酸、UACR、UmAlb 与糖尿病肾病分期的相关性	吕延平 邓磊 潘成飞(1060)
儿童社区获得性肺炎淋巴细胞亚群、细胞因子变化与预后的相关性	雷邈 陶云峰 孟南 等(1063)
星状神经节阻滞复合丙泊酚对更年期失眠患者血清 BDNF 水平的影响	吉晓晨 牛志强 王雅博(1067)
血清 miR-124、STAT3 联合脑电图指标检测对急性缺血性脑卒中后认知障碍的预测价值	茹姗 邹婷 伊丽米热·白合提亚尔 等(1070)
心力衰竭并发肺部感染患者 Th17/Treg 及 TLR4/NF- κ B 水平变化及其对 MACE 的预测价值	杨寒 王建瑛 谢闪闪(1074)
血清 MPO、DKK-1、YKL-40 及 SP-D 评估急性心肌梗死患者 PCI 术后心肌低灌注的临床价值	张艳丽 王沛宁 刘晓曼 等(1078)
早期非小细胞肺癌枢纽基因的鉴定及其关键通路及预后价值的探索	王俊娥 周国祥 喻明霞 等(1082)
经肛吻合器直肠切除术(STARR)治疗出口梗阻型便秘的疗效及其对血清 VIP、NO、SP 的影响	赵丙晖 江泽 姜国胜(1086)
EGFR、ALK 突变与非小细胞肺癌临床病理特征及预后的关系研究	朱艳玲 熊潭有 郭春芳(1089)
UBE 对腰椎管狭窄症患者炎症因子、疼痛因子、神经损伤因子的影响	邵楠 张胜国 贾梓超 等(1093)
LST 患者癌变危险因素的回归模型建立及其诊断价值	马春雷 肖健存 李旭 等(1097)
LncRNA Dlx6os1、Renalase 及 SRF 与血液透析患者残余肾功能的相关性研究	陈庆云 王莹 焦林娟(1101)
血清 TGF- β 1 和 NT-proBNP 对 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑的预测价值	周洪伟 蒋浩娟 房颖(1105)
孕晚期 HPV、GBS 双重感染孕妇血清 PCT、CRP、IL-6 与妊娠结局的关系	张海波 李治锋 刘娜(1109)
胃癌患者术后外周血 CRP/ALB、NLR、LMR 变化及与预后的关系	应小洁 赵斌 黄媛 等(1112)
尼麦角林联合辛芷祛痛胶囊对慢性偏头痛患者脑血流动力学及血清神经递质的影响	王扬 李苗苗 郭艳霞(1116)

综 述

不同术式对良性前列腺增生患者疗效和炎症因子影响的研究进展	邹嘉豪 彭冲 高强力(1119)
------------------------------------	------------------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 18 Number 5 May 2026

CONTENTS

COMMENTS

Analysis of key points for reviewing influenza virus nucleic acid testing reagents

LI Pengfei (897)

ORIGINAL ARTICLES

Predictive value of erythrocyte distribution width to albumin ratio for 180-day prognosis in patients with acute pancreatitis

LIU Jiejie, HUANG Yulian, HUANG Zhongyan (900)

Expression and clinical significance of VDR and CYP27B1 in eutopic and ectopic endometrial tissues of patients with endometriosis

LI Min, LI Mengxi, XU Ning, LI Yuanhong, WANG Yiqing, GOU Yuanqin (904)

Correlation between Th1/Th2-related cytokines and the degree of kidney damage in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis

ZHAO Caixia, LI Qi, CUI Jingjing, YUE Jingyuan, LI Na, WANG Leyao, HE Ping (907)

Application value of non-invasive prenatal genetic testing in fetal chromosomal abnormality screening in Heyuan Region

LI Dengfeng, LI Qingli, LIU Yunhua, PENG Tao, WANG Jia, LIU Ping (911)

Changes in urinary KIM-1, PLA2R, and sUA levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their diagnostic value for early kidney injury

ZHANG Pei, ZHAO Weili, LI Kun, ZHANG Tingting, XU Yunqiang, CHAI Xuejiao (914)

Relationship between serum BNP, Cys-C, ApoA1/ApoB ratio and the severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease

HU Yi, SHI Cheng, WANG Shanshan (918)

Relationship between serum DJ-1 level and malignant biological behavior in patients with ovarian cancer

LI Miao, JIN Haihong, FU Jingjing, HAN Kun, GONG Shan (921)

Molecular classification of osteosarcoma based on apoptosis-related genes reveals distinct immune microenvironments and prognostic subtypes

WANG Qianxi, QIN Peng, ZHOU Genlong, XU Shenglin (925)

Relationship between serum Hcy, blood lipid levels and vascular dementia in patients with cerebral infarction

GAO Kemei, MIAO Mengjun, LIU Zhonghua, ZHANG Meng, CUI Yingying (929)

Evaluation of the value of serum CCL15 combined with LOXL2 in mediastinal lymph node metastasis in NSCLC

YU Jie1, LI Jinhong, GUO Xiang, ZHAO Xue, LUO Qing (932)

Risk factors and anatomical distribution characteristics of venous thrombosis in Breast Cancer

DENG Dingmei, YE Xian, WEN Runyao, CHEN Quan (936)

The relationship between beclin-1, ESR, CRP, P62 with hospital-acquired infections following orthopedic surgery, and the evaluation value of their combined detection

WANG Yanan, LI Hao, TIAN Hao, YAO Liming, FU Lin (939)

Preoperative RAR's predictive value for the prognosis of patients undergoing radical esophagectomy for squamous cell carcinoma

XIAN Huangting, HE Yuxia, CHEN Mao, ZHAO Lun'ai, ZHAO Lunshuang (943)

Correlation between serum *miR-874-3p* and MIP-1 α levels and prognosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

ZHANG Tianxiang, LI Ran, HE Chao (946)

Effects of autologous blood reinfusion on postoperative neurosurgical outcomes and PT, TT, APTT and FIB

CHENG Qin, HAN Miaohua, GUO Jin, WANG Lunshan (950)

Correlation between HbA1c, WBC, and albumin levels and bacterial infection and disease severity in patients with diabetic foot

LIU Yichen, WANG Xuemei, LI Hailin, LU Aijun, ZHOU Yuhai, JIANG Yufeng (953)

The effect of the preoperative serum IL-1 β /IL-10 ratio on POCD in elderly patients <i>ZHANG Tianhong, SONG Jianmin, AO Li, WANG Yong, LIU Xusheng, FENG Mingming</i>	(957)
Comparison of serum levels of sTNFR-I, HPVE7, Hcy, 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ and Gal-9 in patients with cervical cancer and cervical squamous intraepithelial lesions <i>XU Caiyan, ZHAO Wei, TONG Qing</i>	(961)
Relationship between serum KLF7 and B7-H4 levels and BCG response after TURBT in patients with non-muscle-invasive bladder cancer <i>JI Yang, LIU Xiaodong, LV Zhuoyuan, WANG Yakei, WU Shixuan, WANG Lei</i>	(964)
Rapid detection of HPV16 DNA based on lateral flow immunochromatography <i>ZHENG Yujun, XIAO Huanxin, ZHAO Suqing</i>	(968)
Relationship between serum FGF21, ANGPTL4 levels and APACHE II scores and the severity and prognosis of COPD patients with respiratory failure <i>ZHANG Luwei, CAO Yuqing</i>	(972)
Correlation between the levels of <i>PINK1</i> and <i>Parkin</i> in the intervertebral disc tissue and the degree of degeneration of patients with lumbar disc herniation <i>PANG Jiuya, LIU Jiansheng, CHU Hui, LIU Lu</i>	(976)
Epidemiological and diagnostic value of 1,221 cases of bronchopneumonia in children <i>CAO Xianzhen, ZHANG Tong, RUAN Junjie, MA Jieyan, LIU Weiqiang</i>	(980)
Diagnostic value of combined detection of serum TBIL, β_2 -MG, and Hcy in diabetic nephropathy <i>WU Zhen, XU Yan, LI Yu, YANG Huan</i>	(983)
The value of combined serum VEGF, TGF- β_1 , and TIMP-1 detection with liver stiffness measurement in assessing advanced liver fibrosis and cirrhosis following sustained virological response in chronic hepatitis C <i>ZHAO Lin, TAN Xiaotian, ZHAO Suo</i>	(987)
Diagnostic value of <i>CK20</i> mRNA combined with urine cytology for urothelial carcinoma <i>XI Chenyang</i>	(991)
Relationship between serum ESPL1, USP7, and prolactin levels and the prognostic value of liver cirrhosis stage in patients with hepatitis B cirrhosis <i>ZHANG Ling, YANG Jia, LIU Lin</i>	(995)
Effects of remifentanyl combined with closed-loop target-controlled inhalation sevoflurane on cerebral perfusion and the Nrf2/HO-1 pathway during craniotomy <i>FU Tingting, ZENG Haihua, WAN Yi</i>	(999)
Clinical efficacy of CGF combined with coronal repositioning flap surgery for repairing tissue defects after gingival aneurysm resection and its effect on sICAM-1 and IL-18 in gingival crevicular fluid <i>LIU Yiran, YU Tiannan, LI Yali, LI Panpan, DONG Shitao</i>	(1003)
Correlation analysis of cTnI, CK-MB, NT-proBNP expression levels with the degree of myocardial injury in elderly patients with acute myocardial infarction <i>ZHU Xuejiao, WANG Jieli, WU Shanshan, GAI Xiaowei</i>	(1006)
Comparison of nucleic acid quantitative test and immunoblotting assay in the diagnosis of HIV infection <i>WU Yayun, XU Cheng, YAN Bingqing, YU Ying, JIANG Tiantian, MIAO Amin</i>	(1010)
Clinical value of lumbar spine CT values combined with serum osteocalcin in assessing bone cement leakage after osteoporotic thoracic and lumbar spine fractures <i>TIAN Jiaxing, GAO Quanyou, ZHOU Chengpei, GUO Shikong, HAN Lei, WANG Jing, MA Nini, DAI Xuanhui</i>	(1013)
Factors influencing pulmonary infection in patients with lung cancer undergoing chemotherapy and their relationship with FOXO3 A, SP-D, and HMGB1 gene polymorphisms <i>FENG Linhan, DUAN Zhiling, WANG Tianxin, LI Cuicui, GUO Lijuan, XU Hui</i>	(1017)
Correlation between peripheral blood SIRI and PIV levels and poor prognosis after radical thyroidectomy for thyroid cancer <i>FENG Run, RUAN Jian, ZHOU Chanyuan</i>	(1020)
Predictive value of serum GDF-15 and Sema7A levels for urethral stricture after transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia <i>LIU Mengxian, ZHANG Yuewen, QING Nan, WANG Yi, CAO Yanwu</i>	(1024)
Efficacy of tenofovir alafenamide fumarate (TAF) in treating chronic hepatitis B patients with hypoviremia following entecavir (ETV) treatment and its effect on peripheral blood T lymphocyte subsets <i>LI Zhiyuan, LI Jihan, YANG Liu</i>	(1028)
The impact of microbial factors on the efficacy of endoscopic surgery in CRSwNP patients and the predictive value of TLR2, COX-2, and YKL-40 levels in nasal polyp tissue for recurrence <i>JIANG Yana, WANG Xiaoyan, TANG Helian, WAN Xiaofeng, PENG Yuanyuan, ZHANG Chaolan, XU Dan, ZHOU Changhua</i>	(1032)
The correlation between CAR and postoperative infection after open hand trauma <i>ZHAO Haijian, LI Zhongfeng, MAO Wenhao, LU Tan</i>	(1035)
Relationship between VCAN and THBS2 proteins and pathological features and prognosis in papillary thyroid carcinoma tissue <i>LIU Xueliang, XIA Maolin, ZHENG Yuxin, MA Hongyan, HAO Hui</i>	(1039)

Clinical value of RCII in predicting microvascular obstruction after PCI in patients with acute myocardial infarction <i>BIE Haihao, QI Qinxue, MA Xinzhu, ZHANG Ke, ZHANG Mengjia</i>	(1042)
Changes and clinical significance of serum SOX4, BMP2, and RANKL levels in patients with traumatic pelvic fractures after surgery <i>LI Zhijun, WEI Xinyun, WANG Jianbin, CHEN Geng, WANG Yanlei</i>	(1046)
Predictive value of mammographic features combined with tumor marker detection for axillary lymph node metastasis in breast cancer <i>WEI Qianqian, SHAO Xin, LIU Yanming, TAO Renmin, BAI Yingying</i>	(1049)
Predictive value of cervical canal length combined with serum HCG and progesterone levels under dynamic perineal ultrasound observation for threatened preterm labor <i>CHEN Xiaoyuan, BAO Chengming, GU Shuya, JIA Hui</i>	(1053)
Analysis of the value of peripheral blood HBP, soluble ST2 and IL-6 levels in assessing the severity and prognosis of sepsis infection <i>XU Weiguo, CUI Ling, YANG Xiaoliang, WANG Changjiang, MA Chunyan</i>	(1056)
Correlation of serum uric acid, UACR, UmAlb with the staging of diabetic nephropathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus <i>LV Yanping, DENG Lei, PAN Chengfei</i>	(1060)
Correlation between changes in lymphocyte subsets and cytokines and prognosis in children with community-acquired pneumonia <i>LEI Miao, TAO Yunfeng, MENG Nan, WANG Baobao</i>	(1063)
Effects of stellate ganglion block combined with propofol on serum BDNF levels in menopausal patients with insomnia <i>Ji Xiaochen, NIU Zhiqiang, WANG Yaobo</i>	(1067)
Predictive value of serum <i>miR-124</i> , STAT3 combined with EEG parameters for cognitive impairment after acute ischemic stroke <i>RU Shan, ZOU Ting, YILIMERE·Baitiyar, HE Dan, RENA·Abudusalam, MA Jianhua</i>	(1070)
Changes of Th17/Treg and <i>TLR4/NF-κB</i> levels in patients with heart failure complicated with pulmonary infection and their predictive value for MACE <i>YANG Han, WANG Jianying, XIE Shanshan</i>	(1074)
The clinical value of serum MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D in assessing myocardial hypoperfusion after PCI in patients with acute myocardial infarction <i>ZHANG Yanli, WANG Xining, LIU Xiaoman, HU Xiujian, GOU Fengrong</i>	(1078)
Identification of hub genes in early-stage non-small cell lung cancer and exploration of their key pathways and prognostic value <i>WANG June, ZHOU Guoxiang, YU Mingxia, DU Shenlin</i>	(1082)
The efficacy of stapled transanal rectal resection (STARR) for outlet obstruction constipation and its effects on serum VIP, NO, and SP <i>ZHAO Binghui, JIANG Ze, JIANG Guosheng</i>	(1086)
Study on the relationship between <i>EGFR/ALK</i> mutations and clinicopathological features and prognosis in non-small cell lung cancer <i>ZHU Yanling, XIONG Tanyou, GUO Chunfang</i>	(1089)
Effects of UBE on inflammatory factors, pain factors, and nerve injury factors in patients with lumbar spinal stenosis <i>SHAO Nan, ZHANG Shengguo, JIA Zichao, DONG Wei, ZHAO Xiaokui, AN Likun</i>	(1093)
Establishment of a regression model for carcinogenic risk factors in LST patients and assessment of its diagnostic value <i>MA Chunlei, XIAO Jiancun, LI Xu, WANG Yan</i>	(1097)
Correlation study of <i>lncRNA Dlx6os1</i> , renalase, and SRF with residual renal function in hemodialysis patients <i>CHEN Qingyun, WANG Ying, JIAO Linjuan</i>	(1101)
Predictive value of serum TGF-β1 and NT-proBNP for ventricular remodeling after PCI in patients with STEMI <i>ZHOU Hongwei, JIANG Haojuan, FANG Ying</i>	(1105)
Relationship of serum PCT, CRP, IL-6 with pregnancy outcomes in third-trimester pregnant women with dual HPV and GBS infection <i>ZHANG Haibo, LI Zhifeng, LIU Na</i>	(1109)
Changes of CRP/ALB, NLR and LMR in peripheral blood of patients with gastric cancer after surgery and relationship with prognosis <i>YING Xiaojie, ZHAO Bin, HUANG Yuan, ZHANG Ling</i>	(1112)
Effects of nicergoline combined with Xinzhi Qutong capsules on cerebral hemodynamics and serum neurotransmitters in patients with chronic migraine <i>WANG Yang, LI Miaomiao, GUO Yanxia</i>	(1116)

REVIEWS

Progress in research on the efficacy and impact on inflammatory factors of different surgical procedures for patients with benign prostatic hyperplasia <i>ZOU Jiahao, PENG Chong, GAO Qiangli</i>	(1119)
---	--------

流感病毒核酸检测试剂审评要点解析

李鹏飞*

[摘要] 流行性感冒是全球范围的流行性疾病,流感病毒核酸检测试剂是目前临床上常用的流感病毒检测方法。该文通过对流感病毒核酸检测试剂在注册申报技术审评过程中对主要原材料、反应体系、分析性能研究、阳性判断值等方面资料要求的关注点解析,为相关试剂的开发和注册提供参考和帮助。

[关键词] 流感病毒;核酸;检测试剂;注册申报;技术审评

Analysis of key points for reviewing influenza virus nucleic acid testing reagents

LI Pengfei*

(Center For Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing, China, 100076)

[ABSTRACT] Influenza is a globally prevalent infectious disease. Currently, nucleic acid detection reagents are widely used in clinical practice for the diagnosis of influenza virus infections. This paper analyzes key technical considerations in the evaluation process for the registration and application of influenza virus nucleic acid testing reagents, including raw material requirements, reaction system design, analytical performance validation, and determination of positive thresholds. The aim is to provide guidance and reference for the development and registration of related reagents.

[KEY WORDS] Influenza; Nucleic Acid; Testing Reagent; Registration; Technical Review

流行性感冒是因流感病毒感染引起的急性呼吸道传染病^[1],每年都会在全球范围内引起季节性疫情,并引发大流行,对人类健康构成了巨大的威胁^[2]。流行性感冒发病率高、传染性强,人群普遍易感,是人类生活中最常见的疾病之一。

1 流感病毒病原学特点

流感病毒属于正黏病毒科,为单股、负链、分节段的RNA病毒,分为甲、乙、丙、丁四型^[3-4]。甲型流感病毒根据其表面的血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)的蛋白结构和基因特异性,可分为多种亚型,目前已发现18个HA亚型和11个NA亚型^[1]。甲型流感病毒宿主广泛,可跨物种传染,并可引起人类大流行^[5]。乙型流感病毒根据HA基因型分为Victoria系和Yamagata系^[1],其在人群中可造成季节性流行^[6-7]。丙型流感病毒仅导致上呼吸道感染的散发病例^[8-9]。丁型流感病毒尚未发现对人类具有感染性^[10]。

2 流感病毒核酸检测试剂背景

临床上检测流感病毒的病原学检验方法主要有抗原检测、血清学检测、核酸检测和病毒培养法,其中核酸检测能够区分病毒类型和亚型,且敏感性和特异性均较高,目前已成为临床上的常用检测方法^[3]。

截至目前我国已有30余个相关产品获批上市,且仍有多个产品处于注册审评过程中,另外有多家企业正在研发或申报流感病毒核酸检测试剂。为符合现行的法规和技术文件,有效指导企业对该类产品的研发和准备注册申报资料,国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心对原国家食品药品监督管理局于2011年12月23日发布实施的《流行性感冒病毒核酸检测试剂注册申报资料指导原则》^[11]进行了修订,并于2024年1月3日发布实施了《流行性感冒病毒核酸检测试剂注册审查指导原则(2023年修订版)》^[12](以下简称“修订版指导原则”)。在日常审评工作中笔者发现有很多企业对“修订版指导原则”中的内容理解不充分,注册申报资料中出现了较多问题,导致注册申报进程减缓。该文根据笔者的日常审评工作经验,总结流感病毒核酸检测试剂在注册申报资料中出现的常见问题,对技术审评过程中的重点关注内容进行解读,旨在为该类产品的研发和注册申报提供思路和参考。

3 流感病毒核酸检测试剂审评要点

3.1 主要原材料

该类试剂的主要原材料包括引物、探针、dNTP、酶、质控品和企业参考品等^[12],在企业提交的注册申报资料中存在较多的是引物、探针和企业参考品。

作者单位:国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心,北京100076

*通信作者:李鹏飞, E-mail: lipf@cmde.org.cn

3.1.1 引物和探针

申请人应设置合理的引物和探针设计规则,对申报试剂的各检测靶基因分别设计多套引物和探针。通过基因序列比对和功能性试验两种方式分别对申报试剂进行包容性和特异性评价^[12],其中基因序列比对包括两部分:一是引物和探针序列与已公布的流感病毒基因序列进行的比对;二是引物和探针序列与易产生交叉反应的其他病原体基因序列的比对。功能性试验则是对不同的流感病毒核酸阳性样本以及近缘病原体样本进行检测,通过检测样本来评价试剂的包容性和特异性。

如果申报试剂可对不同类型或不同亚型的流感病毒进行区分或分型,申请人应针对不同类型或不同亚型的流感病毒分别设计多套引物和探针,并通过基因序列比对和功能性试验进行评价,筛选出最佳的引物和探针组合。

3.1.2 企业参考品

该类试剂的企业参考品应采用临床样本或使用病毒培养物加入阴性适用样本基质的方式进行制备。

阳性参考品用于评价试剂检测不同类型及亚型流感病毒的阳性检出率,应针对试剂检测范围内每一常见亚型分别设置不同浓度水平。在此需要特别说明的是对于仅可区分不同类型(如甲型或乙型流感病毒)但不能区分具体亚型的核酸检测试剂,针对不同类型下的不同亚型流感病毒,申请人可根据需要设置混合型阳性参考品,如H1N1型甲型流感病毒和Victoria系乙型流感病毒可设置在同一个混合型阳性参考品内;而同一类型下的不同亚型流感病毒不应设置在同一个混合型阳性参考品内,如H1N1和H3N2型流感病毒不应设置在同一个混合型阳性参考品内。

阴性参考品用于评价试剂的检测特异性,应纳入正常样本及试剂检测范围外易共存、易引起相似症状以及核酸序列具有同源性的其他病原体阳性样本。

检出限参考品可采用检出限水平或略高于检出限水平的样本进行设置。重复性参考品至少包含高、低两个浓度水平,且应包含检出限附近浓度。需注意检出限参考品和重复性参考品均应针对申报试剂检测范围内的不同类型流感病毒的常见亚型分别进行设置,甲型流感病毒至少包括H1N1和H3N2亚型,乙型流感病毒应包括Victoria系和Yamagata系。

3.2 反应体系研究

反应体系研究主要包括样本采集和处理、核酸提取和反应体系等内容。样本采集应重点针对采样拭子的拭子头和拭子杆材质、样本保存液/裂解液成分及其使用量进行研究,分别明确拭子头、拭子杆的材质要求和样本保存液/裂解液的成分、浓度、生产厂家、备案号等信息;样本处理应主要对样本的灭活方式(如热灭活或化学灭活)及常用消毒剂的适用性进行研究;核酸提取需对核酸提取过程中的样本体积和洗脱体积进行研究;反应体系需重点对核酸加样量、各试剂组分加样量、PCR反应过程中各阶段的温度、时间和循环数进行研究,以确定出最佳的反应条件。

如果申报时试剂可配套不同的样本保存液/裂解液,则申请人应分别使用每种配套的样本保存液/裂解液对检出限和重复性进行验证。

3.3 分析性能研究

该类试剂的分析性能研究主要包括样本稳定性、适用样本类型、准确度、精密度、检出限、包容性和分析特异性等研究,接下来将对出现问题较多的部分分别进行阐述。

3.3.1 精密度

精密度研究需注意应包含核酸提取纯化步骤,同时应尽可能多的考虑不同影响因素,设计合理的试验方案。需注意在“修订版指导原则”中对于精密度研究使用的样本种类(应为临床样本或病毒培养物)和浓度水平(至少三个水平)进行了明确要求,但对于流感病毒亚型并未作出具体的要求。

3.3.2 检出限

检出限研究包括检出限的确定和验证两部分,需注意检出限的确定和验证研究中使用的样本不可重复。需特别说明的是该类试剂的检出限浓度单位可以用TCID₅₀/mL或PFU/mL表示,但考虑到该类产品的检测靶标为核酸,由于以上两种单位均不能准确体现样本中的核酸浓度,且该类试剂适用的国家参考品(如第二代甲型/乙型流感病毒核酸检测试剂国家参考品)使用的单位是copies/mL,相关的国际标准品(如甲型流感病毒H1N1标准品,NIBSC编码:20/180)的单位为国际单位(units),该类试剂的检出限浓度同时还应以copies/mL或国际单位对核酸浓度进行表示。

另外,申请人需要针对申报试剂检测范围内的不同类型流感病毒或常见的不同亚型的流感病毒分别进行检出限的确定和验证研究。对于通用型甲型流感病毒核酸检测试剂,应至少针对H1N1和H3N2亚型进行检出限确定研究,针对H1N1、H3N2、H5N1和H7N9亚型进行检出限验证研究,如果近3年内出现了新的亚型在我国流行,还需对新亚型进行检出限验证。乙型流感病毒核酸检测试剂需针对Yamagata系和Victoria系分别进行检出限确定和验证研究。

3.3.3 包容性

流感病毒核酸检测试剂的包容性研究包含两部分,一是通过生物信息学方法比较引物探针基因序列与已公布的申报试剂检测范围内的不同类型或亚型流感病毒基因序列的配对情况,从而在理论上研究申报试剂的检测包容性。二是要通过检测不同类型或亚型的流感病毒阳性样本对包容性进行真实样本的验证,每种类型或亚型的流感病毒阳性样本至少验证3例。

3.3.4 分析特异性

3.3.4.1 交叉反应 应对“修订版指导原则”中提到的申报试剂检测范围外不同类型或亚型流感病毒及其他病原体分别进行交叉反应研究。建议在各病原体的医学相关水平进行交叉反应,细菌浓度应 $\geq 10^6$ cfu/mL,病毒浓度应 $\geq 10^5$ pfu/mL^[12];如果用于交叉反应的病原体使用核酸的copies/mL单位,一般建议其核酸浓度应 $\geq 10^7$ copies/mL。

3.3.4.2 微生物干扰 微生物干扰是评价临床上易与流感病毒合并感染的病原体、申报试剂检测范围外的不同类型或亚型的流感病毒在高浓度下,对低浓度的申报试剂检测范围内不同类型或亚型流感病毒的检测结果的干扰情况。

3.3.4.3 竞争性干扰 考虑到临床上存在不同类型或亚型流感病毒合并感染的情况,需评价试剂检测范围内的不同类型或亚型流感病毒合并感染时相互之间存在的干扰,即试剂检测范围内的一种类型或亚型流感病毒在高浓度下,对试剂检测范围内的另一种类型或亚型的流感病毒在检出限浓度水平下的影响。

交叉反应、微生物干扰和竞争性干扰三者容易混淆,申请人在准备注册资料时需注意区分。交叉反应是检测其他相关病原体阳性但申报试剂检测范围内的流感病毒阴性的样本;微生物干扰是检测其他相关病原体阳性且处于较高浓度水平,同时申报试剂检测范围内的某一类型或亚型流感病毒呈阳性但其浓度较低的样本;竞争性干扰是检测申报试剂检测范围内同时有两种类型或亚型的流感病毒感染,且其中一种在高浓度水平,而另一种处于低浓度水平下的样本。

3.3.4.4 抗干扰 该类试剂检测的样本通常为口咽拭子、鼻咽拭子或鼻拭子,申请人应对样本中潜在的内源性物质和常用外源性治疗药物进行抗干扰研究^[12]。申请人应分别使用检出限水平和阴性水平样本,在每种干扰物质的潜在最大浓度条件下进行检测,分别比较添加干扰物质前后样本检测结果的Ct值差异。

3.4 阳性判断值

确定合理的阳性判断值对确保试剂的检测灵敏度和特异度具有重要意义,能够有效减少检测结果的假阴性和假阳性。用于阳性判断值确定的样本应具有代表性和多样性^[12],应纳入不同地理区域、不同感染时间和感染阶段的样本以及检测范围内不同类型或亚型流感病毒阳性样本,同时尽量纳入含有干扰物质、易引起交叉反应病原体的样本。建议采用ROC曲线法进行阳性判断值研究,如存在判定灰区,还应提供灰区确定的研究资料。

在确定完阳性判断值之后,申请人还应分别使用一定数量的阴性样本和阳性样本进行阳性判断值的验证研究,以确保阳性判断值对于申报试剂的适用性。需注意阳性判断值确定和验证研究应分别使用不同的样本人群,二者间不可重复^[13]。

4 总结

流感病毒核酸检测试剂是检测流感病毒感染的常用方法,目前已在临床上广泛使用,其检测结果是诊断流行性感冒的重要病原学证据。近年来随着分子生物学方法的成熟

和兴起,有越来越多的企业采用不同的分子生物学方法开发、注册流感病毒核酸检测试剂,企业需进行合理的设计开发,充分评价试剂的各项性能以确保试剂的安全性和有效性。该文从产品上市前技术审评的角度对流感病毒核酸检测试剂注册申报资料的重点关注内容进行了详细解析,希望能够为行业内的相关研发或注册人员提供参考,提高研发和注册申报效率。

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗接种技术指南(2023-2024)[EB/OL]. (2023-09-05). https://www.chinacdc.cn/jkyl/crb2/bl/lxxgm/jswj_lg/202309/t20230905_299046.html.
- [2] Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300.
- [3] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2025年版)[EB/OL]. (2025-01-20). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202501/content_7000939.htm.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国急诊专科医联体, 等. 成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识(2022版)[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(12): 1013-1026.
- [5] 祁贤. 甲型流感病毒的进化及对流感防治的启示[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(11): 1121-1125.
- [6] Sharabi S, Drori Y, Micheli M, et al. Epidemiological and Virological Characterization of Influenza B Virus Infections[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161195.
- [7] 王晴, 张慕丽, 秦颖, 等. 2011-2019年中国B型流感季节性、年龄特征和疫苗匹配度分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(11): 1813-1817.
- [8] Cao L, Lu Y, Xie C, et al. Emerging triple-reassortant influenza C virus with household-associated infection during an influenza A (H3N2) outbreak, China, 2022 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12: 2175593.
- [9] Daniels R S, Galiano M, Ermetal B, et al. Temporal and Gene Reassortment Analysis of Influenza C Virus Outbreaks in Hong Kong, SAR, China [J]. *J Virol*, 2022, 96(3): e01928-21.
- [10] Zhao L, Xia H, Huang J, et al. Features of Nuclear Export Signals of NS2 Protein of Influenza D Virus [J]. *Viruses*, 2020, 12(10): 1100.
- [11] 原国家食品药品监督管理总局. 关于发布流行性感冒病毒核酸检测试剂等2个医疗器械产品注册申报资料指导原则的通知. 食药监办械函[2011]540号公告(2011-12-23). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20111220001909.html>.
- [12] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 流行性感冒病毒核酸检测试剂注册审查指导原则(2023年修订版)[EB/OL]. (2024-01-03). <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzgg/gztg/20240103163213103.html>.
- [13] 徐超, 刘容枝. 体外诊断试剂阳性判断值或参考区间研究解析[J]. *中国医疗器械杂志*, 2021, 45(3): 330-334.

红细胞分布宽度与白蛋白比值对急性胰腺炎患者180天预后预测价值

刘杰杰¹ 黄玉莲² 黄忠彦^{1*}

[摘要] **目的** 探讨红细胞分布宽度与白蛋白比值(RAR)对急性胰腺炎(AP)患者180天全因死亡的预测价值。**方法** 基于MIMIC-IV数据库,采用回顾性队列研究设计,纳入2008年1月至2019年12月收治于贝斯以色列女执事医疗中心(BIDMC)的重症监护病房(ICU)的444例AP患者,根据180天预后分为存活组($n=345$)和死亡组($n=99$)。通过多因素Logistic回归分析筛选独立危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估RAR的预测效能,并采用Kaplan-Meier生存曲线分析不同RAR组患者的生存差异。**结果** 死亡组患者的年龄高于存活组,且RAR、红细胞分布宽度和白蛋白在两组间差异有统计学意义(P 均 <0.05)。RAR、红细胞分布宽度和白蛋白在两组间差异有统计学意义(P 均 <0.05)。死亡组患者的SOFA评分、SAPS II评分和APS III评分均高于存活组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。年龄、白蛋白、RAR、SAPS II评分和肝硬化为急性胰腺炎患者180天死亡的独立危险因素。联合RAR与年龄或SAPS II评分后,预测效能显著提高,AUC分别为0.755(95% CI: 0.702~0.808)和0.801(95% CI: 0.754~0.847)。高RAR组($RAR \geq 6.04$)患者的180天累计生存率显著低于低RAR组($RAR < 6.04$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** RAR是AP患者180天不良预后的独立预测因子,联合年龄或SAPS II评分可优化风险分层,具有重要临床意义。

[关键词] 急性胰腺炎;红细胞分布宽度;白蛋白;预后;MIMIC数据库

Predictive value of erythrocyte distribution width to albumin ratio for 180-day prognosis in patients with acute pancreatitis

LIU Jiejie¹, HUANG Yulian², HUANG Zhongyan^{1*}

[1. Center for Surgery and Anesthesiology, 2. Intensive Care Unit (ICU), Ward 1, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China, 530027]

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the predictive value of the red blood cell distribution width-to-albumin ratio (RAR) for 180-day all-cause mortality in patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A retrospective cohort study was conducted using data from the MIMIC-IV database, which included 444 AP patients admitted to the intensive care unit (ICU) of Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) between January 2008 and December 2019. The patients were categorized into two groups: those who survived ($n=345$) and those who died ($n=99$) within 180 days of admission. Multivariate logistic regression was used to identify independent risk factors. Receiver operating characteristic (ROC) curves and Kaplan-Meier survival analysis were then conducted to assess the predictive performance of RAR. **Results** The age of patients in the death group was higher than that in the survival group, and there were statistically significant differences in RAR, erythrocyte distribution width and albumin between the two groups (all $P < 0.05$). There were significant differences in RAR, erythrocyte distribution width and albumin between the two groups ($P < 0.05$). The SOFA scores, SAPS II scores and APS III scores in the death group were higher than those in the survival group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Age, albumin, RAR, SAPS II score, and cirrhosis were independent risk factors for 180-day death in patients with acute pancreatitis. When combined with RAR, both age and SAPS II scores significantly improved predictive power, with AUC of 0.755 (95% CI: 0.702~0.808) and 0.801 (95% CI: 0.754~0.847), respectively. The 180-day cumulative survival rate of patients in the high RAR group ($RAR \geq 6.04$) was

基金项目:靶向肿瘤学国家重点实验室开放课题(BX202307)

作者单位:1. 广西医科大学第一附属医院麻醉手术中心,广西,南宁 530027

2. 广西医科大学第一附属医院重症医学科一病区,广西,南宁 530027

*通信作者:黄忠彦, E-mail:huangzhongyan2025@163.com

significantly lower than that in the low RAR group ($RAR < 6.04$), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The RAR serves as an independent predictor of a poor 180-day prognosis in AP patients. When combined with age or SAPS II score, it enhances risk stratification and offers potential clinical utility.

[KEY WORDS] Acute pancreatitis; Red blood cell distribution width; Albumin; Prognosis; MIMIC database

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是临床常见的急危重症,重症患者病死率高达20%~30%,其全球发病率呈逐年上升趋势。对AP患者开展准确的预后判断,并针对性地开展医疗和护理分层管理,有助于优化医疗资源配置,提高患者的医疗质量。目前临床常用的预后评估工具操作复杂且依赖动态监测,难以在急诊环境下快速应用。因此,寻找简便、经济且可靠的生物标志物,成为改善AP患者管理的关键研究方向。

近年来,红细胞分布宽度与白蛋白比值(Red blood cell distribution width to albumin ratio, RAR)被提出为一种新型复合标志物,通过整合炎症与营养状态信息,已在心力衰竭^[1-2]、慢性肾病^[3]等疾病中展现出优异的预后预测价值。然而,RAR在AP患者中的应用研究仍较为有限,且缺乏针对中长期预后的证据支持。本研究旨在探讨RAR对AP患者180天预后的预测价值,并分析其与临床常用评分系统的联合应用效能,以为临床医疗实践提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究设计及对象

本研究采用回顾性队列研究设计,基于MIMIC-IV数据库(Medical Information Mart for Intensive Care IV),分析2008年1月至2019年12月期间收治于贝斯以色列女执事医疗中心(Beth Israel Deaconess Medical Center, BIDMC)的重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU)的AP患者的临床数据。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合急性胰腺炎的诊断标准(根据ICD-9/ICD-10编码);③首次入住ICU。排除标准:①ICU住院时间 < 24 小时;②ICU住院当天死亡;③缺少红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)或白蛋白(Albumin)数据。根据以上标准,本研究最终纳入444例符合要求的患者。进一步根据180天预后情况,将患者分为存活组($n=345$)和死亡组($n=99$)。本研究经院伦理审查委员会审核批准,所有研究流程均符合《赫尔辛基宣言》及相关生物医学研究伦理规范。

1.2 数据收集

收集患者的以下临床资料:①人口学特征:年龄、性别。②实验室指标:红细胞分布宽度(RDW)、白蛋白(Albumin)、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、血红蛋白、红细胞压积、血钠、血钾、酸碱度(pH)。③重症监护评分:序贯器官衰竭评估评分(SOFA评分)、简化急性生理功能评分II(SAPS II评分)、急性生理与慢性健康评分III(APS III评分)、牛津急性病严重程度评分(OASIS评分)。④合并症:高血压、糖尿病、恶性肿瘤、急性肾衰竭、心力衰竭、肝硬化、

急性肾损伤、脓毒症。所有实验室检查结果均为患者入ICU后24小时内检测的记录。

1.3 研究指标

主要研究指标为红细胞分布宽度与白蛋白比值(RAR),计算公式为: $RAR = RDW(\%) / Albumin(g/dL)$ 。次要研究指标包括年龄、SAPS II评分、肝硬化等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 29.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布者以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过单因素分析筛选有统计学意义的变量,进一步采用多因素Logistic回归分析确定患者死亡的独立危险因素。采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线评估RAR、年龄和SAPS II评分的预测效能,并计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。生存分析采用Kaplan-Meier曲线,组间比较采用Log-rank检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

死亡组患者的年龄高于存活组,且RAR、红细胞分布宽度和白蛋白在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组患者的SOFA评分、SAPS II评分和APS III评分均高于存活组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 多因素Logistic回归分析

多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、白蛋白、RAR、SAPS II评分和肝硬化为急性胰腺炎患者180天死亡的独立危险因素。见表2。

2.3 ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,RAR预测患者180天死亡的曲线下面积(AUC)为0.641(95% CI: 0.572~0.709),最佳临界值为6.04,对应的灵敏度为47.5%,特异度为81.7%。年龄和SAPS II评分的AUC分别为0.718(95% CI: 0.663~0.773)和0.791(95% CI: 0.743~0.838)。联合RAR与年龄或SAPS II评分后,预测效能显著提高,AUC分别为0.755(95% CI: 0.702~0.808)和0.801(95% CI: 0.754~0.847)。见图1。

2.4 生存分析

Kaplan-Meier生存曲线显示,以 $RAR=6.04$ 为界,高RAR组($RAR \geq 6.04$)患者的180天累计生存率显著低于低RAR组($RAR < 6.04$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2。

表1 两组急性胰腺炎患者基线特征比较 [M(Q1, Q3), ($\bar{x}\pm s$), n(%)]

变量	总人群(n=444)	存活组(n=345)	死亡组(n=99)	t/Z/ χ^2 值	P值
白细胞计数(K/ μ L)	12.47(8.46, 18.25)	12.05(8.58, 17.80)	13.98(9.15, 19.77)	-1.479	0.139
红细胞计数(m/ μ L)	3.55(3.09, 4.04)	3.56(3.11, 4.03)	3.53(3.08, 4.13)	0.478	0.633
血钾(mEq/L)	4.00(3.70, 4.42)	4.00(3.70, 4.33)	4.17(3.75, 4.71)	-2.715	0.007
血钠(mEq/L)	138.67(135.67, 141.50)	138.50(135.67, 141.00)	139.00(135.50, 143.00)	-0.629	0.529
血小板计数(K/ μ L)	180.25(126.00, 260.92)	184.50(130.00, 269.42)	164.00(102.00, 255.33)	-2.176	0.030
血红蛋白(g/dL)	11.12 \pm 2.13	11.20 \pm 2.11	10.83 \pm 2.16	-1.504	0.133
红细胞分布宽度(%)	14.70(13.80, 15.95)	14.50(13.67, 15.63)	15.60(14.43, 19.93)	-4.958	<0.001
红细胞压积(%)	33.39 \pm 6.32	33.59 \pm 6.20	32.67 \pm 6.72	-1.278	0.202
白蛋白(g/dL)	2.95 \pm 0.60	2.99 \pm 0.57	2.82 \pm 0.69	-2.192	0.030
酸碱度(pH)	15.00(12.67, 17.65)	14.50(12.50, 17.00)	16.25(13.75, 20.00)	-4.247	<0.001
RAR	5.08(4.36, 6.05)	4.96(4.31, 5.84)	5.86(4.50, 7.26)	-4.269	<0.001
合并症					
高血压	221(49.8)	175(50.7)	46(46.5)	0.558	0.455
糖尿病	120(27.0)	96(27.8)	24(24.2)	0.501	0.479
恶性肿瘤	37(8.3)	25(7.2)	12(12.1)	2.393	0.122
急性肾衰竭	218(49.1)	147(42.6)	71(71.7)	26.080	<0.001
心力衰竭	61(13.7)	49(14.2)	12(12.1)	0.281	0.596
肝硬化	55(12.4)	29(8.4)	26(26.3)	22.601	<0.001
急性肾损伤	334(75.2)	247(71.6)	87(87.9)	10.946	<0.001
脓毒症	312(70.3)	232(67.2)	80(80.8)	6.772	0.009
年龄(岁)	58(46, 75)	55(44, 67)	72(58, 81)	-6.608	<0.001
性别				0.692	0.405
男性	245(55.2)	194(43.7)	51(11.5)		
女性	199(44.8)	151(43.8)	48(48.5)		
OASIS I评分	34(28, 41)	33(28, 39)	40(33, 46)	-5.576	<0.001
SAPS II评分	36(26, 49)	32(24, 44)	52(40, 63)	-8.829	<0.001
APS III评分	52(38, 74)	47(35, 65)	75(52, 95)	-7.135	<0.001
SOFA评分	6(3, 9)	5(3, 8)	9(5, 12)	-6.268	<0.001

表2 急性胰腺炎患者180天死亡的多因素Logistic回归分析

变量	β 值	S.E.值	Wald值	OR(95% CI)值	P值
血钾	-0.052	0.246	0.044	0.950(0.586~1.539)	0.834
血小板计数	0.000	0.001	0.027	1.000(0.998~1.003)	0.870
红细胞分布宽度	-0.174	0.173	1.005	0.841(0.599~1.180)	0.316
白蛋白	2.269	0.900	6.355	9.697(1.657~56.481)	0.012
酸碱度	0.039	0.034	1.268	1.039(0.972~1.111)	0.260
RAR	1.350	0.452	8.909	3.858(1.590~9.363)	0.003
年龄	0.053	0.012	19.961	1.055(1.030~1.080)	<0.001
SOFA评分	-0.032	0.067	0.233	0.968(0.849~1.104)	0.630
APS III评分	0.009	0.012	0.641	1.009(0.987~1.032)	0.423
SAPS II评分	0.042	0.021	4.067	1.043(1.001~1.086)	0.044
OASIS评分	-0.011	0.026	0.165	0.990(0.940~1.041)	0.685
急性肾衰竭	0.426	0.341	1.557	1.531(0.784~2.989)	0.212
肝硬化	1.339	0.431	9.648	3.815(1.639~8.882)	0.002
急性肾损伤	0.107	0.400	0.072	1.113(0.509~2.436)	0.789
脓毒症	-0.661	0.409	2.615	0.516(0.232~1.150)	0.106

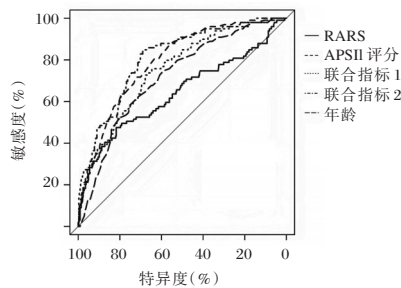


图1 ROC曲线图

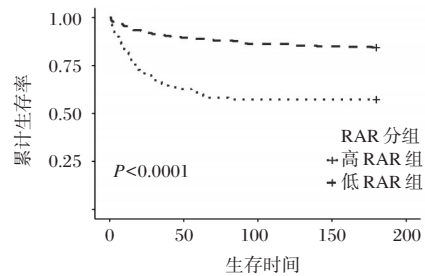


图2 生存曲线图

3 讨论

红细胞分布宽度和白蛋白作为反映机体炎症反应与营养状态的关键生物标志物,在临床预后评估中具有重要意义。RDW的升高不仅与红细胞生成异常和破坏增加有关,更与全身性炎症反应、氧化应激状态及多器官功能障碍密切相关。其潜在机制可能涉及促炎细胞因子(如IL-6、TNF- α)通过抑制促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)信号通路,干扰红细胞成熟过程,导致红细胞体积异质性增加^[1]。同时,氧化应激可通过损伤红细胞膜稳定性,进一步加剧RDW的升高^[1]。在AP患者中,因为胰腺组织坏死释放的胰酶和炎症介质可加剧全身炎症反应,这些变化尤为显著^[2]。而白蛋白作为肝脏合成的主要蛋白质,其水平降低(低白蛋白血症)是营养不良和疾病严重程度的重要标志^[4]。其水平降低直接反映蛋白质-能量营养不良状态^[3]。AP患者需要禁食,诱发的白蛋白合成减少和分解代谢增加共同导致低白蛋白血症^[5]。在上述机制的基础上,红细胞分布宽度与白蛋白比值(Red blood cell distribution width to albumin ratio, RAR)整合了患者炎症与营养状态信息,在AP预后预测方面展现出独特优势。研究表明,高RAR与胰腺炎患者器官功能衰竭(如急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤)的发生显著相关^[6],这可能与RAR反映的持续炎症状态和微循环障碍有关。而AP患者的低白蛋白血症,可进一步导致机体免疫功能受损和持续炎症状态,也可通过RAR的改变反映出来。

本研究的结果与多项关于RAR的研究一致。Ni等^[5]发现,RAR升高在心力衰竭患者的短期和长期预后预测中均具有重要价值。Kimura等^[6]则报道,RAR是慢性肾病患者全因死亡率和心血管事件的独立预测因子。Pan等^[7]的研究表明RAR是急性胰腺炎患者30天死亡率的独立预测因子预测效能良好。Acehan等^[8]的研究也证实,RAR与急性胰腺炎的严重程度显著相关,且其预测价值优于单一的RDW或白蛋白水平。

与需要结合影像学检查及3项生化检测的传统急性胰腺炎严重程度床边评分(Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, BISAP评分)相比,RAR具有显著的成本优势,其更为经济简便且利于基层医疗推广。在当前以疾病诊断

相关分组(Diagnosis Related Groups, DRG)和按病种分值付费(Diagnosis-Intervention Packet, DIP)为核心的医保支付方式改革背景下,RAR作为预后评估工具的应用,不仅能够为临床决策提供科学依据,还能为医保支付标准的精细化制定提供参考,进一步推动医疗资源的合理配置和高效利用。因此,RAR在AP患者诊治中的临床应用具有重要的现实意义和推广价值。

参考文献

- [1] Liu J, Wang X, Gao TY, et al. Red blood cell distribution width to albumin ratio associates with prevalence and long-term diabetes mellitus prognosis: an overview of NHAN [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15.
- [2] Chen S, Guan S, Yan Z, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width-to-albumin ratio in ICU patients with coronary heart disease and diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15.
- [3] Zhang C, Lu S, Kang T, et al. Red cell distribution width/albumin ratio and mortality risk in rheumatoid arthritis patients: Insights from a NHANES study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(9).
- [4] Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4496.
- [5] Ni Q, Wang X, Wang J, et al. The red blood cell distribution width-albumin ratio: A promising predictor of mortality in heart failure patients - A cohort study [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 527: 38-46.
- [6] Kimura H, Tanaka K, Saito H, et al. Impact of red blood cell distribution width-albumin ratio on prognosis of patients with CKD [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15774.
- [7] Pan L-N, Pan S-A, Lei B-H, et al. Development of a Novel Nomogram Incorporating Red Blood Cell Distribution Width-Albumin Ratio for the Prediction of 30-day Mortality in Acute Pancreatitis Patients [J]. *Emerg Med Int*, 2022, 2022: 1573931.
- [8] Acehan F, Aslan M, Demir MS, et al. The red cell distribution width-to-albumin ratio: A simple index has high predictive accuracy for clinical outcomes in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2024, 24(2): 232-40.

子宫内膜异位症患者在位、异位内膜组织中VDR、CYP27B1表达及临床意义

李敏 李梦茜 徐宁* 李元宏 王一清 苟元钦

[摘要] 目的 探讨子宫内膜异位症(EMT)患者在位、异位内膜组织中维生素D受体(VDR)、维生素D1- α 羟化酶(CYP27B1)表达及临床意义。方法 选择2022年3月至2025年3月于成都市第一人民医院行手术治疗的120例EMT患者,将术中取得的在位子宫内膜组织、异位子宫内膜组织标本分为在位组与异位组,另选同期100例子宫肌瘤患者全子宫切除手术的正常子宫内膜组织作为对照组。检测三组VDR、CYP27B1表达情况,并比较三组VDR、CYP27B1在不同月经周期阶段的表达情况;分析异位组VDR、CYP27B1表达与患者临床分期的关系;采用Spearman秩相关分析EMT患者VDR与CYP27B1蛋白表达的相关性。结果 VDR阳性率:异位组>在位组>对照组,CYP27B1阳性率:对照组>在位组>异位组,三组VDR、CYP27B1阳性率比较差异均有统计学意义(P 均<0.05)。异位组VDR、CYP27B1阳性率在增生期与分泌期表达比较差异无统计学意义(P 均>0.05);在位组和对对照组VDR阳性率在增生期高于分泌期,CYP27B1阳性率在增生期低于分泌期,差异有统计学意义(P 均<0.05)。Ⅲ~Ⅳ期EMT患者VDR阳性率显著高于Ⅰ~Ⅱ期患者,CYP27B1阳性率显著低于Ⅰ~Ⅱ期患者,差异有统计学意义(P 均<0.05)。相关分析显示,EMT患者异位内膜组织中VDR表达与CYP27B1表达呈负相关($r=-0.486, P<0.001$)。结论 EMT患者在位、异位内膜组织中VDR表达上调、CYP27B1表达下调,两者表达呈负相关,且其表达失衡与疾病临床分期相关。

[关键词] 子宫内膜异位症;内膜组织;维生素D受体;维生素D1- α 羟化酶

Expression and clinical significance of VDR and CYP27B1 in eutopic and ectopic endometrial tissues of patients with endometriosis

LI Min, LI Mengxi, XU Ning*, LI Yuanhong, WANG Yiqing, GOU Yuanqin

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China, 610041)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of vitamin D receptor (VDR) and vitamin D 1- α hydroxylase (CYP27B1) in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis (EMT) and their clinical significance. **Methods** A total of 120 EMT patients who underwent surgical treatment at our hospital from March 2022 to March 2025 were selected. The eutopic and ectopic endometrial tissue samples obtained during the operation were divided into the eutopic group and the ectopic group. In addition, 100 normal endometrial tissue samples from patients with uterine fibroids who underwent total hysterectomy during the same period were selected as the control group. The expression of VDR and CYP27B1 in each group was detected, and the expression of VDR and CYP27B1 in different menstrual cycle phases was compared. The relationship between the expression of VDR and CYP27B1 in the ectopic group and the clinical stage of the patients was analyzed. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of VDR and CYP27B1 proteins in EMT patients. **Results** The VDR positivity rate was highest in the ectopic group, followed by the eutopic group and then the control group. Conversely, the CYP27B1 positivity rate was highest in the control group, followed by the eutopic group and then the ectopic group. Statistically significant differences were found in the positivity rates of VDR and CYP27B1 among the three groups (all $P<0.05$). There was no statistically significant difference in the positivity rates of VDR and CYP27B1 in the ectopic group, the VDR positivity rate was higher in the proliferative phase and the secretory phase (all $P>0.05$). However, in the eutopic group and control group was higher in proliferative phase compared to the secretory phase, while the CYP27B1 positivity rate was lower in the proliferative phase compared to the secretory phase (all $P<0.05$). Furthermore, the VDR positivity rate of VDR in patients with stage Ⅲ~Ⅳ EMT was significantly higher than in patients with stage Ⅰ~Ⅱ,

基金项目:国家卫生健康委“十四五”规划全国重点课题(YYSWS5706);成都市医学科研课题项目(2023623)

作者单位:成都市第一人民医院妇产科,四川,成都 610041

*通信作者:徐宁, E-mail: xuning881121@163.com

and the CYP27B1 positivity rate was significantly lower in patients with stage III~IV compared to stage I~II (all $P<0.05$). Correlation analysis revealed a negative correlation between the expression of VDR and CYP27B1 in ectopic endometrium of EMT cases ($r=-0.486$, $P<0.001$). **Conclusion** The expression of VDR is upregulated, while the expression of CYP27B1 is downregulated in both eutopic and ectopic endometrium of endometriosis cases. Furthermore, these expressions are negatively correlated. The imbalance in their expression is associated with the clinical stage of the disease.

[KEY WORDS] Endometriosis; Endometrial tissue; Vitamin D receptor; Vitamin D 1- α hydroxylase

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是育龄期妇女常见的慢性妇科疾病,其主要指具有生长功能的子宫内膜腺体及间质组织异位生长于子宫腔外,以卵巢、宫骶韧带为高发部位^[1]。EMT可引发继发性进行性痛经、性交不适、月经异常等症状,严重影响患者生育能力^[2]。虽然EMT在形态学上呈良性表现,但其具有与恶性肿瘤相似的侵袭、转移及复发等生物学特征,故寻找与疾病发生、发展相关的分子标志物对临床诊疗至关重要^[3]。维生素D受体(vitamin d receptor, VDR)属于核受体超家族,可与活性维生素D结合介导下游基因转录,调控细胞增殖、凋亡及免疫炎症反应^[4]。维生素D1- α 羟化酶(Vitamin D 1- α -hydroxylase, CYP27B1)是维生素D活化的关键酶,能将无活性的25-羟维生素D转化为活性形式,已被证实在多种恶性肿瘤中具有抗癌效应^[5]。本研究旨在检测VDR、CYP27B1在EMT患者在位内膜、异位内膜中的表达,分析其与月经周期、临床分期等的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年3月至2025年3月于成都市第一人民医院行手术治疗的120例EMT患者为研究对象,将术中取得的在位子宫内膜组织、异位子宫内膜组织标本分为在位组与异位组。120例EMT患者年龄23~45岁,平均(35.94 \pm 6.12)岁;体质量指数19.58~26.94 kg/m²,平均(22.94 \pm 2.13) kg/m²;产次0~3次,平均(1.86 \pm 0.43)次;婚姻状况:已婚98例,未婚22例;月经周期阶段:增殖期68例,分泌期52例;r-AFS分期标准^[6]: I~II期57例, III~IV期63例。纳入标准:①符合EMT的诊断标准^[7];②年龄 \geq 18岁,且月经周期规律;③术前3个月未接受激素药物或免疫抑制剂治疗;④患者知情同意。排除标准:①合并血液系统疾病者;②合并恶性肿瘤者;③处于妊娠期、哺乳期;④合并肝、肾、心血管系统严重疾病者;⑤3个月内有放置宫内节育器病史;⑥先天性子宫发育异常者;⑦合并内分泌功能紊乱、消化系统疾病;⑧伴有子宫内膜不典型增生者;⑨合并精神疾病者。另选取同期于本院行全子宫切除手术的100例子宫肌瘤患者的正常子宫内膜组织作为对照组,对照组子宫内膜组织均经2名经验丰富的病理科医师独立阅片确认,无炎症、增生等异常。子宫肌瘤患者年龄22~45岁,平均(36.07 \pm 5.95)岁;体质量指数19.24~27.18 kg/m²,平均(23.01 \pm 2.65) kg/m²;产次0~6次,平均(1.82 \pm 0.46)次;婚姻状况:已婚91例,未婚9例;月经周期阶段:增殖期56例,分泌期44例。两组患者年龄、体质量指数、产次、婚姻状况及月经周期阶段比较差异无统计学意义

($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 VDR、CYP27B1 检测方法 & 结果判定

所有标本均按常规流程经10%中性福尔马林固定、梯度脱水、透明处理后石蜡包埋,采用石蜡切片机连续切片(厚度4 μ m)。采用免疫组织化学法检测VDR、CYP27B1蛋白表达水平,具体流程如下:二甲苯梯度脱蜡至水,梯度乙醇水化后,用磷酸缓冲液(PBS)冲洗3次,每次5 min;滴加一抗前吸除切片周围多余液体,分别加入兔抗人VDR单克隆抗体(稀释比例1:150)、兔抗人CYP27B1单克隆抗体(稀释比例1:200),均购自上海 Absin 生物技术有限公司,置于4℃冰箱孵育过夜;次日室温复温后,PBS再次冲洗,滴加羊抗兔二抗(武汉博士德生物工程有限公司),37℃恒温孵育30 min;后续经DAB显色。以PBS替代一抗作为阴性对照。由2名经验丰富的病理科医师采用双盲法独立阅片,意见不一致时经共同讨论达成统一。采用免疫反应积分(IRS)法对染色结果进行半定量评分,具体标准:①阳性细胞百分比评分:0分为无阳性细胞,1分为 $<25\%$,2分为25%~49%,3分为 $\geq 50\%$;②阳性细胞染色强度评分:0分为无染色,1分为浅黄色,2分为黄褐色,3分为棕褐色。IRS=阳性细胞百分比评分 \times 阳性细胞染色强度评分,以IRS ≤ 3 分为阴性,IRS > 3 分为阳性^[8]。

1.3 观察指标

①分析三组VDR、CYP27B1表达情况;②比较三组VDR、CYP27B1在不同月经周期阶段的表达情况;③分析异位组VDR、CYP27B1表达与患者临床分期的关系;④分析EMT患者VDR与CYP27B1蛋白表达的相关性。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0软件分析数据。计数资料采用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;采用Spearman秩相关分析相关性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组VDR、CYP27B1表达情况比较

VDR阳性率:异位组 $>$ 在位组 $>$ 对照组,CYP27B1阳性率:对照组 $>$ 在位组 $>$ 异位组,三组VDR、CYP27B1阳性率比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表1。

2.2 三组不同月经周期阶段VDR与CYP27B1表达比较

异位组VDR、CYP27B1阳性率在增生期与分泌期的表达比较差异无统计学意义(P 均 >0.05);在位组和对照组VDR阳性率在增生期显著高于分泌期,CYP27B1阳性率在增生期显著低于分泌期,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表2。

表1 三组 VDR、CYP27B1 表达情况比较 [n(%)]

组别	n	VDR		CYP27B1	
		阴性	阳性	阴性	阳性
异位组	120	17(14.17)	103(85.83) ^{ab}	69(57.50)	51(42.50) ^{ab}
在位组	120	72(60.00)	48(40.00) ^a	48(40.00)	72(60.00) ^a
对照组	100	77(77.00)	23(23.00)	22(22.00)	78(78.00)
χ^2 值		68.118		28.502	
P值		<0.001		<0.001	

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与在位组比较,^b $P<0.05$ 。

表2 三组不同月经周期阶段 VDR 与 CYP27B1 表达比较 [n(%)]

组别	月经周期阶段	n	VDR		χ^2 值	P值	CYP27B1		χ^2 值	P值
			阴性	阳性			阴性	阳性		
异位组	增生期	68	11(16.18)	57(83.82)	0.521	0.470	40(58.82)	28(41.18)	0.112	0.737
	分泌期	52	6(11.54)	46(88.46)			29(55.77)	23(44.23)		
在位组	增生期	68	33(48.53)	35(51.47)	8.603	0.003	33(48.53)	35(51.47)	4.757	0.029
	分泌期	52	39(75.00)	13(25.00)			15(28.85)	37(71.15)		
对照组	增生期	56	38(67.86)	18(32.14)	6.007	0.014	19(33.93)	37(66.07)	10.553	0.001
	分泌期	44	39(88.64)	5(11.36)			3(6.82)	41(93.18)		

表3 异位组 VDR、CYP27B1 表达与患者临床分期的关系 [n(%)]

临床分期	n	VDR		CYP27B1	
		阴性	阳性	阴性	阳性
I~II期	57	13(22.81)	44(77.19)	26(45.61)	31(54.39)
III~IV期	63	4(6.35)	59(93.65)	43(68.25)	20(31.75)
χ^2 值		6.666		6.277	
P值		0.010		0.012	

表4 EMT 患者 VDR 与 CYP27B1 蛋白表达的相关性 [n(%)]

VDR 表达	n	CYP27B1 表达		r 值	P 值
		阴性	阳性		
阴性	17	4(23.53)	13(76.47)	-0.486	<0.001
阳性	103	65(63.11)	38(36.89)		

3 讨论

EMT 是育龄期女性高发的良性妇科疾病,近年来发病率呈持续上升趋势,严重影响育龄女性身心健康^[9]。EMT 发病涉及异常炎症反应、免疫失衡、雌激素效应及遗传易感性等因素交互作用^[10]。且其生物学行为具有类似恶性肿瘤的侵袭、转移及高复发特性,给临床诊疗及复发监测带来挑战。因此,探寻 EMT 发生发展中的修改键分子标志物具有重要意义。

VDR 是配体依赖的核转录因子,与多种自身免疫性及慢性炎症性疾病密切相关。研究表明,VDR 基因多态性与 EMT 发病风险相关^[11]。本研究中,VDR 阳性率异位组>在位组>对照组,与 De Pascali 等^[12]研究结果相似。同时,III~IV 期患者阳性率高于 I~II 期,表明 VDR 高表达可能参与异位内膜的种植与侵袭过程,为病情分期评估提供参考。Yarmolinskaya 等^[13]研究发现,子宫异位内膜 VDR 表达低于在位内膜,且 EMT 患者内膜中缺乏正常对照组的 VDR 表达周期性变化,进一步证实 VDR 表达异常参与 EMT 病理进程。结合本研究中 EMT 患者维生素 D 不足背景推测,病变局部可能通过代偿性上调 VDR 表达,增强对有限配体的捕

2.3 异位组 VDR、CYP27B1 表达与患者临床分期的关系

III~IV 期 EMT 患者 VDR 阳性率显著高于 I~II 期患者,CYP27B1 阳性率显著低于 I~II 期患者,差异有统计学意义(P 均<0.05)。见表 3。

2.4 EMT 患者 VDR 与 CYP27B1 蛋白表达的相关性

Spearman 秩相关分析显示,EMT 患者异位内膜组织中 VDR 表达与 CYP27B1 表达呈负相关($r=-0.486$, $P<0.001$)。见表 4。

获及信号转导,试图激活抗增殖与抗炎保护机制。该推测未经本研究直接验证,可作为下一步研究方向。此外,本研究异位组 VDR 阳性率在增生期与分泌期间比较差异无统计学意义,而在位组和对照组 VDR 阳性率在增生期高于分泌期,提示异位内膜组织已脱离正常激素调控节律,VDR 表达异常可能是其获得自主增殖能力的重要机制。

CYP27B1 是体内维生素 D 活化的唯一途径,其表达水平直接决定局部活性维生素 D 含量。Hewison^[14]的研究指出,CYP27B1 活性及 25-羟基维生素 D 的代谢功能是维生素 D 参与免疫调节的重要机制,而 EMT 慢性炎症特征与维生素 D 代谢异常密切相关。本研究中,CYP27B1 阳性率对照组>在位组>异位组,且 III~IV 期患者阳性率低于 I~II 期,表明 CYP27B1 下调与病变侵袭程度、病情进展相关,可能通过减少活性维生素 D 生成、打破局部代谢平衡,为异位内膜种植侵袭提供条件,与 Hewison^[14]提出的 CYP27B1 活性异常参与炎症性疾病进展相符。本研究中,异位组 CYP27B1 表达无周期差异,在位组和对照组增生期阳性率低于分泌期,提示异位内膜存在孕激素抵抗及雌激素优势,激素信号紊乱导致其表达失节律。相关分析发现,EMT 患者异位内膜组织中 VDR 表达与 CYP27B1 表达呈负相关,提示 EMT 中 VDR 与 CYP27B1 可能通过 1,25(OH)₂D₃-VDR 复合物对 CYP27B1 基因的负反馈抑制形成调控环路,进一步加剧局部维生素 D 代谢紊乱,参与异位内膜的侵袭与进展。该调控机制推测基于本研究结果及 Oczkovicz 等^[15]关于维生素 D 代谢与 VDR、CYP27B1 调控关系的现有理论,可作为下一步研究重点。

综上所述,EMT 患者在位与异位内膜组织中 VDR 表达上调、CYP27B1 表达下调,两者表达呈负相关,且其表达失衡与疾病临床分期相关。该失衡状态有望作为术中病理辅助判断 EMT 病情进展的生物标志物,为临床分期评估提供参考,同时可为未来 EMT 靶向干预提供理论依据。但本研究为

(下转第 910 页)

Th1/Th2 相关细胞因子与紫癜性肾炎患儿肾脏损害程度的相关性

赵彩霞¹ 李琪³ 崔晶晶⁴ 岳婧媛¹ 陈娜¹ 王乐瑶¹ 何平^{2*}

【摘要】目的 探讨辅助性T细胞(Th)1、Th2相关细胞因子与紫癜性肾炎(HSPN)患儿肾脏损害程度的相关性。**方法** 选取云南中医药大学第一附属医院于2022年5月至2024年6月收治的120例HSPN患儿,肾脏损害程度按肾脏病理分级分为Ⅱ级组($n=45$)和Ⅲ级组($n=75$),并基于随访结局进一步分为预后良好组($n=83$)和预后不良组($n=37$);比较不同肾脏损害程度Th1/Th2及其相关细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10]水平,Spearman分析上述指标与肾脏损害程度的关系;单、多因素分析预后的影响因素。**结果** Ⅲ级组Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2水平较Ⅱ级组低,IL-4、IL-10水平较Ⅱ级组高,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2水平与肾脏损害程度呈负相关,IL-4、IL-10水平与肾脏损害程度呈正相关($P<0.05$);预后不良组Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2水平较预后良好组低,IL-4、IL-10水平较预后良好组高,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析显示,肾脏损害程度为Ⅲ级、Fib、IL-4、IL-10水平升高是预后不良的独立危险因素,Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2水平升高是独立保护因素($P<0.05$)。**结论** Th1/Th2相关细胞因子与HSPN患儿肾脏损害程度和预后显著有关。

【关键词】 紫癜性肾炎;Th1/Th2细胞因子失衡;肾脏损害分级;干扰素- γ ;白细胞介素-4;预后标志物;儿童HSPN诊断标志物;细胞因子动态监测

Correlation between Th1/Th2-related cytokines and the degree of kidney damage in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis

ZHAO Caixia¹, LI Qi³, CUI Jingjing⁴, YUE Jingyuan¹, CHEN Na¹, WANG Leyao¹, HE Ping^{2*}

(1. The First Clinical College of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine; Kunming, Yunnan, China, 650021; 2. Pediatrics Department, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine; Kunming, Yunnan, China, 650021; 3. The Pediatrics Department of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China, 650031; 4. Pediatrics Department of Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan, China, 650000)

【ABSTRACT】Objective To explore the correlation between helper T cell (Th)1 and Th2-related cytokines and the degree of kidney injury in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). **Methods** 120 children with HSPN were selected, and the severity of kidney injury was classified according to renal pathology into two groups: grade II ($n=45$) and grade III ($n=75$). Based on follow-up outcomes, they were further divided into a group with a good prognosis ($n=83$) and a group with a poor prognosis ($n=37$). The levels of Th1/Th2 and related cytokines (interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-10) were compared to different degrees of kidney injury. Spearman analysis was used to evaluate the relationship between these indicators and the severity of kidney injury. Single- and multivariate analyses were conducted to determine the factors influencing prognosis. **Results** Levels of Th1/Th2, IFN- γ , and IL-2 in the grade III group were lower than in the grade II group, while the levels of IL-4 and IL-10 were higher than in the grade II group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Correlation analysis showed that Th1/Th2, IFN- γ , and IL-2 levels were negatively correlated with the degree of kidney injury, while IL-4 and IL-10 levels were positively correlated with the degree of kidney injury ($P<0.05$). In the poor prognosis group, Th1/Th2, IFN- γ , and IL-2 levels were lower than in the good prognosis group, while IL-4 and IL-10 levels were higher than in the good prognosis group, with

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82160922);何平省级名老中医药专家传承工作室项目

作者单位:1. 云南中医药大学第一临床医学院,云南,昆明 650021

2. 云南中医药大学第一附属医院儿科,云南,昆明 650021

3. 昆明医科大学第一附属医院儿科,云南,昆明 650031

4. 昆明市儿童医院儿科,云南,昆明 650000

*通信作者:何平, E-mail: hepingx8@sina.com

statistically significant differences ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that grade III kidney injury, elevated Fib, IL-4, and IL-10 levels were independent risk factors for a poor prognosis, while elevated Th1/Th2, IFN- γ , and IL-2 levels were independent protective factors ($P<0.05$). **Conclusion** Th1/Th2-related cytokines are significantly associated with the severity of kidney injury and prognosis in children with HSPN.

[KEY WORDS] Henoch-Schönlein purpura nephritis; Th1/Th2 cytokine imbalance; Kidney injury grading; Interferon- γ ; Interleukin-4; Prognostic markers; Diagnostic markers for pediatric HSPN; Dynamic monitoring of cytokines

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP),现称IgA血管炎,是儿童期最常见的系统性小血管炎,病变可累及皮肤、胃肠道、关节及肾脏等多个脏器,其中肾脏受累即紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN)是影响患儿预后的关键并发症^[1-2]。数据显示,20%~60%的HSP患儿会出现不同程度的肾脏损害,部分患儿可进展为慢性肾脏病甚至终末期肾病,给家庭及社会带来沉重负担^[3]。因此,早期识别反映HSPN患儿肾脏损害程度的生物学指标,明确影响预后的关键因素,对指导临床精准干预、改善患儿远期结局具有重要意义。免疫系统功能紊乱是HSPN发病的核心机制之一^[4]。而辅助性T细胞(helper T cells, Th)在免疫应答中发挥核心调控作用,主要分为Th1和Th2两个功能亚群,两者通过分泌不同的细胞因子相互拮抗、协同调节,维持机体免疫平衡。近年来,已有研究提示^[5-6],Th1/Th2因子失衡可能参与HSPN的病理生理过程。本研究通过检测Th1/Th2比值及相关细胞因子水平,探讨其与肾脏损害程度的相关性以及对预后的影响,旨在为HSPN的临床病情评估、预后判断及治疗靶点筛选提供依据。

1 资料与方法

1.1 对象与分组

选取云南中医药大学第一附属医院于2022年5月至2024年6月收治的120例HSPN患儿。纳入标准:①符合HSPN诊断标准^[7],经肾穿刺活检明确肾脏病理分级;②年龄3~14岁;③临床资料完整;④发病至确诊不超过1周。排除标准:①HSPN复发患儿;②入组前1个月使用过抗生素、免疫抑制剂以及糖皮质激素等与HSPN疾病治疗相关药物;③存在其他肾脏疾病,如肾小球肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病肾病等;④伴先天性免疫缺陷病或全身性感染;⑤合并肝脏、心脏等重要脏器功能不全;⑥合并恶性肿瘤或血液系统疾病;⑦入组前3个月内接受过免疫调节治疗(如利妥昔单抗)。120例HSPN患儿按肾脏病理分级^[7]分为II级组(表现为单纯系膜增生)和III级组(表现为系膜增生伴新月体形成,新月体占肾小球总数<50%),分别为45例和75例,无I级、IV级及以上患儿;II级组男27例,女18例;年龄平均(7.18 \pm 2.35);III级组男44例,女31例;年龄平均(7.45 \pm 2.56)。研究经院内伦理委员会批准,伦理编号:KM82160922,患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过回顾医院电子病历系统,提取/采集以下数据:①人口统计学资料:年龄、性别;②临床表现与病史:HSP家族史、

腹痛、关节痛;③实验室指标:免疫球蛋白A(IgA)、白细胞计数(WBC)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(Fib)。收集HSPN患儿年龄、性别、肾脏病理分级、腹痛、关节痛、免疫球蛋白A(IgA)、白细胞计数(WBC)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(Fib)。实验室指标均为入院治疗前检测结果,所有数据均由2名经过统一培训的研究人员独立采用EpiData 3.1软件进行双录入,录入完成后进行数据逻辑校验与源数据核对,确保数据录入无遗漏、无错误。

1.2.2 Th1/Th2比值及相关细胞因子检测

①标本采集。所有患儿均于入院后第2天清晨空腹采集肘静脉血5 mL,其中2 mL置于EDTA抗凝管中用于检测Th1/Th2比值,3 mL置于真空促凝管中,室温静置30 min后,以1 500 \times g离心10 min(半径15 cm),分离血清,分装后置于-80 $^{\circ}$ C保存,避免反复冻融(最多冻融1次),用于检测细胞因子。②Th1/Th2比值检测。采用流式细胞仪(美国BD公司,型号FACSCanto II)检测外周血Th1、Th2细胞比例,计算Th1/Th2比值。③细胞因子检测。酶联免疫吸附试验测定血清中干扰素- γ (Interferon-gamma, IFN- γ)、白细胞介素(Interleukin, IL)-2、IL-4、IL-10水平。

1.2.3 随访与预后判断及分组

门诊复查、电话随访等方式完成12个月随访,随访结局分为4种类型^[8]:A级,B级,C级,D级(肾功能不全);已进展至肾功能不全、需接受透析治疗或发生死亡。83例HSPN患儿为A级随访结局,归入预后良好组;剩余37例不完全缓解HSPN患儿为预后不良组。

1.3 统计学方法

SPSS 27.0分析数据,计量资料经正态性检验(Shapiro-Wilk检验),符合正态分布者以($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布者以中位数(四分位数间距)[M(P25-P75)]表示。计量资料组间用方差分析,行独立样本 t 检验。Spearman分析其与Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2、IL-4及IL-10的关系;Logistic回归分析Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2、IL-4及IL-10对HSPN患儿预后的影响,将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素分析,自变量筛选采用逐步回归法(前进法, α 入=0.05, α 出=0.10)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肾脏损害程度Th1/Th2及其相关细胞因子水平比较

III级组Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2水平较II级组低,IL-4、IL-10水平较II级组高,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表1。

表1 不同肾脏损害程度 Th1/Th2 及其相关细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th1/Th2	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
Ⅱ级组	45	2.04±0.61	35.62±5.83	22.14±4.59	46.25±7.92	33.02±5.85
Ⅲ级组	75	1.38±0.47	29.40±4.75	18.73±3.68	53.34±8.70	38.16±7.09
t值		6.647	6.369	4.473	4.670	4.096
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 Th1/Th2 及其相关细胞因子水平与肾脏损害程度的关系

Spearman 相关分析显示, Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2 水平与肾脏损害程度呈负相关 ($r=-0.527$ 、 -0.483 、 -0.442 , 均 $P<0.001$); IL-4、IL-10 水平与肾脏损害程度呈正相关 ($r=0.454$ 、 0.417 , 均 $P<0.001$)。

2.3 不同预后组患儿 Th1/Th2 及相关细胞因子水平比较

预后不良组 Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2 水平较预后良好组低, IL-4、IL-10 水平较预后良好组高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表2。

表2 不同预后组患儿 Th1/Th2 及相关细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th1/Th2	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
预后不良组	37	1.17±0.41	28.61±4.68	17.65±3.43	56.74±7.97	39.60±6.83
预后良好组	83	1.83±0.58	33.17±5.96	21.07±4.32	47.98±8.17	34.73±6.69
t值		6.254	4.119	3.817	5.465	3.659
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 影响 HSPN 患儿预后的因素分析

为控制混杂因素的影响, 将单因素分析中 $P<0.1$ 的自变量纳入多因素分析, 结果显示, 肾脏损害程度为Ⅲ级、Fib、IL-4、IL-10 水平升高是 HSPN 患儿预后不良的独立危险因素, Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2 水平升高是独立保护因素 ($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

约 5%~27% 的肾脏受累患儿可进展为慢性肾脏病或终末期肾脏病, 且儿童 HSPN 虽总体预后优于成人, 但早期肾脏损伤(如Ⅲ级以上)患儿进展为慢性肾脏病的风险仍显著高于健康儿童, 需重点关注^[9]。因此, 积极寻找无创生物学指标对 HSPN 患儿的病情评估及预后判断具有重要临床价值。

研究表明^[10], 通过调节 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移(如 IFN- γ 适度升高), 可抑制 Th2 细胞因子(IL-4、IL-10)过度分泌, 从而减少免疫复合物沉积及肾小球系膜细胞增殖, 这说明 Th1/Th2 平衡状态对肾脏损伤可能存在一定调控作用。本研究结果显示, Ⅲ级组 Th1/Th2 比值、IFN- γ 及 IL-2 水平均显著低于Ⅱ级组, IL-4、IL-10 水平显著高于Ⅱ级组, 提示随着肾脏损害程度加重, HSPN 患儿存在明显的 Th1/Th2 失衡, 且呈 Th2 优势极化状态。相关性分析显示, Th1/Th2 比值、IFN- γ 、IL-2 与肾脏损害程度呈负相关, IL-4、IL-10 与肾脏损害程度呈正相关, 说明 Th1/Th2 平衡偏移与 HSPN 肾损伤程度显著相关。相关机制可能涉及: IL-4 可促进 B 淋巴细胞增殖分化, 产生大量免疫复合物, 沉积于肾脏系膜区及毛细血管壁, 引发免疫复合物介导的肾小球炎症损伤; IL-10 虽具有一定抗炎作用, 但过量分泌可能通过抑制免疫细胞的抗原提呈功能, 降低机体对免疫复合物的清除能力, 加重肾脏损伤; 同时, 作为 Th1 细胞标志性细胞因子, IFN- γ 分泌减少会削弱细胞免疫对病原体及异常免疫复合物的清除作用, 进一步加剧肾脏损害进展。而 IL-2 则可通过促进 T 淋巴细胞增殖分化、增强免疫细胞杀伤活性, 参与机体对异常免疫复合物的清除, 当 IL-2 分泌减少时, 细胞免疫应答减弱, 无法有效清除沉积于肾脏的免疫复合物, 导致炎症损伤持续加重^[11-12]。

预后分析结果显示, 预后不良组 Th1/Th2 比值、IFN- γ 及 IL-2 水平均显著低于预后良好组, IL-4、IL-10、Fib 水平显著高于预后良好组。多因素 Logistic 回归分析显示, 肾脏损害程度为Ⅲ级、Fib 水平升高、IL-4 水平升高、IL-10 水平升高是

表3 影响 HSPN 患儿预后的因素分析

因素	赋值	单因素分析			多因素分析		
		β 值	OR(95% CI)值	P值	β 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	连续变量	0.094	1.099(0.934~1.292)	0.255			
性别	女性=1、男性=0	0.144	1.154(0.527~2.532)	0.720			
肾脏损害程度	Ⅲ级=1、Ⅱ级=0	1.784	5.953(2.112~16.780)	<0.001	1.359	3.892(1.540~9.836)	0.004
腹痛	有=1、无=0	0.327	1.387(0.628~3.064)	0.418			
关节痛	有=1、无=0	0.304	1.355(0.585~3.142)	0.476			
IgA	连续变量	0.456	1.577(1.104~2.254)	0.012	0.482	1.619(0.711~3.687)	0.252
WBC	连续变量	0.398	1.489(0.868~2.552)	0.148			
PT	连续变量	-0.443	0.642(0.409~1.008)	0.054	-0.425	0.654(0.265~1.614)	0.356
APTT	连续变量	-0.157	0.855(0.706~1.036)	0.110			
Fib	连续变量	1.561	4.765(2.300~9.873)	<0.001	1.552	4.721(1.498~14.884)	0.008
Th1/Th2	连续变量	-1.627	0.197(0.081~0.477)	<0.001	-1.294	0.274(0.121~0.622)	0.002
IFN- γ	连续变量	-0.156	0.855(0.787~0.930)	<0.001	-0.168	0.845(0.721~0.991)	0.038
IL-2	连续变量	-0.223	0.800(0.711~0.898)	<0.001	-0.229	0.796(0.649~0.975)	0.028
IL-4	连续变量	0.108	1.114(1.045~1.186)	<0.001	0.102	1.107(1.030~1.191)	0.006
IL-10	连续变量	0.147	1.159(1.085~1.238)	<0.001	0.127	1.135(1.008~1.279)	0.036

HSPN 患儿预后不良的独立危险因素,而 Th1/Th2 比值升高、IFN- γ 水平升高、IL-2 水平升高是 HSPN 患儿预后不良的独立保护因素。首先,Ⅲ级病理改变存在系膜增生伴新月体形成。当 HSPN 患儿出现新月体形成时,肾小球毛细血管基底膜会受到各类炎症因子及蛋白酶的破坏,致使基底膜电荷屏障/孔径屏障破坏,最终引发蛋白尿、血尿等临床症状,进而增高不良预后的发生风险^[13-14]。Fib 作为重要的凝血因子,其水平升高提示体内存在高凝状态,高凝状态可导致肾脏微循环障碍,加重肾脏缺血缺氧损伤,促进肾纤维化进程,进而影响预后。IL-4、IL-10 作为 Th2 的重要细胞因子,其水平升高可通过加剧免疫复合物沉积及炎症反应,增加预后不良风险。而 Th1/Th2 比值升高、IFN- γ 、IL-2 水平升高可通过增强细胞免疫、减轻炎症损伤,发挥保护作用,改善患儿预后^[15]。

综上所述,Th1/Th2 相关细胞因子与 HSPN 患儿肾脏损害程度和预后显著有关,Th1/Th2、IFN- γ 、IL-2 水平与肾脏损害程度呈负相关;IL-4、IL-10 水平与肾脏损害程度呈正相关。

参考文献

- [1] Yu M, Song X, Guo J, et al. Exploring potential predictors of Henoch-Schönlein purpura nephritis: a pilot investigation on urinary metabolites[J]. *Eur J Pediatr*, 2024,183(7):3117-3128.
- [2] 宁晓洁,史丽娜,吕婷婷,等. 过敏性紫癜儿童复发影响因素研究[J]. *华南预防医学*, 2024,50(3):277-279+283.
- [3] Guo L, Zhu A, Li W, Zeng F, et al. Clinical prediction model for progression from henoch-schönlein purpura to nephritis in pediatric patients[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(12):7385-7395.
- [4] Zhang Y, Xu G. IgA vasculitis with nephritis: an overview of the pathogenesis and clinical characteristics [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2025,43(4):728-741.
- [5] 徐燕,戴永利,赵晓云,等. CD4+T 细胞和肠道菌群在儿童 IgA 血管炎中的作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2025,37(9):1094-1098.
- [6] Castañeda S, Quiroga-Colina P, Floranes P, et al. IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura): An Update on Treatment [J]. *J Clin Med*, 2024,13(21):6621.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017,55(9):647-651.
- [8] 田莹莹,邵晓珊,李宇红,等. 牛津病理分型在儿童紫癜性肾炎评估中的价值[J]. *临床儿科杂志*, 2021,39(2):81-86.
- [9] 高敏,丁樱,吴瑞红,等. 基于“肾络癥瘕”探讨 800 例过敏性紫癜性肾炎儿童肾脏微观血瘀证与肾脏病理分级及相关理化指标的关系[J]. *北京中医药大学学报*, 2024,47(1):97-106.
- [10] 员丽,任献青,张卫星. 益母草碱对过敏性紫癜肾炎小鼠的肾保护作用及对 Th1/Th2 平衡和免疫功能的影响[J]. *现代免疫学*, 2024,44(6):482-487.
- [11] 王晓亮,谭鹏,孔维信. 黄芪甲苷 IV 通过抑制 TIM-1 信号通路增加 Th1/Th2 细胞比率减轻 IgA 肾病小鼠肾损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024,40(6):501-507.
- [12] 齐惠,刘月,岳冀,等. CD4+T 细胞 Th1/Th2 及 Th17/Treg 平衡状态在 IgA 肾病间质纤维化中的意义[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2024,33(5):417-423.
- [13] 白梦刻,王龙,李航,等. 儿童 IgA 血管炎伴炎伴不同比例新月体形成的临床和病理特征分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2024,26(12):1329-1334.
- [14] Jin Y, Xie Y, Lin Q, et al. Risk Factors of Histopathological Crescent Formation in Pediatric IgA Vasculitis Nephritis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2025,61(8):1421.
- [15] 刘一,文旖旎,吴映辉. 过敏性紫癜患儿外周血辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞细胞因子与肾损害的相关性分析[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2023,12(5):271-275.

(上接第 906 页)

单中心研究,样本量较小,可能存在选择偏倚,且对照组选用子宫肌瘤患者可能对子宫内环境及内膜功能有潜在轻微影响,无法完全等同于健康个体内膜。未来可开展多中心、大样本研究,选用更适宜对照,完善 EMT 诊疗的理论支撑。

参考文献

- [1] Marquardt RM, Tran DN, Lessey BA, et al. Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(6): 1074-1095.
- [2] Vercellini P, Viganò P, Bandini V, et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility [J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(5): 727-740.
- [3] Bogani G, Chiappa V, Raspagliesi F, et al. Endometriosis and cancer risk[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2025, 34(3): 276-278.
- [4] Li H, Ruan Y, Liu C, et al. VDR promotes pancreatic cancer progression in vivo by activating CCL20-mediated M2 polarization of tumor associated macrophage[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):224.
- [5] Yimamu Y, Ohtani A, Takei Y, et al. 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase (CYP27B1) induces ectopic calcification [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2022,71(2):103-111.
- [6] Zhong Q, Yang F, Chen X, et al. Patterns of Immune Infiltration in Endometriosis and Their Relationship to r-AFS Stages [J]. *Front Genet*, 2021,12(1):631715.
- [7] 黄国英,孙锜,罗小平. 儿科学[M]. 第10版. 北京:人民卫生出版社, 2024: 102-105.
- [8] 曹智,陈会峰,徐佳圆,等. 子宫内异位症患者异位内膜组织 NFAT、FOXP3 表达及其临床意义[J]. *中国性科学*, 2022, 31(1):35-39.
- [9] Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. The Known, the Unknown and the Future of the Pathophysiology of Endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(11):5815.
- [10] 肖海艳,王惠丽,郭蒙蒙. 腹腔镜术后曲普瑞林与来曲唑联用对子宫内异位症合并不孕症患者激素水平及妊娠结局的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2021,22(4):219-223.
- [11] Agliardi C, Guerini FR, Bolognesi E, et al. VDR Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Autoimmunity: A Narrative Review[J]. *Biology (Basel)*, 2023,12(7):916.
- [12] De Pascali F, Casarini L, Kuhn C, et al. Nuclear expression of VDR and AHR is mutually exclusive in glandular cells in endometriosis[J]. *Histochem Cell Biol*, 2021,156(4):391-399.
- [13] Yarmolinskaya M, Denisova A, Tkachenko N, et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(s1):40-43.
- [14] Hewison M. COVID-19 and our understanding of vitamin D and immune function[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2025, 249(1):106710.
- [15] Oczkiewicz M, Szymczyk B, Świątkiewicz M, et al. Analysis of the effect of vitamin D supplementation and sex on Vdr, Cyp2r1 and Cyp27b1 gene expression in Wistar rats' tissues [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 212(1):105918.

无创产前基因检测在河源地区胎儿染色体异常筛查的应用价值

李登峰* 李庆丽 刘运华 彭涛 王葭 刘平

[摘要] 目的 分析无创产前基因检测(NIPT)用于胎儿染色体异常筛查的应用价值。方法 分析2021年1月至2024年10月13 632例孕妇在河源市妇幼保健院接受无创产前基因检测胎儿染色体异常检出率,按21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常、其他染色体非整倍体异常、染色体微缺失/微重复分组,以羊膜腔穿刺产前诊断结果(染色体微阵列分析、染色体核型分析)为金标准,计算不同异常类型染色体的阳性预测值,分析性染色体异常、其他染色体非整倍体异常的异常核型构成情况。结果 无创产前基因检测在胎儿染色体异常中的筛查阳性率为2.15%,其中21-三体综合征筛查阳性率为0.359%,18-三体综合征筛查阳性率为0.169%,13-三体综合征筛查阳性率为0.176%,性染色体异常筛查阳性率为0.682%,其他染色体非整倍体异常筛查阳性率为0.469%,染色体微缺失/微重复筛查阳性率为0.293%。NIPT对21-三体、18-三体、性染色体异常、5 Mb以上微缺失/微重复的阳性预测值分别为80.0%、42.8%、49.1%、40%,对13-三体、其他染色体非整倍体异常的阳性预测值较低。性染色体异常产前诊断阳性以47,XXY核型为主,其次是47,XXX核型。对于其他染色体,NIPT筛查阳性类型以20号、8号、7号及3号染色体异常为主。结论 NIPT在胎儿染色体异常筛查中有较高的应用价值,对21-三体、18-三体、性染色体异常的阳性预测值较高,对于5 Mb以上的染色体拷贝数变异诊断有一定的准确性。

[关键词] 染色体病;无创产前基因检测;染色体微阵列分析;染色体核型分析;阳性预测值

Application value of non-invasive prenatal genetic testing in fetal chromosomal abnormality screening in Heyuan Region

LI Dengfeng*, LI Qingli, LIU Yunhua, PENG Tao, WANG Jia, LIU Ping

(Medical Genetic Laboratory, Heyuan Maternal and Child Health Hospital, Heyuan, Guangdong, China, 517000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) in screening fetal chromosomal abnormalities. **Methods** The detection rate of fetal chromosomal abnormalities was analyzed in 13,632 pregnant women who underwent NIPT at Heyuan Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to October 2024. They were classified into 21-trisomy, 18-trisomy, 13-trisomy, sex chromosome abnormalities, other chromosome aneuploidy abnormalities, and chromosomal microdeletion/microduplication. Using the prenatal diagnosis results of amniocentesis (chromosomal microarray analysis and karyotype analysis) as the gold standard, the positive predictive values of different types of abnormal chromosomes were calculated, and the composition of abnormal karyotypes of sex chromosome abnormalities and other chromosome aneuploidy abnormalities was analyzed. **Results** The positive rate of screening for fetal chromosomal abnormalities by NIPT was 2.15%. Among them, the positive rate for 21-trisomy syndrome was 0.359%, for 18-trisomy syndrome was 0.169%, for 13-trisomy syndrome was 0.176%, for sex chromosome abnormalities was 0.682%, for other chromosome aneuploidy abnormalities was 0.469%, and for chromosomal microdeletion/microduplication was 0.293%. The positive predictive values of NIPT for trisomy 21, trisomy 18, sex chromosome abnormalities, and microdeletions/microduplications larger than 5 Mb were 80.0%, 42.8%, 49.1%, and 40% respectively. The positive predictive values for 13-trisomy and other chromosome aneuploidy abnormalities were relatively low. The positive prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities was mainly karyotype 47, XXY, followed by karyotype 47, XXX. For other chromosomes, the positive types of NIPT screening were mainly abnormalities of chromosomes 20, 8, 7, and 3. **Conclusion** NIPT has a high application value in screening for fetal chromosomal abnormalities. It has high positive predictive values for 21-tri-

基金项目:广东省河源市科技计划项目(河科2023-62)

作者单位:河源市妇幼保健院医学遗传实验室,广东,河源 517000

*通信作者:李登峰, E-mail:wind_911016@163.com

somy, 18-trisomy, and sex chromosome abnormalities. Additionally, it has a certain level of accuracy in diagnosing chromosomal copy number variations above 5 Mb.

[KEY WORDS] Chromosomal Diseases; Non-invasive Prenatal Genetic Testing; Chromosomal Microarray Analysis; Chromosomal Karyotype Analysis; Positive Predictive Value

染色体病是指由于染色体数量或结构异常导致的一类遗传性疾病,数目异常染色体病如常见的21-三体、18-三体、13-三体等;结构异常包括倒位、易位、缺失、重复、插入等,引起染色体拷贝数变异或基因表达异常,导致一系列临床表现如智力发育问题、面部畸形、心脏缺陷等。据统计,我国出生缺陷总发生率约为5.6%,大部分是由染色体畸变、基因突变等遗传因素引起,常见出生缺陷类型有先天性心脏病、多指(趾)、唇裂伴或不伴腭裂、马蹄内翻等。目前对染色体病筛查的方法主要有血清学筛查、无创产前基因检测、B超NT筛查等。血清学筛查即唐氏筛查,是通过检测孕妇血清中特异标志物检测,基于大规模的同孕周、年龄等条件下的人群数据计算出患某种染色体病的风险值。据研究早中期唐氏筛查阳性检出率仅为60%~70%,假阳性率高,会造成过多的羊膜腔穿刺。B超筛查指标的特异性不强,受多种因素的影响。羊膜腔穿刺、绒毛穿刺等侵入性产前诊断阳性检出率高且准确性好,但其为侵入性手术,操作难度大,对医务人员技术能力要求高,不适于推广。随着高通量测序技术的发展和孕妇外周血胎儿游离DNA的发现,无创产前基因检测被应用于胎儿染色体异常的筛查,这种技术是通过检测孕妇外周血游离DNA进行大规模平行测序,获得胎儿异常染色体信息的一种筛查方法。本研究以13 632例孕妇作为筛查对象,分析无创产前基因检测(Non-invasive Prenatal Genetic Testing, NIPT)筛查各类异常染色体阳性率,以筛查异常需进行产前诊断的孕妇为研究对象,分析NIPT筛查各类异常染色体的阳性预测值及性染色体异常构成等,讨论无创产前基因检测用于胎儿染色体异常筛查的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2021年1月至2024年10月在河源市妇幼保健院产前诊断中心行NIPT的13 632例孕妇,排除标准参照国家卫健委《孕妇外周血游离胎儿DNA产前筛查与诊断技术规范》^[1],NIPT筛查阳性293例,其中196例行产前诊断进行核型分析和或染色体微阵列分析,对诊断结果按异常类型进行分析。

1.2 研究方法

1.2.1 无创产前基因检测

采集孕妇外周血5 mL,于4℃条件下以3 000 g离心15 min,按500 μL分出3支血浆和1 mL全血进行-80℃冻存待测。取200 μL血浆于96孔板按照提取、富集程序在MGISP960上完成血浆游离DNA的提取,并手工建立基因组文库,在BGISEQ-500及BGIQL-50机上完成测序和数据解读。NIPT正式报告只报告21-三体、18-三体、13-三体的风险,如筛查过程中发现其他异常如性染色体异常、染色体微缺失微重复等则在附加报告中显示以此提示临床。

1.2.2 染色体核型分析

羊水或脐血、绒毛按照规范进行双线接种、培养、收获、制片和G显带、阅片,采用莱卡全自动扫描系统进行核型图像扫描,阅片由有资质的双人进行,详细分析5个核型图像,计数20个;遇到嵌合体则加大计数,计数50个以上,最终诊断报告由双人审核发出。

1.2.3 染色体微阵列分析(Chromosomal Microarray Analysis, CMA)

将获取的羊水或脐血、绒毛按照广东省妇幼保健院要求及时送检,并做好标本送检登记和结果登记。染色体微阵列分析采用的是Affymetrix公司的CYTOSCAN 750K芯片,分辨率≥100 Kb,可检出染色体非整倍体、染色体缺失/重复、三倍体、单亲同二体、嵌合比例≥30%的嵌合体等。

1.3 统计学方法

采用Excel表格收集数据,采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$),计数资料以n或(%)表示。组间比较用卡方检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIPT筛查阳性构成

13 632例孕妇行NIPT筛查,293例筛查阳性,阳性率为2.15%,按异常类型可分为21-三体、18-三体、13-三体、性染色体异常、其他染色体非整倍体异常、染色体微缺失/微重复,筛查阳性率分别为0.359%、0.169%、0.176%、0.682%、0.469%、0.293%。行产前诊断的有196例,产前诊断率为66.89%,诊断阳性率为40.8%。见表1。

表1 NIPT与介入性产前诊断结果比较(n,%)

染色体异常类型	NIPT筛查结果阳性例数	介入性产前诊断例数	染色体异常确诊例数	NIPT结果	
				筛查阳性率	阳性预测值
21-三体综合征	49	35	28	0.359	80.0(28/35)
18-三体综合征	23	14	6	0.169	42.8(6/14)
13-三体综合征	24	21	2	0.176	9.5(2/21)
性染色体异常	93	57	28	0.682	49.1(28/57)
其他染色体非整倍体异常	64	49	8	0.469	16.3(8/49)
微缺失/微重复	40	20	8	0.293	40.0(8/20)
合计	293	196	80	2.150	40.8(80/196)

2.2 其他染色体非整倍体异常结果

NIPT筛查出其他染色体非整倍体阳性64例,筛查异常类型以提示20号、8号、3号、7号、22号及10号染色体偏多为主。产前诊断阳性结果中6例为染色体拷贝数变异,两例为染色体嵌合体。见表2。

表2 8例NIPT筛查其它染色体非整倍体异常产前诊断结果

序号	NIPT筛查结果	CMA结果	核型分析结果
1	提示22号染色体偏多	arr(22)×3[0.5]	47,XN,+22[3]/46,XN[97]
2	提示16号染色体偏多	arr(16)×2-3	46,XN
3	提示9号染色体异常		46,XN,der(9)(pter→q21.3::q13→q21.3::q13→qter)
4	提示7号染色体偏多	arr[GRCh37]16p11.2(29581102_30190029)x3	46,XN
5	提示8号染色体偏多	arr[GRCh37]4q22.1(88715269_89198998)x1	46,XN
6	提示22号染色体偏多	arr[GRCh37]22q12.3q13.33(36557550_51157531)x2 hmz	46,XN
7	提示1号染色体偏少	arr[GRCh37]1q42.2q44(231569691_249224684)x1	46,XN,del(1)(q42.2q44),9qh+
8	提示8号染色体偏多	arr[GRCh37]8q24.13q24.3(125486918_146295771)x3 22q11.1q11.21(16888900_20729389)x3	47,XN,+der(22)t(8;22)(q24.2;q11.2)

2.3 8例微缺失/微重复产前诊断阳性结果 例为微缺失,微缺失/微重复片段大部分在5 Mb以上。
确诊的8例微缺失/微重复病例中有3例为微重复,5 见表3。

表3 NIPT提示染色体微缺失/微重复产前诊断8例异常结果

序号	NIPT筛查结果	CMA结果	核型分析结果
1	dup(12p13.31-p13.33,6.65M)-M	arr[GRCh37]12p13.33p13.31(1808309_8394377)x3	46,XN,dup(12)(p13.31)mat
2	del(1p36.22-p36.33,11.27M)	arr[GRCh37]1p36.33p36.21(888659_14109114)x2 hmz	46,XN
3	dup(5p13.2-p14.3,12.06M)	arr[GRCh37]5p14.3p13.2(20737727_34096092)x3	46,XN,dup(5)(p13.2p14.3)
4	del(Xp22.2-p22.33,7.94M)	arr[GRCh37]Xp22.33p22.31(168552_8848857)x1 17q25.3(78273009_81041823)x3	46,X,del(X)(p22.31)
5	del(4q34.1-q35.1,10.4M)-F	arr[GRCh37]4q34.1q35.1(175212858_185385946)x1	46,XN,t(3;21)(q23;q22.2)del(4)(q34.1q35.1)
6	dup(15q11.2-q13.2,6.98M)	arr[GRCh37]15q11.2q13.3(22770422_32915723)x4	
7	del(17p13.2-p13.3,4.81M)	arr[GRCh37]14q32.33(105547950_107284437)x3 17p13.3p13.2(526_4960162)x1	
8	提示18q22.2q23存在8.95Mb的缺失	arr[GRCh37]18q22.2q23(67698164_78013728)x1	46,XN,del(18)(q22.2)

3 讨论

染色体病是出生缺陷一大遗传因素,据相关研究染色体异常在新生儿的发生率约为0.5%^[2];对于染色体异常筛查,NIPT与传统血清学筛查相比有较好的灵敏度、特异度,研究发现NIPT对常见染色体非整倍体(21-三体、18-三体、13-三体)的假阳性率分别是0.1%、0.5%、0.3%,与传统血清学筛查的假阳性率(分别为4.5%、4.2%、4.4%)相比优势明显^[3]。本研究结果提示无创产前基因检测对21-三体、18-三体有较高的检测效能,与郭凤莲、陈艺升、刘江悦等^[4-6]报道一致。13-三体的阳性预测值仅为9.5%,远低于21-三体、18-三体的阳性预测值,据相关研究^[4,7-8],13-三体综合征胎儿普遍存在胎盘较小,对孕妇外周血胎儿游离DNA浓度会造成影响,且存在限制性胎盘嵌合进而降低了阳性检出率。

本次研究中有57例NIPT筛查性染色体异常产前诊断,确诊28例,阳性预测值为49.1%,与王路明、黄婷婷等^[9-10]报道一致;异常核型以47,XXY为主,NIPT提示性染色体数目偏少14例,确诊阳性5例,仅有1例为45,X[70]/46,X,i(X)(q10)[25]嵌合体,其它4例核型为47,XXY或47,XXX。这一现象提示NIPT筛查性染色体数目偏少的准确性较差,可能原因有:①外周血游离DNA来源于母体及胎盘组织,而胎盘组织与羊水细胞的组织来源不同,因此当母体本身性染色体异常或胎盘组织有嵌合体时,会影响NIPT筛查性染色体异常的准确性。②性染色体中X染色体有更多基因,Y染色体的许多基因与X染色体为同源基因,易导致

测序定位错误。③据相关报道胎盘组织中来源于父源的X染色体更容易发生随机失活。④不同类型的性染色体异常的评估算法不同,当存在Y染色体时则是通过Y染色体的浓度去评估X染色体的风险值,其准确性较高。

其他染色体非整倍体NIPT筛查异常类型分布与魏友华等^[8,11]报道一致,8例行产前诊断,其中CMA诊断有2例为嵌合体,6例为染色体拷贝数变异;核型分析4例正常,4例异常。从本研究中可发现NIPT对其他染色体非整倍体异常的诊断准确性较差,但有一定的提示作用,可能原因有:①其他常染色体具有特殊性,其高风险大多数不可存活或多数在早期发生自发性流产,NIPT筛查阳性大部分是限制性胎盘嵌合所致或是CNV变异;②测序引物设计或染色体本身特性引起,如19号染色体的GC分布情况与其他染色体情况存在较大差异,在检测过程中,显示数据异常的概率较大^[9]。CMA对于染色体拷贝数变异或嵌合体有较高的诊断准确性,核型分析在培养细胞时由于细胞的特性会导致细胞的丢失,影响嵌合比例,且G显带的分辨率≥10 Mb,对于10 Mb以下的染色体结构变异诊断率较低。因此,当NIPT提示其他染色体非整倍体异常时,可能是染色体片段的拷贝数变异所引起的,建议产前诊断时需同时行CMA和染色体核型分析。

对于染色体微缺失/微重复,NIPT阳性预测值为40%,表明NIPT对染色体拷贝数变异筛查有一定的价值;确诊8例染色体微缺失/微重复的片段大部分在5 Mb以上,提示NIPT对于5 Mb以上的微缺失/微重复有较好的诊断准确性,

(下转第917页)

2型糖尿病患者尿KIM-1、PLA2R、sUA水平变化及对早期肾损伤的诊断价值

张培¹ 赵维丽^{2*} 李坤³ 张婷婷⁴ 徐运强³ 柴雪姣⁵

【摘要】目的 探究2型糖尿病(T2DM)患者尿肾损伤分子-1(KIM-1)、尿M型磷脂酶A2受体(PLA2R)、血尿酸(sUA)水平变化及对早期肾损伤(KI)的诊断价值。方法 选择2021年6月至2022年6月于石家庄市第二医院诊治的T2DM患者(T2DM组)98例,将同期在本院进行健康体检的50名健康人群纳入健康组,对比两组一般资料及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA、尿微量白蛋白/肌酐比(UACR)、血肌酐(sCr)等指标的差异。根据T2DM组患者是否合并KI,分为KI组($n=31$,T2DM合并早期KI),非KI组($n=67$,T2DM未合并早期KI),对比两组患者临床资料及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA等指标水平,采用多因素Logistics回归分析T2DM患者早期KI的相关因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析尿KIM-1、尿PLA2R、sUA对T2DM患者早期KI的诊断价值。结果 T2DM组患者UACR、sCr及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),KI组患者UACR、sCr及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA水平高于非KI组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistics回归分析显示:UACR及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA高水平是T2DM患者早期KI发生的危险因素($P<0.05$);ROC曲线分析显示:尿KIM-1、尿PLA2R、sUA及三者联合诊断早期KI的AUC分别为0.848、0.825、0.759、0.901,敏感度分别为0.68、0.84、0.74、0.97%,特异度分别为0.90、0.78、0.75、0.73,三者联合准确度最高($P<0.05$)。结论 尿KIM-1、尿PLA2R及sUA是T2DM患者早期KI发生的独立危险因素,可作为T2DM患者早期KI的有效生物标志物,且三者联合检测可显著提高早期KI的诊断效能。

【关键词】 2型糖尿病;早期肾损伤;肾损伤分子-1;M型磷脂酶A2受体;血尿酸

Changes in urinary KIM-1, PLA2R, and sUA levels in patients with type 2 diabetes mellitus and their diagnostic value for early kidney injury

ZHANG Pei¹, ZHAO Weili^{2*}, LI Kun³, ZHANG Tingting⁴, XU Yunqiang³, CHAI Xuejiao⁵

(1. Diabetes Examination Center, 2. Key Laboratory of Basic Medical Research on Diabetes, 3. The Laboratory Department, 4. Endocrinology Department, 5. Science and Education Section, Shijiazhuang No.2 Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

【ABSTRACT】 Objective To explore the changes of urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1), M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and serum uric acid (sUA) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and diagnostic value on early kidney injury (KI). Methods Ninety-eight patients with T2DM (T2DM group) who were diagnosed and treated at Shijiazhuang Second Hospital from June 2021 to June 2022 were selected. Additionally, 50 healthy individuals who received physical examinations at the hospital during the same period were included in the health group. The study compared the differences in general data and urinary KIM-1, PLA2R, and microalbumin/creatinine ratio (UACR), sUA, and serum creatinine (sCr) between the two groups. The T2DM group were further complicated based on whether the patients were complicated with early kidney injury (KI). The KI group consisted of 31, T2DM patients with early KI, while the non-KI group included 67 T2DM patients without early KI. Clinical data and levels of urinary KIM-1, urinary PLA2R, and sUA were compared between these groups. Multivariate logistics regression analysis was used to identify the associated factors of early KI in T2DM patients. Furthermore, a receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the diagnostic value of urinary KIM-1, PLA2R, and sUA in predicting early KI in T2DM patients. Results The levels of UACR, sCr, urinary KIM-1, urinary PLA2R, and sUA in the T2DM group were

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221654)

作者单位:1.石家庄市第二医院糖尿病检查中心,河北,石家庄050000

2.石家庄市第二医院河北省糖尿病基础医学研究重点实验室,河北,石家庄050000

3.石家庄市第二医院检验科,河北,石家庄050000

4.石家庄市第二医院内分泌科,河北,石家庄050000

5.石家庄市第二医院科教科,河北,石家庄050000

*通信作者:赵维丽, E-mail:smileeye123@163.com

higher than those in the healthy group, with statistical differences ($P<0.05$). The UACR, sCr, urinary KIM-1, urinary PLA2R, and sUA were higher in the KI group than in the non-KI group, with statistical differences ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that UACR, urinary KIM-1, urinary PLA2R, and sUA were risk factors affecting the occurrence of early KI in patients with T2DM ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUCs of urinary KIM-1, urinary PLA2R, sUA, and combined diagnostic value of early KI were 0.848, 0.825, 0.759 and 0.901, respectively. The sensitivities were 0.68, 0.84, 0.74 and 0.97, and the specificities were 0.90, 0.78, 0.75 and 0.73, respectively. The combination of the three levels had the highest accuracy ($P<0.05$).

Conclusion Urinary KIM-1, urinary PLA2R, and sUA are independent risk factors for early KI in patients with T2DM. They can be used as effective biomarkers for early KI in patients with T2DM. The combined detection of the three levels can significantly enhance the diagnostic value of early KI.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes mellitus; Early kidney injury; Kidney injury molecule-1; M-type phospholipase A2 receptor; Serum uric acid

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)病理特征为胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能减退^[1]。早期肾损伤(Early Kidney Injury, KI)是T2DM常见的微血管并发症,指患者未进展至显性慢性肾脏病时,已出现的肾脏结构或功能异常^[2]。尿微量白蛋白/肌酐比(Urine Microalbumin/Creatinine Ratio, UACR)为糖尿病肾脏病筛查的经典指标,但KI早期UACR可能暂时正常^[3]。因此,亟需寻找在早期阶段能更灵敏反映肾损伤变化的生物标志物。尿肾损伤分子-1(Urine Kidney Injury Molecule-1, KIM-1)是与肾小管间质纤维化程度密切相关的跨膜糖蛋白^[4]。M型磷脂酶A2受体(M-type Phospholipase A2 Receptor, PLA2R)是分布于足细胞表面的跨膜受体,与特发性膜性肾病发病、足细胞功能异常相关^[5]。血尿酸(Serum Uric Acid, sUA)是嘌呤代谢终产物,sUA升高与肾小球滤过率下降及尿蛋白排泄增加密切相关^[6]。基于此,本研究拟探讨T2DM患者尿KIM-1、PLA2R、sUA水平变化及对早期KI的诊断价值,以期对T2DM相关早期KI的精准诊断提供新依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年6月至2022年6月于石家庄市第二医院诊治的98例T2DM患者(T2DM组)作为研究对象进行前瞻性分析。纳入标准:①符合T2DM的诊断标准^[7];②病历资料完整;③精神状况良好,无明显意识障碍且身体机能完好;④愿意配合本研究;⑤年龄 ≥ 18 岁,T2DM病程 ≥ 6 个月;⑥患者及家属对本研究知情同意。排除标准:①合并原发性肾小球肾炎、继发性肾病等其他肾脏疾病,既往接受过肾脏替代治疗;②存在恶性肿瘤;③近3个月内使用过肾毒性药物;④严重免疫性疾病者;⑤严重全身感染性疾病;⑥妊娠期或哺乳期女性。将同期于本院进行健康体检且年龄、性别与T2DM组相匹配的50名健康人群纳入健康组且知情同意本研究。本研究获本院伦理委员会批准(批号SEY[2021]004号)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

查阅患者病历及健康人群体检报告,收集患者及健康人群性别、年龄、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)等一般资料。

1.2.2 实验室指标检测

取受试人群禁食水10h后晨起尿液3~4 mL,采用

BECKMAN-AU5800型全自动生化分析仪检测尿微量白蛋白、肌酐,并计算UACR(尿微量白蛋白/肌酐);采用酶联免疫吸附法(试剂盒购于上海心语生物科技有限公司)检测尿KIM-1;采用酶联免疫吸附法(试剂盒购于上海梵态生物科技有限公司)检测尿PLA2R抗原水平。取受试人群静脉血5 mL,3 000 r·min⁻¹离心10 min(离心半径15 cm)取血清,采用BECKMAN-AU5800型全自动生化分析仪检测血清肌酐(Serum Creatinine, sCr)、sUA水平。

1.2.3 早期KI判断标准及分组

符合以下情况之一:①随机UACR ≥ 30 mg/g;②尿蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24 h,且在3~6个月内检查UACR或尿蛋白排泄率,3次检查结果中至少2次达到或超过临界值^[8]。根据T2DM组患者是否合并KI,分为KI组($n=31$, T2DM合并早期KI),非KI组($n=67$, T2DM未合并早期KI)。

1.3 统计学分析

使用SPSS 26.00统计学软件对数据进行分析,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。采用多因素Logistics回归分析T2DM患者早期KI的相关因素,采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线分析尿KIM-1、尿PLA2R、sUA对T2DM患者早期KI的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

健康组与T2DM组性别、年龄、BMI等比较差异无统计学意义($P>0.05$);T2DM组患者UACR、sCr及尿KIM-1、PLA2R、sUA水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 KI组、非KI组临床资料比较

非KI组与KI组性别、年龄、BMI、T2DM病程、合并症等比较差异无统计学意义($P>0.05$);KI组患者UACR、sCr及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA水平高于非KI组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 T2DM患者早期KI的Logistic回归分析

以UACR、sCr及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA水平为自变量(连续变量经对数转换后纳入),以合并KI情况为因变量,进行Logistic回归分析,变量赋值。分析显示:UACR及尿

表1 两组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

指标	T2DM组 (n=98)	健康组 (n=50)	χ^2/t 值	P值
性别	男 53(52.17) 女 45(47.83)	23(46.00) 27(54.00)	0.866	0.352
年龄(岁)	53.83±6.31	54.25±6.85	0.372	0.710
BMI(kg/m ²)	22.96±1.92	22.44±1.71	1.615	0.108
UACR(mg/g)	28.47±6.58	19.01±3.74	9.052	<0.001
sCr(μmol/L)	76.90±7.03	74.04±6.81	2.365	0.019
尿KIM-1(ng/mL)	6.46±1.62	3.26±0.79	13.175	<0.001
尿PLA2R(RU/mL)	8.11±2.59	6.85±1.23	3.254	0.001
sUA(μmol/L)	331.13±37.26	295.21±31.25	5.846	<0.001

表2 KI组、非KI组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

指标	KI组 (n=31)	非KI组 (n=67)	χ^2/t 值	P值
性别	男 17(54.84) 女 14(45.16)	36(53.73) 31(46.27)	0.011	0.919
年龄(岁)	53.28±6.85	54.08±6.08	0.582	0.562
BMI(kg/m ²)	22.62±1.84	23.12±1.95	1.201	0.233
T2DM病程(年)	4.12±0.75	4.28±0.56	1.177	0.242
合并症				
高脂血症	9(29.03)	12(17.91)	1.557	0.212
冠心病	2(6.45)	6(8.96)	0.177	0.674
高血压	12(38.71)	16(23.88)	2.284	0.131
UACR(mg/g)	36.12±5.13	24.93±3.38	12.847	<0.001
sCr(μmol/L)	79.53±7.28	75.68±6.62	2.594	0.011
尿KIM-1(ng/mL)	7.77±1.82	5.86±1.09	6.461	<0.001
尿PLA2R(RU/mL)	10.11±3.09	7.19±1.66	6.086	<0.001
sUA(μmol/L)	346.43±36.56	309.42±31.51	5.137	<0.001

表3 T2DM患者早期KI的Logistic回归分析

因素	赋值	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
UACR(mg/g)	连续变量原值输入	0.429	0.111	14.937	1.536	1.235~1.909	<0.001
sCr(μmol/L)	连续变量原值输入	0.172	0.098	3.080	1.188	0.980~1.439	0.080
尿KIM-1(ng/mL)	连续变量原值输入	0.389	0.105	13.725	1.476	1.201~1.813	<0.001
尿PLA2R(RU/mL)	连续变量原值输入	0.289	0.085	11.560	1.335	1.130~1.577	<0.001
sUA(μmol/L)	连续变量原值输入	0.189	0.065	8.455	1.208	1.064~1.372	0.004

表4 尿KIM-1、尿PLA2R、sUA对T2DM患者早期KI的诊断效能

变量	AUC	95% 置信区间	敏感度	特异度	截断值
尿KIM-1	0.848	0.761~0.912	0.68	0.90	>7.23(ng/mL)
尿PLA2R	0.825	0.735~0.894	0.84	0.78	>9.25(RU/mL)
sUA	0.759	0.662~0.840	0.74	0.75	>334.23(μmol/L)
三者联合诊断	0.901	0.824~0.952	0.97	0.73	

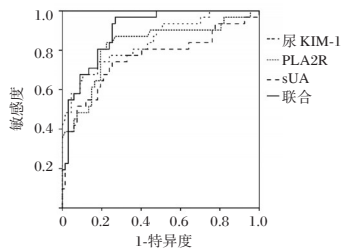


图1 ROC曲线图

因素,尿KIM-1水平与肾小管间质纤维化程度密切相关。T2DM患者因受高血糖、代谢紊乱等因素的长期影响,其近

KIM-1、尿PLA2R、sUA高水平是T2DM患者早期KI的危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 尿KIM-1、尿PLA2R、sUA对T2DM患者早期KI的诊断效能

ROC曲线显示,尿KIM-1、尿PLA2R、sUA及三者联合诊断T2DM患者早期KI的曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)分别为0.848、0.825、0.759、0.901,敏感度分别为0.68、0.84、0.74、0.97,特异度分别为0.90、0.78、0.75、0.73,三者联合诊断效能最高($P<0.05$)。见表4、图1。

3 讨论

UACR、sCr及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA可评估肾脏功能与损伤情况^[9-10]。韦唯等^[11]研究指出,随着患者糖尿病肾病病情严重程度增加,sCr和UACR水平升高。本研究中,T2DM组患者UACR、sCr及尿KIM-1、PLA2R、sUA水平高于健康组,KI组患者UACR、sCr及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA水平高于非KI组,Logistics回归分析进一步显示:UACR及尿KIM-1、尿PLA2R、sUA高水平是T2DM患者早期KI的危险因素。高血糖可通过非酶糖基化反应损伤肾小球基底膜的胶原蛋白和层粘连蛋白,导致肾小球基底膜增厚、孔隙增大,同时,胰岛素抵抗可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引起肾小球内高压,破坏滤过屏障^[12]。两者共同作用使UACR升高,并逐渐导致sCr升高。白伟娜等^[13]研究表明,KIM-1是糖尿病早期KI患者肾功能快速下降的危险

端肾小管上皮细胞同时面临氧化应激和炎症反应,导致细胞凋亡或功能障碍,使肾小管受损,尿KIM-1水平增加^[14]。高血糖和脂代谢紊乱还可激活活细胞内的蛋白激酶C通路,导致尿PLA2R表达异常^[15]。袁玉飞等^[16]研究表明,sUA是T2DM患者发生糖尿病肾脏的危险因素,T2DM患者因胰岛素抵抗,肝脏糖异生增强,同时高血糖刺激蛋白质分解,导致嘌呤代谢旺盛,sUA生成增加。

UACR主要用于监测肾小球慢性损伤,而肾小管损伤发生在肾小球滤过率显著下降或大量蛋白尿出现之前,故UACR对早期KI诊断敏感性不高^[17]。而KIM-1在sCr还未升高时就已呈现出异常升高,该指标可能为糖尿病患者早期KI的诊断提供预警。本研究显示,尿KIM-1、尿PLA2R、sUA及三者联合诊断早期KI的AUC分别为0.848、0.825、0.759、0.901,提示尿KIM-1、尿PLA2R、sUA均具有一定诊断效能,且三者联合诊断效能最高,联合检测可作为T2DM患者早期KI的优选诊断工具。尿KIM-1、尿PLA2R、sUA水平异常分别提示肾小管损伤、肾小球损伤、代谢紊乱相关损

伤,联合检测可全面捕捉早期KI的多维度特征,弥补单一指标仅反映单一损伤类型的局限性。

综上所述,尿KIM-1、尿PLA2R及sUA是T2DM患者早期KI发生的独立危险因素,可作为T2DM患者早期KI的有效生物标志物,且三者联合检测可显著提高早期KI的诊断效能。该研究不仅为T2DM早期KI的无创筛查提供了工具,还提示尿酸代谢异常可能直接参与肾小管损伤进程,成果有望降低终末期肾病发生率,为T2DM患者的综合管理提供了一定的理论依据。

参考文献

- [1] 郭航,王娟,刘向阳,等. 2型糖尿病患者胰岛 α 及 β 细胞功能与尿白蛋白/肌酐比值的相关性分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(3):329-334.
- [2] 潘锦婷,彭娟,赵少俐,等. 血尿酸水平变化及高尿酸血症对2型糖尿病患者肾损害进展影响及性别差异的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(3):171-176.
- [3] Sabah A, Niveen A, Zahran FE, et al. Diagnostic performance of kidney injury molecule-1 for detection of abnormal urinary albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes mellitus[J]. J Immunoassay Immunochem, 2021, 42(6):1954947-1954947.
- [4] 杨火保,刘进生,郑彩霞. NGAL、KIM-1、Th17细胞检测对脓毒症AKI患者预后的评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9):1529-1532.
- [5] Wang HZ, Gao MY, Deng LZ, et al. The level and clinical significance of serum soluble M-type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy[J]. Ren Fail, 2025, 47(1):2513006.
- [6] Waheed AY, Yin H, Liu J, et al. Gender-specific assessment of lipid profiles correlation with serum uric acid in non-dialysis chronic kidney disease patients: Prospective observational cross-sectional study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025,

30(16):1641978-1641978.

- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [8] 张新燕,陈丽娜,李艳博,等. 胰岛素抵抗替代指标与糖尿病早期肾损伤关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2025, 41(1):40-45.
- [9] 朱晓瑞,陆明,郭劝劝. 单核细胞/高密度脂蛋白比值、尿白蛋白/肌酐比值与糖尿病肾脏疾病严重程度及预后的相关性[J]. 临床肾脏病杂志, 2025, 25(3):194-200.
- [10] Mota A, Khonsha F, Nejabati H, et al. Biomarkers for diabetic nephropathy with a focus on kidney injury molecule-1 (KIM-1)[J]. Curr Diab Rev, 2024, 20(1):e280323215071.
- [11] 韦唯,汤晶. 血清URH、VASH-1、ATG7水平与2型糖尿病肾病患者病情程度及肾功能指标的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(2):365-368.
- [12] Huiwen R, Can W, Ying S, et al. Correlation between serum miR-154-5p and urinary albumin excretion rates in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study[J]. Front Med, 2020, 14(5):642-650.
- [13] 白伟娜,李坤,马莉. 尿KIM-1、UMOD、mAlb联合评估糖尿病早期肾损伤患者肾功能快速下降的价值[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(11):24-29.
- [14] Oliveira DEL, Paniz C, Moresco NR, et al. KIM-1 as a biomarker of kidney tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance[J]. J Bras Nefrol, 2025, 47(3):e20240123.
- [15] 王欢,山晓微,张德伟. 血清IgG/C3水平对磷脂酶A2受体抗体阴性的糖尿病伴蛋白尿患者膜性肾病的预测价值[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(12):977-982.
- [16] 袁玉飞,房忠卫,王扬,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病肾脏疾病相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2025, 33(4):264-268.
- [17] 曹冰,龚燕红,张萌萌,等. 血清SFRP5、FGF-21、KIM-1联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(6):738-741+747.

(上接第913页)

与王路明、叶小青等^[9,12-13]文献报道一致。因此,对于 ≥ 5 Mb染色体拷贝数变异NIPT筛查需在补充报告中加以提示。

综上所述,NIPT在胎儿染色体异常筛查中有较高的应用价值,对21-三体、18-三体、性染色体异常的阳性预测值较高,对于5 Mb以上的染色体拷贝数变异诊断有一定的准确性。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知[EB/OL]. 2016-11-09. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/201611/0e6fe5bac1664ebda8bc28ad0ed68389.shtml>
- [2] 陈鑫莘,朱娟,胡俊杰,等. 无创产前基因检测技术的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(6):484-488.
- [3] 谢清华,黎照环,谢锦慧. 无创产前基因检测技术对产前筛查指标异常孕妇的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(19):2915-2917.
- [4] 郭凤莲,张蕊,李雅格. 无创产前基因检测用于胎儿染色体非整倍体筛查的价值[J]. 中国实用医刊, 2024, 51(9):73-76.
- [5] 陈艺升,仇英,应春妹. 无创产前基因检测在产前一线筛查中的应用价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(2):112-115.
- [6] 刘江悦,张玲莉,钱然,等. 羊水产前诊断与无创产前基因检测在产前诊断中的临床价值[J]. 现代医学与健康研究电子

杂志, 2022, 6(5):14-17.

- [7] 李华锋,徐从红,冯桐,等. 无创产前基因检测筛查胎儿染色体异常的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(8):1087-1091.
- [8] 魏友华,王蕊,奚美霞,等. 孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查结果的回顾性分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(8):933-938.
- [9] 王路明,周赤燕,胡月,等. 12085例无创产前基因检测在胎儿染色体异常筛查中的临床应用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(10):1069-1073.
- [10] 黄婷婷,卢婉,刘艳秋. 无创产前基因检测在性染色体非整倍体产前筛查中的应用[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2):209-211+224.
- [11] Lai Y, Zhu X, He S, et al. Performance of Cell-Free DNA Screening for Fetal Common Aneuploidies and Sex Chromosomal Abnormalities: A Prospective Study from a Less Developed Autonomous Region in Mainland China[J]. Genes (Basel), 2021, 12(4):478.
- [12] Konya M, Czimbalmos A, Loczi L, et al. Genome-Wide, Non-Invasive Prenatal Testing for rare chromosomal abnormalities: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. PLoS One, 2024, 19(11):e0308008.
- [13] 叶小青,高雅,宋西卫,等. 基于低深度测序的无创产前基因检测技术对胎儿染色体拷贝数变异的检测效能评估[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5):380-384.

冠心病患者血清BNP、Cys-C、ApoA1/ApoB比值与冠脉病变程度的关系

胡怡 石成* 王珊珊

【摘要】目的 探讨冠心病患者血清脑钠肽(BNP)、胱抑素C(Cys-C)、载脂蛋白A1/载脂蛋白B(ApoA1/ApoB)比值变化,分析其与冠状动脉病变程度的相关性。**方法** 回顾性纳入2023年1月至2025年7月南京市雨花医院的110例冠心病患者(观察组),依据Gensini评分将冠心病患者分为轻度(<20分, $n=33$)、中度(20~50分, $n=50$)及重度病变组(>50分, $n=27$),选取同期110名健康体检者(对照组),比较两组以及观察组不同冠脉病变程度亚组BNP、Cys-C及ApoA1/ApoB比值差异;采用Pearson相关分析评估各血清指标与Gensini评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对冠脉重度病变的预测价值。**结果** 与对照组相比,观察组血清BNP、Cys-C、ApoB水平更高,ApoA1水平及ApoA1/ApoB比值更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清BNP、Cys-C、ApoB水平为:重度病变组>中度病变组>轻度病变组,ApoA1水平及ApoA1/ApoB比值为:重度病变组<中度病变组<轻度病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清BNP、Cys-C水平与Gensini评分呈正相关,ApoA1/ApoB比值与Gensini评分呈负相关($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清BNP、Cys-C、ApoA1/ApoB比值预测冠心病患者冠脉重度病变的AUC分别为0.826、0.772、0.849,均具有良好的预测效能($P<0.05$);三指标联合预测的AUC为0.913,高于各指标单独检测($P<0.05$)。**结论** 血清BNP、Cys-C水平升高及ApoA1/ApoB比值降低与冠心病患者冠脉病变程度密切相关,三指标联合检测对冠脉重度病变具有更高预测价值。

【关键词】 冠心病;冠状动脉病变程度;脑钠肽;胱抑素C;载脂蛋白A1/载脂蛋白B比值

Relationship between serum BNP, Cys-C, ApoA1/ApoB ratio and the severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease

HU Yi, SHI Cheng*, WANG Shanshan

(Laboratory Department, Nanjing Yuhua Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210039)

【ABSTRACT】 Objective To explore the changes of serum brain natriuretic peptide (BNP), cystatin C (Cys-C) and apolipoprotein A1/apolipoprotein B (ApoA1/ApoB) ratio in patients with coronary heart disease, and to analyze their correlation with the severity of coronary lesions. **Methods** A total of 110 patients with coronary heart disease (observation group) at Nanjing Yuhua Hospital and 110 healthy controls (control group) were retrospectively enrolled between January 2023 and July 2025. The study aimed to compare the differences in BNP, Cys-C, and ApoA1/ApoB ratio between the two groups. Based on Gensini scores, patients in the observation group were divided into mild lesion group (<20 points, 33 cases), moderate lesion group (20-50 points, 50 cases) and severe lesion group (>50 points, 27 cases). The study then compared the differences in all indicators among the three groups. Furthermore, the correlation between serum indicators and Gensini score was evaluated by Pearson correlation analysis. The predictive efficiency of each indicator for severe coronary lesions was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared to the control group, levels of serum BNP, Cys-C, and ApoB were higher, while ApoA1 level and ApoA1/ApoB ratio were lower in the observation group ($P<0.05$). In the mild lesion group, moderate lesion group and severe lesion group, levels of serum BNP, Cys-C, and ApoB gradually increased, while ApoA1 levels and ApoA1/ApoB ratio gradually decreased ($P<0.05$). The levels of serum BNP and Cys-C were positively correlated with the Gensini score, while the ApoA1/ApoB ratio was negatively correlated with it ($P<0.05$). ROC curves analysis showed that the AUC values of serum BNP, Cys-C, and ApoA1/ApoB ratio for predicting severe coronary lesions were 0.826, 0.772 and 0.849, respectively, all indicating good predictive efficiency ($P<0.05$). The AUC of combined detection was 0.913, which was greater than that of a single indicator ($P<0.05$). **Conclusion** The increase in serum BNP

基金项目:江苏省卫生健康委员会项目(2023LK0351)

作者单位:南京市雨花医院检验科,江苏,南京210039

*通信作者:石成, E-mail: 1752632772@qq.com

and Cys-C, as well as the decrease in the ApoA1/ApoB ratio are closely related to the severity of coronary lesions in patients with coronary heart disease. The combined detection of all three factors has a higher predictive value for severe coronary lesions.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Severity of coronary lesion; Brain natriuretic peptide; Cystatin C; Ratio of apolipoprotein A1/apolipoprotein B

冠心病是严重危害患者生存的心血管疾病,精准评估其冠脉病变程度对治疗方案制定及预后判断至关重要^[1]。冠状动脉造影虽是评估的“金标准”,但受限于有创操作的特性及偏高的检查成本,难以作为常规手段广泛开展^[2]。血清学指标具有无创、便捷、可重复检测的优点,在心血管疾病的评估中应用广泛。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)在心肌缺血和心室负荷增加时显著升高,可反映心血管疾病的严重程度^[3]。胱抑素C(cystatin C, Cys-C)不仅是敏感的肾功能指标,还能通过促进平滑肌细胞增殖和脂质沉积参与动脉粥样硬化进程^[4]。载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)和载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)是脂质代谢的关键指标,二者比值(ApoA1/ApoB)能较全面地反映致动脉粥样硬化与抗动脉粥样硬化脂蛋白的平衡状态^[5]。本研究通过比较冠心病患者与健康者的BNP、Cys-C及ApoA1/ApoB比值,分析其不同病变程度患者中的变化,旨在探讨上述指标对冠脉重度病变的预测效能,以期临床评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性选取研究对象,其中观察组为2023年1月至2025年7月于南京市雨花医院治疗的110例冠心病患者,对照组为本院同期参与体检的110名健康者。观察组包括60例男性和50例女性,年龄范围为50至90岁,平均年龄为(71.52±7.91)岁。对照组包括58例男性和52例女性,年龄范围为51至90岁,平均年龄为(72.13±8.24)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

观察组纳入标准:①符合冠心病的诊断标准^[6];②年龄大于18岁;③临床资料完整。排除标准:①急性心肌梗死发病<72 h者;②合并严重肝肾功能衰竭、恶性肿瘤、自身免疫性疾病;③合并心力衰竭(纽约心脏病协会心功能分级Ⅲ~Ⅳ级)、心肌病、瓣膜性心脏病者;④近期(1个月内)有感染、手术、创伤史者;⑤正在接受免疫抑制剂、激素等影响炎症指标或脂质代谢药物治疗者。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集与检测

于入院或体检当日晨间空腹采集所有研究对象肘静脉血5 mL,室温静置30 min后,3 000 r/min离心15 min,离心半径10 cm,分离血清并保存于-80℃冰箱待测。BNP水平采用化学发光免疫分析法检测,Cys-C水平用颗粒增强免疫比浊法检测,ApoA1、ApoB水平采用免疫透射比浊法检测。根据检测得到的血清ApoA1、ApoB水平,计算得到ApoA1/ApoB比值。

1.2.2 Gensini评分方法

所有冠心病患者均经冠状动脉造影检查确诊,由2名经验丰富的医师在造影图像下独立采用Gensini评分系统^[7]评估冠脉病变程度,其中狭窄<25%为1分,25%~49%为2分,50%~74%为4分,75%~89%为8分,90%~99%为16分,100%为32分;病变部位按权重赋值,左主干×5,前降支近段×2.5、中段×1.5,回旋支近段×2.5、远段×1,右冠状动脉、后降支及左室后支均×1。各病变血管狭窄评分与对应权重相乘后求和,即为Gensini评分。依据总评分将观察组分为轻度(<20分)、中度(20~50分)、重度(>50分)病变组。

1.3 统计学方法

数据处理采用SPSS 26.0软件,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验;多组比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用LSD- t 检验;计数资料以[n(%)]呈现,组间比较用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析探讨血清BNP、Cys-C、ApoA1/ApoB比值与Gensini评分的相关性;采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(Area Under the Curve, AUC),评估各血清指标对冠心病患者冠脉重度病变的预测效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清指标水平比较

与对照组相比,观察组血清BNP、Cys-C、ApoB水平更高,ApoA1水平及ApoA1/ApoB比值更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP (pg/mL)	Cys-C (mg/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)	ApoA1/ ApoB
对照组	110	72.53±9.82	0.81±0.24	1.36±0.22	0.78±0.11	1.74±0.24
观察组	110	218.61±45.33	1.35±0.36	0.93±0.21	1.21±0.25	0.77±0.10
t 值		33.033	13.090	14.828	16.512	39.129
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组不同冠脉病变程度亚组血清指标水平比较

血清BNP、Cys-C、ApoB水平为:重度病变组>中度病变组>轻度病变组,ApoA1水平及ApoA1/ApoB比值为:重度病变组<中度病变组<轻度病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清指标与Gensini评分的相关性分析

Pearson相关性结果显示,血清BNP水平与Gensini评分呈显著正相关($r=0.673, P<0.001$);Cys-C水平与Gensini评分呈显著正相关($r=0.598, P<0.001$);ApoA1/ApoB比值与

表2 观察组不同冠脉病变程度亚组血清指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP(pg/mL)	Cys-C(mg/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	ApoA1/ApoB
轻度病变组	33	169.34±30.51	1.10±0.18	1.09±0.18	1.05±0.13	1.04±0.14
中度病变组	50	221.62±38.73 ^a	1.36±0.26 ^a	0.92±0.17 ^a	1.22±0.17 ^a	0.75±0.13 ^a
重度病变组	27	273.25±42.62 ^{ab}	1.64±0.28 ^{ab}	0.76±0.14 ^{ab}	1.39±0.20 ^{ab}	0.55±0.11 ^{ab}
F值		57.287	36.335	29.432	30.786	111.758
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

Gensini 评分呈显著负相关($r=-0.625, P<0.001$)。

2.4 血清指标对冠心病患者冠脉重度病变的预测效能分析

ROC 曲线分析结果显示,血清 BNP、Cys-C 及 ApoA1/ApoB 比值预测冠心病患者冠脉重度病变的 AUC 分别为 0.826、0.772、0.849,均具有良好的预测效能($P<0.05$)。将上述三项指标联合检测时,其预测冠脉重度病变的 AUC 为 0.913,高于各指标单独检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表3 血清指标预测冠心病患者冠脉重度病变的 ROC 曲线分析

指标	最佳截断值	AUC 值	95%CI 置信区间	敏感度	特异度	P 值
BNP(pg/mL)	256.933	0.826	0.727-0.900	0.78	0.75	<0.05
Cys-C(mg/L)	1.487	0.772	0.666-0.857	0.70	0.76	<0.05
ApoA1/ApoB	0.591	0.849	0.754-0.918	0.85	0.73	<0.05
联合		0.913	0.844-0.958	0.89	0.72	<0.05

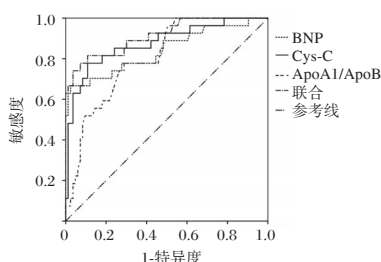


图1 ROC 曲线图

3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病是全球范围内高发的心血管疾病,其冠脉病变程度直接影响治疗方案制定与预后评估。冠状动脉造影虽为评估冠脉病变的金标准,但因其有创、成本较高等局限,无法作为常规普及筛查手段^[9]。血清学指标具有无创、便捷、可重复检测的优势,可作为辅助评估冠脉病变程度的重要手段。因此,探寻灵敏度与特异度较高的血清标志物,用于冠脉病变严重程度的风险分层,具有重要临床意义。本研究聚焦血清 BNP、Cys-C 及 ApoA1/ApoB 比值,系统分析其与冠心病患者冠脉病变程度的相关性及其预测价值,结果显示三指标均与冠脉病变程度密切相关,且联合检测对重度病变的预测效能更优,为临床精准评估提供了可靠参考。

本研究中,观察组血清 BNP 水平高于对照组,且随冠脉病变程度加重逐渐升高,BNP 水平表现为重度病变组>中度病变组>轻度病变组,与 Gensini 评分呈显著正相关,这一结果与曾宪斌等^[9]的研究结论一致。BNP 作为心室负荷敏感标志物,其分泌量与心肌缺血范围、心室功能损伤程度呈正

相关^[10]。当冠脉狭窄程度较轻时,心肌缺血处于代偿阶段,BNP 分泌轻度升高;随病变进展至重度狭窄,心肌持续严重缺血,心室重构加剧,BNP 分泌显著增加^[11]。ROC 曲线分析显示,BNP 预测冠脉重度病变的 AUC 为 0.826,提示其对重度病变具有良好的识别能力,与夏楠等^[12]报道的结果相符。本研究发现,Cys-C 在观察组中的水平高于对照组,且与冠脉病变程度及 Gensini 评分呈正相关。这一现象并非仅与肾功能相关,更与动脉粥样硬化的病理进程密切相关。研究表明^[13],Cys-C 可通过促进血管平滑肌细胞增殖、抑制基质金属蛋白酶活性,加速脂质沉积与斑块形成,参与动脉粥样硬化的发生发展。李小成等^[14]在冠心病患者的研究中发现,Cys-C 水平随冠脉病变加重而升高,其机制可能与 Cys-C 诱导氧化应激反应,促进炎症因子释放,加剧血管内皮损伤有关。本研究中,Cys-C 预测冠脉重度病变的 AUC 为 0.772,虽低于 BNP,但仍具备良好的预测效能,提示 Cys-C 可作为评估冠脉病变程度的辅助指标。

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的核心危险因素。本研究结果显示,观察组 ApoA1 水平及 ApoA1/ApoB 比值低于对照组,且随冠脉病变加重逐渐降低,表现为重度病变组<中度病变组<轻度病变组,与 Gensini 评分呈显著负相关。ApoA1 主要参与高密度脂蛋白介导的胆固醇逆向转运,具有抗动脉粥样硬化作用,其水平降低会导致胆固醇清除能力下降,加速脂质在血管壁沉积^[15];而 ApoB 主要存在于低密度脂蛋白中,可介导低密度脂蛋白与血管内皮细胞受体结合,促进脂质沉积与斑块形成,其水平升高会加剧动脉粥样硬化进程^[16]。ApoA1/ApoB 比值整合了两者的病理意义,能更精准反映脂质代谢紊乱对冠脉病变的影响。本研究中,ApoA1/ApoB 比值预测冠脉重度病变的 AUC 为 0.849,敏感度达 85.19%,提示其对重度病变具有较高的识别价值。进一步研究发现,联合检测预测冠脉重度病变的 AUC 为 0.913,高于各指标单独检测。分析原因,三指标从不同病理机制参与冠脉病变进程:BNP 反映心肌缺血与心室负荷状态,Cys-C 参与血管炎症与粥样硬化形成,ApoA1/ApoB 比值体现脂质代谢紊乱程度,联合检测可实现多维度、全方位评估冠脉病变状态,弥补单一指标评估的局限性。

综上,血清 BNP、Cys-C 水平升高及 ApoA1/ApoB 比值降低与冠心病患者冠脉病变程度密切相关,三指标均可作为评估冠脉病变程度的无创指标,且联合检测对冠脉重度病变具有更高的预测价值。

(下转第 924 页)

卵巢癌患者血清DJ-1水平与肿瘤恶性生物学行为的关系

李苗 金海红 付静静 韩琨 龚姗*

[摘要] **目的** 探讨卵巢癌患者血清帕金森病相关蛋白DJ-1(DJ-1)水平与肿瘤恶性生物学行为的关系。**方法** 选择2022年5月至2024年5月间在秦皇岛市第一医院确诊并接受卵巢癌根治术的原发性卵巢癌患者80例作为卵巢癌组,同期在本院进行手术治疗的卵巢巧克力囊肿患者50例作为卵巢良性病变组。对比两组血清DJ-1水平及病灶组织中恶性生物学行为相关基因mRNA表达差异。采用Pearson检验评估卵巢癌患者血清DJ-1水平与肿瘤恶性生物学行为的相关性。**结果** 卵巢癌组患者血清中DJ-1水平显著高于卵巢良性病变组($P<0.05$)。与卵巢良性病变组相比,卵巢癌组病灶组织中增殖相关基因 *FUNDC1*、*MACC1*、*PCNA* 及侵袭/抗凋亡相关基因 *PELPI*、*Survivin*、*NF- κ B*、*Bcl-2* mRNA表达升高,而 *FAP-1*、*BRMS1*、*NM23-H2* 及 *Bax* mRNA表达降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。相关性分析发现,卵巢癌患者血清DJ-1水平与上述增殖、侵袭、凋亡基因mRNA表达量呈中度至高度相关($|r|=0.577\sim 0.831$, $P<0.05$)。**结论** 卵巢癌患者血清DJ-1水平异常升高,且与癌细胞增殖、侵袭、凋亡相关基因表达密切相关,提示其可能具有作为评估卵巢癌恶性程度辅助标志物的潜在价值;其在早期诊断和预后评估中的作用仍需进一步验证。

[关键词] 卵巢癌;DJ-1;增殖基因;侵袭基因;凋亡基因

Relationship between serum DJ-1 level and malignant biological behavior in patients with ovarian cancer

LI Miao, JIN Haihong, FU Jingjing, HAN Kun, GONG Shan*

(Qinhuangdao First Hospital Gynecology Department, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum Parkinsonism associated deglycase DJ-1 (DJ-1) level and malignant biological behavior in patients with ovarian cancer. **Methods** A total of 80 patients with primary ovarian cancer who underwent radical resection at Qinhuangdao First Hospital from May 2022 to May 2024 were selected as the ovarian cancer group, and 50 patients with ovarian chocolate cysts treated during the same period were chosen as the benign ovarian lesions group. Serum DJ-1 levels and mRNA expression of genes related to malignant biological behavior in lesion tissues were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between serum DJ-1 level and malignant biological behavior in ovarian cancer patients. **Results** The serum DJ-1 level in the ovarian cancer group was significantly higher than that in the benign ovarian lesions group ($P<0.05$). Compared to the benign ovarian lesions group, the ovarian cancer group showed increased mRNA expression of proliferation-related genes (*FUNDC1*, *MACC1*, and *PCNA*) and invasion/anti-apoptosis-related genes (*PELPI*, *Survivin*, *NF- κ B*, and *Bcl-2*), but decreased expression of *FAP-1*, *BRMS1*, *NM23-H2*, and *Bax* (all $P<0.05$). Correlation analysis showed that serum DJ-1 level was moderately to strongly correlated with the expression of these genes ($|r|=0.577\sim 0.831$, $P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum DJ-1 levels in ovarian cancer patients are closely associated with malignant biological behavior and may serve as a potential auxiliary biomarker for assessing tumor aggressiveness. Further validation is needed to determine its value in early diagnosis and prognosis.

[KEY WORDS] Ovarian cancer; DJ-1; Proliferation gene; Invasive genes; Apoptosis gene

卵巢癌是女性发病率较高的恶性肿瘤性疾病,由于早期临床症状不显著等原因,部分患者至确诊时已错失最佳治疗时机,对女性的生命健康造成极大威胁^[1-2]。病理检查是卵巢癌确诊的金标准,但由于卵巢位于腹腔深处、穿刺风险较

大且难以普及等原因,无法作为卵巢癌早期筛查及病情评估的常规手段。血清标本获取容易且可重复检查,寻找与卵巢癌关系密切的血清指标是目前卵巢癌研究的热点之一。帕金森病相关蛋白DJ-1(Parkinsonism associated deglycase DJ-1,

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221606)

作者单位:秦皇岛市第一医院妇科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:龚姗, E-mail: gsmmei201@163.com

DJ-1)是近年来受到关注的与泌尿生殖系统肿瘤发生发展密切相关的分子,既往研究已发现其在卵巢癌组织和血清中存在异常表达^[3]。本研究检测卵巢良恶性病变患者血清中DJ-1蛋白水平,并结合病灶组织中增殖、侵袭及凋亡相关基因mRNA表达进行分析,旨在初步评估血清DJ-1在反映卵巢癌恶性程度方面的潜在价值,为后续临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2022年5月至2024年5月间在秦皇岛市第一医院确诊并接受卵巢癌根治术的原发性卵巢癌患者80例作为卵巢癌组,纳入标准:①经术中组织病理证实为原发性卵巢癌^[4];②首次确诊卵巢癌、既往无相关病史及治疗史;③卵巢癌根治术前未经放化疗等保守治疗;④患者本人签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤性疾病;②既往卵巢手术史;③合并活动性感染;④妊娠或者哺乳期女性。取同期在本院进行手术治疗的卵巢巧克力囊肿患者50例作为卵巢良性病变组,疾病性质经术中病理确诊,患者本人签署知情同意书。本院伦理委员会审核、批准此次研究实施。

1.2 血清DJ-1水平检测

术前留取两组的空腹外周静脉血标本5.0 mL,于4℃条件下、离心半径10 cm,以1 000 r×g离心10 min分离血清,随后使用赛默飞世尔FC型全自动酶标仪,采用双抗体夹心法测定其中DJ-1蛋白水平。

1.3 卵巢癌恶性生物学行为相关基因表达量检测

术中留取两组的卵巢病变组织标本并冻存于液氮罐中。其中卵巢良性病变组用于RNA提取的标本为术中切取并经病理证实的卵巢巧克力囊肿囊壁组织,不包括囊液或囊内容物。检测时复温标本,采用RT-qPCR法测定其中卵巢癌恶性生物学行为相关基因的表达量。具体步骤包括:①抽提样品RNA:冻存样品室温放置5 min后充分溶解,每1 mL TRIzol 试剂裂解样品中加入0.2 mL 氯仿,振荡混匀后静置分层,4℃下12 000 r/min离心15 min。取上层水相并加等体积异丙醇沉淀RNA,洗涤、干燥后加入无RNA酶水40 μL使之完全溶解;②采用紫外吸收法检测RNA质量;③合成样品cDNA:反应体系包括上下游引物0.2 μL、逆转录buffer 2 μL、dNTP 0.1 μL、逆转录酶MMLV 0.5 μL、DEPC水5 μL、RNA模板2 μL;④进行β-actin实时定量PCR;⑤绘制梯度稀释标准曲线;⑥进行待测基因实时定量PCR:反应体系包括上下游引物各1 μL、SYBR Green I染料10 μL、dNTP 1 μL、Taq聚合酶2 μL、待测样品cDNA 5 μL、ddH₂O 30 μL。文中涉及的目标基因包括:①卵巢癌增殖相关基因:FUNDC1、MACC1、PCNA、FAP-1;②卵巢癌侵袭相关基因:PELPI、BRMS1、NM23-H2;③卵巢癌凋亡相关基因:Survivin、NF-κB、Bax、Bcl-2。所有样本(包括卵巢癌组和卵巢良性病变组)的基因表达量均通过2^{-ΔΔCt}法进行计算,并以卵巢良性病变组样本的平均表达量作为校准基准(设为1.0)。引物序列见表1。

表1 RT-qPCR引物序列

基因名称	引物方向	引物序列(5'→3')	产物大小
FUNDC1	Forward	GGAGAAGCTGAAGAAGGCGA	121
	Reverse	CCTTCTTCATCCCGAACACC	
MACC1	Forward	TGCTGCTCAAGGACTACGAC	154
	Reverse	CACAGGAACAGGTCGTTGGT	
PCNA	Forward	TGTTGAAGCCAAGACTGGAG	138
	Reverse	CAGCGGTAGGTGTCGTGATC	
FAP-1	Forward	CACCAACAAGCTCACCAAGG	147
	Reverse	TGCTGGTCTTGTAGTGGCAT	
PELPI	Forward	CAAGAAGCTGGAGAAGCGGT	112
	Reverse	GTCTTGGCTGCTTCGTTGTG	
BRMS1	Forward	AGCTCAAGGAGCTGAAGCAC	165
	Reverse	TGTCCTTGATGCCCTTCTCC	
NM23-H2	Forward	ATGGACAAGCCTAACCTGGC	143
	Reverse	TCATTGTCGCTCTCCTCACC	
Survivin	Forward	CCTGGCAGCCCTTTCTCAA	102
	Reverse	CCTCAAGAAACCAGCCTCA	
NF-κB	Forward	ATGGCAGACGATGATCCCTAC	189
	Reverse	CTGTCTGTGAGTCAATGTCGC	
Bax	Forward	CCCAGAGAGGTCTTTTCCGAG	104
	Reverse	CCAGCCCATGATGGTTCTGAT	
Bcl-2	Forward	GGTGGGGTCATGTGTGTGG	108
	Reverse	CGGTTCAGGTACTCAGTCATCC	
β-actin	Forward	CACCATTGGCAATGAGCGGTTTC	150
	Reverse	AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT	

1.4 统计学方法

计数资料的两组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均值±方差表示;两组间比较采用t检验;两变量间的相关性分析采用Pearson检验。统计软件选择SPSS 20.0,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及血清DJ-1水平比较

两组年龄、体质指数组间差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。卵巢癌组患者血清中DJ-1水平高于卵巢良性病变组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组一般资料及血清DJ-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄	BMI(Kg/m ²)	DJ-1
卵巢癌组	80	63.28±9.14	23.17±2.88	11.74±1.95
卵巢良性病变组	50	63.40±8.79	23.09±2.95	7.58±0.92
t值		-0.073	0.153	16.386
P值		0.942	0.879	0.000

2.2 卵巢癌增殖相关基因

卵巢癌组患者病灶组织中FUNDC1、MACC1、PCNA mRNA的表达量高于卵巢良性病变组,FAP-1 mRNA的表达量低于卵巢良性病变组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 卵巢癌侵袭相关基因

卵巢癌组患者病灶组织中PELPI mRNA的表达量高于卵巢良性病变组,BRMS1、NM23-H2 mRNA的表达量低于卵巢良性病变组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表3 两组病灶组织中卵巢癌增殖相关基因 mRNA 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FUNDC1	MACC1	PCNA	FAP-1
卵巢癌组	80	1.31±0.16	1.28±0.18	1.55±0.22	0.71±0.10
卵巢良性病变组	50	1.00±0.10	1.00±0.12	1.00±0.11	1.00±0.09
t值		13.601	10.667	17.519	21.167
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

表4 两组病灶组织中卵巢癌侵袭相关基因 mRNA 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PELP1	BRMS1	NM23-H2
卵巢癌组	80	1.62±0.19	0.74±0.09	0.66±0.08
卵巢良性病变组	50	1.00±0.11	1.00±0.10	1.00±0.12
t值		23.574	20.000	24.119
P值		0.000	0.000	0.000

2.4 卵巢癌凋亡相关基因

卵巢癌组患者病灶组织中 *Survivin*、*NF-κB*、*Bcl-2* mRNA 的表达量高于卵巢良性病变组, *Bax* mRNA 的表达量低于卵巢良性病变组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组病灶组织中卵巢癌凋亡相关基因 mRNA 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Survivin	NF-κB	Bax	Bcl-2
卵巢癌组	80	1.85±0.23	1.60±0.19	0.83±0.10	1.40±0.17
卵巢良性病变组	50	1.00±0.12	1.00±0.11	1.00±0.09	1.00±0.10
t值		27.597	23.094	12.126	16.893
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 相关性分析

Pearson 检验发现, 卵巢癌患者血清 DJ-1 水平与卵巢癌增殖相关基因 *FUNDC1*、*MACC1*、*PCNA* mRNA 表达量呈正相关, 与 *FAP-1* mRNA 表达量呈负相关; 与卵巢癌侵袭相关基因 *PELP1* mRNA 表达量呈正相关, 与 *BRMS1*、*NM23-H2* mRNA 表达量呈负相关; 与卵巢癌凋亡相关基因 *Survivin*、*NF-κB*、*Bcl-2* mRNA 表达量呈正相关, 与 *Bax* mRNA 表达量呈负相关 ($P < 0.05$)。见表6。

表6 卵巢癌患者血清 DJ-1 水平与相关基因表达量的相关性分析

	r 值	P 值
<i>FUNDC1</i> ^b	0.673	<0.001
<i>MACC1</i> ^b	0.742	<0.001
<i>PCNA</i> ^b	0.688	<0.001
<i>FAP-1</i> ^b	-0.809	<0.001
<i>PELP1</i> ^b	0.736	<0.001
<i>BRMS1</i> ^a	-0.577	0.028
<i>NM23-H2</i> ^b	-0.715	<0.001
<i>Survivin</i> ^a	0.596	0.021
<i>NF-κB</i> ^a	0.662	0.019
<i>Bax</i> ^b	-0.709	<0.001
<i>Bcl-2</i> ^b	0.831	<0.001

注: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$ 。

3 讨论

DJ-1 是一种兼具氧化应激调控、细胞保护及信号转导

调节作用的多功能蛋白, 已被证实参与多种肿瘤的发生发展^[5-6]。本研究发现, 卵巢癌患者血清 DJ-1 水平显著高于卵巢良性病变组, 提示 DJ-1 异常升高可能与卵巢癌的发生及恶性进展有关。

FUNDC1 基因通过调控 p53/p21 途径调节卵巢癌细胞的增殖活性, 龙映妃等^[7]的研究明确其在卵巢癌组织中表达上调。*MACC1* 基因可能通过影响肿瘤细胞增殖周期而调节其增殖活力, 其在卵巢癌组织中的表达量与肿瘤恶性程度呈正相关^[8-9]。*PCNA* 是在增殖细胞中合成的多肽, 是细胞增殖活性的标记, 高表达的 *PCNA* 多提示肿瘤细胞增殖活跃、预后较差^[10]。*FAP-1* 可影响细胞增殖周期以及细胞凋亡率, 有研究指出提高该基因表达可增加癌细胞的化疗敏感性, 可能是卵巢癌治疗的新靶点之一^[11-12]。文中卵巢癌组病灶组织中 *FUNDC1*、*MACC1*、*PCNA* mRNA 的表达量较高, *FAP-1* mRNA 的表达量较低, 与各个基因的病理作用吻合。相关性分析发现, 卵巢癌患者血清 DJ-1 水平与 *FUNDC1*、*MACC1*、*PCNA* mRNA 的表达量呈正相关, 与 *FAP-1* mRNA 的表达量呈负相关, 可见血清 DJ-1 水平可直接反映卵巢癌相关增殖基因的表达量、间接反映卵巢癌细胞增殖旺盛程度。

PELP1 可增强人卵巢癌 OVCAR3 细胞株的侵袭能力, 可能与其上调基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达相关^[13]。*BRMS1* 基因可能通过抑制磷酸肌醇信号转导, 影响细胞内钙离子浓度, 从而削弱癌细胞的侵袭转移能力, 同时该基因与 mSin3-HDAC 复合体相互作用而抑制癌细胞 DNA 正常转录等相关^[14]。*NM23-H2* 基因通过对其下游 *TSP1*、*NDRG1* 等基因进行调控从而抑制癌细胞侵袭转移。本研究中卵巢癌组病灶组织中 *PELP1* mRNA 的表达量较高而 *BRMS1*、*NM23-H2* mRNA 的表达量较低。相关性分析发现, 卵巢癌患者血清中 DJ-1 的水平与 *PELP1* mRNA 的表达量呈正相关, 与 *BRMS1*、*NM23-H2* mRNA 的表达量呈负相关, 可见卵巢癌患者血清 DJ-1 水平可间接反映癌细胞的侵袭能力。

Survivin、*NF-κB*、*Bcl-2* 均是临床研究较多的抗凋亡基因, 在绝大多数恶性肿瘤组织中呈异常高表达, 且具体表达量与肿瘤恶性程度呈正相关, 可抑制癌细胞凋亡并促进其异常增殖^[15-16]。*Bax* 基因属于 *Bcl-2* 家族, 具有促凋亡作用, 可对抗 *Bcl-2* 对癌细胞凋亡的抑制作用, 肿瘤发生时 *Bcl-2*/*Bax* 表达平衡被打破^[17]。本研究中卵巢癌患者病灶组织中 *Survivin*、*NF-κB*、*Bcl-2* mRNA 的表达量较高而 *Bax* mRNA 的表达量较低, 且相关性分析进一步发现卵巢癌患者血清 DJ-1 水平与 *Survivin*、*NF-κB*、*Bcl-2* mRNA 的表达量呈正相关, 与 *Bax* mRNA 的表达量呈负相关。提示血清 DJ-1 可能作为反映肿瘤内部增殖、侵袭与凋亡异常调控状态的潜在外周标志物。

综上所述, 本研究表明卵巢癌患者血清 DJ-1 水平升高, 并与多种增殖、侵袭及凋亡相关基因表达异常密切相关, 提示其可能成为评估卵巢癌恶性生物学行为的潜在辅助标志物。但其诊断特异性、预后价值及分子机制仍有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 刘晓璐, 邱爽, 李婵, 等. I C ~ II A 期卵巢癌超声造影参数与病灶中 NF- κ B/MAPK 通路及术后生存的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(7): 1215-1217+1221.
- [2] Lohse I, Azzam DJ, Al-Ali H, et al. Ovarian Cancer Treatment Stratification Using Ex Vivo Drug Sensitivity Testing [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(8): 4023-4030.
- [3] 赖小青, 刘朝霞, 张帆. 上皮性卵巢癌组织中 DJ-1 和 HSP27 蛋白的表达及与肿瘤侵袭转移的相关性[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(7): 1314-1315.
- [4] 陈静红, 尹如铁. 2023 年欧洲肿瘤内科学会《新诊断和复发性上皮性卵巢癌的诊疗和随访临床实践指南》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(2): 116-121.
- [5] Belardin LB, Del Giudice PT, Camargo M, et al. Alterations in the proliferative/apoptotic equilibrium in semen of adolescents with varicocele [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(12): 1657-1664.
- [6] Rocha DR, Martins JA, van Tilburg MF, et al. Effect of increased testicular temperature on seminal plasma proteome of the ram [J]. *Theriogenology*, 2015, 84(8): 1291-1305.
- [7] 龙映妃, 唐均英. FUNDCl 基因沉默对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和侵袭的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(2): 218-221.
- [8] Zhang R, Shi H, Ren F, et al. Down-regulation of miR-338-3p and Up-regulation of MACC1 Indicated Poor Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer Patients [J]. *J Cancer*, 2019, 10(6): 1385-1392.
- [9] Link T, Kuhlmann JD, Kobelt D, et al. Clinical relevance of circulating MACC1 and S100A4 transcripts for ovarian cancer [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(5): 1268-1279.
- [10] Simoneau A, Engel JL, Bandi M, et al. Ubiquitinated PCNA Drives USP1 Synthetic Lethality in Cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(2): 215-226.
- [11] Köbel M, Kang EY, Lee S, et al. Infiltrative pattern of invasion is independently associated with shorter survival and desmoplastic stroma markers FAP and THBS2 in mucinous ovarian carcinoma [J]. *Histopathology*, 2024, 84(7): 1095-1110.
- [12] Bai X, Shao J, Duan T, et al. Exo-miR-1290-induced by COX-2 overexpression promotes cancer-associated fibroblasts activation and tumor progression by CUL3-Nrf2 pathway in lung adenocarcinoma [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 242.
- [13] Xie L, Sun C, Mao Y, et al. Effects of PELP1 on proliferation, metastasis and angiogenesis of epithelial ovarian cancer [J]. *Med Oncol*, 2025, 42(9): 379.
- [14] Zimmermann RC, Sardu ME, Manton CA, et al. Perturbation of BRMS1 interactome reveals pathways that impact metastasis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259128.
- [15] Saha P, Hegde M, Chakraborty K, et al. Targeted inhibition of colorectal cancer proliferation: The dual-modulatory role of 2, 4-DTBP on anti-apoptotic Bcl-2 and Survivin proteins [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18150.
- [16] Kenny HA, Ip CKM, Kelliher L, et al. Navitoclax, a Bcl-2/xL Inhibitor, and YM155, a Survivin Inhibitor, in Combination with Carboplatin, Effectively Inhibit Ovarian Cancer Tumor Growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(8): 1252-1264.
- [17] Liu X, Zhang J, Wang Z, et al. Splicing Factor PQBP1 C-terminal BAX Expression to Promote Ovarian Cancer Progression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(15): e2306229.

(上接第 920 页)

参考文献

- [1] 史俊康, 徐圣, 叶彬. 苯磺酸左旋氨氯地平联合瑞舒伐他汀对冠心病患者颈动脉血流动力学的影响[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(6): 163-167.
- [2] 刘卓, 许建兴, 沈丹丹. 冠状动脉 CT 血管造影联合血清 IL-12p70、PC、PS 诊断冠心病冠状动脉狭窄程度的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(9): 1025-1029.
- [3] Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in kidney transplantation: More than just cardiac markers [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2024, 38(4): 100869.
- [4] Malmgren L, Öberg C, den Bakker E, et al. The complexity of kidney disease and diagnosing it - cystatin C, selective glomerular hypofiltration syndromes and proteome regulation [J]. *J Intern Med*, 2023, 293(3): 293-308.
- [5] Contois JH, Langlois MR, Cobbaert C, et al. Standardization of Apolipoprotein B, LDL-Cholesterol, and Non-HDL-Cholesterol [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(15): e030405.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [7] 章琪, 罗玉寅. 血清 ApoB/ApoA1、CK-MB、cTnI 水平与冠心病患者冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(10): 875-878.
- [8] Bennett J, Chandrasekhar S, Woods E, et al. Contemporary Functional Coronary Angiography: An Update [J]. *Future Cardiol*, 2024, 20(14): 755-778.
- [9] 曾宪斌, 曹玉琳, 贾宙. 冠心病患者血清 BNP、VEGF、FKN 水平与疾病类型、预后的相关性[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(3): 330-332.
- [10] Ndjana Lessomo FY, Luo X, Fan Q, et al. The BNP to Albumin Ratio and Heart Rate in Stroke Complicating Atrial Fibrillation [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(4): 101556.
- [11] Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice [J]. *J Cardiol*, 2021, 78(4): 269-274.
- [12] 夏楠, 李庆云, 巩箫音, 等. 心脏超声参数联合血清 CK-MB、Anx A1、BNP、cTnT 与冠心病患者冠状动脉粥样硬化的相关性及其疾病诊断价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(10): 1101-1106.
- [13] 王爱国, 程彩霞, 蒋翔宁, 等. AMI 患者血中 EMPs、sICAM-1、Cys-C 水平与冠脉病变的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4): 378-381.
- [14] 李小成, 周芳芳, 刘学武. 冠心病患者血清 Cys-C、Hcy、 γ GT 与冠状动脉狭窄程度的相关性分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(5): 510-513, 518.
- [15] 吴玲, 李静静, 龚源, 等. ApoB、ApoA1 及二者比值与 2 型糖尿病患者微血管并发症的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(12): 2311-2314+2319.
- [16] 刘艳梅. 原发性高血压患者 ApoA1/ApoB、体位性血压与颈动脉 As 的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(4): 459-463.

基于细胞凋亡相关基因的骨肉瘤分子分类揭示不同的免疫微环境与预后亚型

汪千喜 秦鹏 周根龙 徐生林*

[摘要] **目的** 骨肉瘤是一种侵袭性极强的骨肿瘤,预后不良,亟需识别潜在生物标志物及免疫微环境特征。细胞凋亡相关基因(ARGs)在肿瘤转移中起关键作用,但其在骨肉瘤中的预后价值尚不明确。**方法** 基于TCGA数据库的88例骨肉瘤样本分析及实验验证。共识聚类分析揭示了具有差异生存结局的分子亚型(C1/C2)。通过LASSO回归筛选出关键ARGs(*PPARG*、*EDIL3*、*MYC*),并利用qPCR和Western Blot在hFOB细胞、U2OS细胞及耐药细胞系中验证。基于TIMER/ESTIMATE算法的肿瘤免疫微环境分析显示亚型间存在显著差异。功能富集分析(KEGG/GO/GSEA)揭示了细胞外基质重塑和免疫逃逸通路。**结果** 该预后模型展现出卓越的预测准确性(AUC=0.85),能有效分层高危患者($HR=9.96$, $P=5.7\times 10^{-12}$)。*PPARG*、*EDIL3*和*MYC*被证实为重要的预后相关基因。实验验证证实*PPARG*、*EDIL3*和*MYC*的表达差异及其在骨肉瘤进展中的潜在作用。**结论** 本研究结果确立了ARGs可作为新型预后生物标志物,揭示了其免疫调节作用,为潜在治疗靶点提供了新见解。

[关键词] 骨肉瘤;细胞凋亡相关基因;预后特征;肿瘤微环境;免疫逃逸

Molecular classification of osteosarcoma based on apoptosis-related genes reveals distinct immune microenvironments and prognostic subtypes

WANG Qianxi, QIN Peng, ZHOU Genlong, XU Shenglin*

(Department of Orthopedic Diseases and Bone Tumors, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Anhui, Hefei, Anhui, China, 230031)

[ABSTRACT] **Objective** To identify potential biomarkers for osteosarcoma diagnosis and explore the molecular mechanisms of the tumor immune microenvironment. **Methods** Analysis of 88 osteosarcoma samples from the TCGA database and experimental validation revealed molecular subtypes (C1/C2) with distinct survival outcomes. Key ARGs (*PPARG*, *EDIL3*, *MYC*) were identified through LASSO regression and confirmed using qPCR and Western Blot in hFOB cells, U2OS cells, and drug-resistant cell lines. Analysis of the tumor immune microenvironment using TIMER/ESTIMATE algorithms showed significant differences between subtypes. Functional enrichment analysis (KEGG/GO/GSEA) uncovered pathways related to extracellular matrix remodeling and immune evasion. **Results** This prognostic model demonstrates exceptional predictive accuracy (AUC=0.85) and effectively stratifies high-risk patients ($HR=9.96$, $P=5.7\times 10^{-12}$). Key prognostic-related genes are *PPARG*, *EDIL3*, and *MYC*. Experimental validation confirms differential expression of *PPARG*, *EDIL3*, and *MYC*, highlighting their potential roles in osteosarcoma progression. **Conclusion** Our findings establish ARGs as novel prognostic biomarkers, elucidate their immunomodulatory roles, and provide new insights into potential therapeutic targets.

[KEY WORDS] Osteosarcoma; Apoptosis-related genes; Prognostic features; Tumor microenvironment; Immune evasion

骨肉瘤是青少年最常见的原发性恶性骨肿瘤,转移患者5年生存率低于30%^[1]。亟需开发骨肉瘤的新型预后生物标志物和靶向治疗策略。近期研究^[2]进展揭示了失巢凋

亡在转移进展中的关键作用。最新证据表明^[3],细胞外基质相关基因不仅能促进肿瘤细胞在转移过程中的存活,还能调节免疫逃逸机制。然而,这些基因在骨肉瘤中的预后

基金项目:安徽省卫生健康委重大科研项目(AHWJ2023A10008);安徽省转化医学研究院科研基金(2022zhyx-C34);安徽医科大学基础与临床协同提升研究计划(2023xkjT031);安徽省教育厅重大科研项目(2024AH040116);安徽省中医药传承创新研究项目(2024CCCX263);安徽省转化医学研究院科研基金(2025zh-07)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院骨病骨肿瘤科,安徽,合肥230031

*通信作者:徐生林, E-mail: xushenglin@ahmu.edu.cn

意义及免疫调节功能仍不明确^[4]。本研究旨在明确失巢凋亡相关基因(Apoptosis-related genes, ARGs)在骨肉瘤中的预后与免疫调节功能。且PPARG作为间充质干细胞分化的调控因子^[5], EDIL3作为转移性微环境形成的介导因子,与先前研究结果一致^[6], PPARG通过BMP/Smad信号传导通路发挥作用^[7], EDIL3参与FAK-Src的激活^[8],从而发挥它们对上皮-间质转化的协同效应^[9]。此外,共识聚类分析将OS患者分层为两个生存结局存在显著差异的亚组。同时具有较好的临床意义,如PPARG激动剂在逆分化治疗中的新兴应用^[10],靶向EDIL3抗体在临床研究中的引用^[11],免疫疗法联合用药^[12]以及基于纳米粒子的递送系统展现出广阔前景^[13]。并且二者之间的互补关系提示了联合治疗的可能性^[14]。

1 材料与方法

1.1 数据采集与处理

从TCGA数据库获取了88份骨肉瘤样本的临床和基因组数据。通过GeneCard筛选出细胞凋亡相关基因。采用DESeq2软件包进行差异表达分析,设定阈值为 $\log_2FC > 1$ 且校正 P 值 < 0.05 。

1.2 共识聚类与免疫谱系分析

基于ARG表达模式,本研究采用无监督一致性聚类(R包ConsensusClusterPlus)对患者进行分型。通过评估累积分布函数稳定性确定最佳聚类数 $k=2$ 。

1.3 功能富集分析

采用clusterProfiler软件包进行基因本体(Gene Ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)以及基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。并研究利用ESTIMATE和TIMER2.0算法量化肿瘤免疫微环境特征,并采用Wilcoxon检验比较不同亚组间的免疫细胞浸润评分。

1.4 预后模型构建与验证

采用LASSO-Cox回归模型进行训练,并确定最优 λ 值为0.07。风险评分的计算公式为:风险评分 $= \sum(\text{基因表达量}_i \times \text{系数}_i)$ 。通过时间依赖性ROC曲线分析(1年、3年及5年AUC值)和Kaplan-Meier生存曲线(Log-rank检验)评估模型的预测性能。并基于GSE16091数据集对预后风险模型进行验证。

1.5 实验验证

细胞培养: hFOB、U-2OS及其耐药株使用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养。

实时荧光定量PCR: 使用TRIzol法提取总RNA, 逆转录为cDNA后进行qPCR分析, 以GAPDH为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达量。所用引物序列为, PPARG基因: 上游引物: CCATTCTGGCCCACTT, 下游引物: TGCAACCACTGGATCTGTTCT, EDIL3基因: 上游引物: GGAACCTGGGAGATGCTGTG, 下游引物: TGGTG-GTAGGCGTAGGTGTT, MYC基因: 上游引物: CGACGAG-

GAGGAAGAGAAGG, 下游引物: GGCCTTTTCATT-GTTTCCA 蛋白质免疫印迹: 提取的蛋白样品经SDS-PAGE凝胶电泳分离后, 转印至PVDF膜。随后使用特异性一抗进行孵育: PPARG(稀释比例1:1 000)、EDIL3(1:500)及 β -GAPDH(1:2 000)。采用ImageJ软件对蛋白条带灰度值进行定量分析, 并以 β -GAPDH作为内参进行标准化。

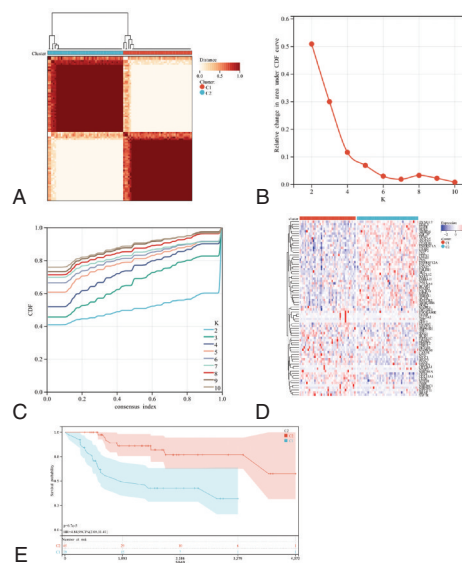
1.6 统计分析

所有统计分析均使用R软件或GraphPad Prism完成。数据以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示。组间差异采用Student's t检验(两组比较)或ANOVA(多组比较)进行评估, 显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 聚类分析及其临床预后分析

通过一致性聚类分析, 基于ARGs的表达谱对骨肉瘤样本进行分子分型。共识聚类分析在 $k=2$ 时稳定性最佳, 将患者分为C1和C2两个亚型。层次聚类热图展示了C1和C2亚组在基因表达模式上的分布特征, 其中C1亚型以高表达EDIL3和MYC、低表达PPARG为特征。同时Kaplan-Meier生存分析揭示这两个亚型具有截然不同的临床结局: C2亚组患者表现出显著更优的生存率, 其风险比(HR)达到4.84($P=6.7 \times 10^{-5}$), 5年总生存率分别为C1亚型的28.6%和C2亚型的64.3%。见图1。



注: A. 一致性聚类热图: 展示稳健的聚类结果(C1/C2亚型)。B. 最佳K值确定图: 识别最佳聚类数量。C. 不同聚类数下的一致性指数累积分布函数: 展示 $K=2-10$ 时聚类稳定性的变化趋势。D. 层次聚类热图: 通过基因表达模式和样本/基因树状图显示C1/C2亚组的分布特征。E. Kaplan-Meier生存分析: C2组生存率显著优于C1组。

图1 聚类分析图

2.2 肿瘤微环境及免疫细胞浸润特征的对比

结果显示, C1亚型在基质评分($P=6.8 \times 10^{-9}$)、免疫评分($P=3.2 \times 10^{-8}$)和ESTIMATE评分方面均显著高于C2亚型。

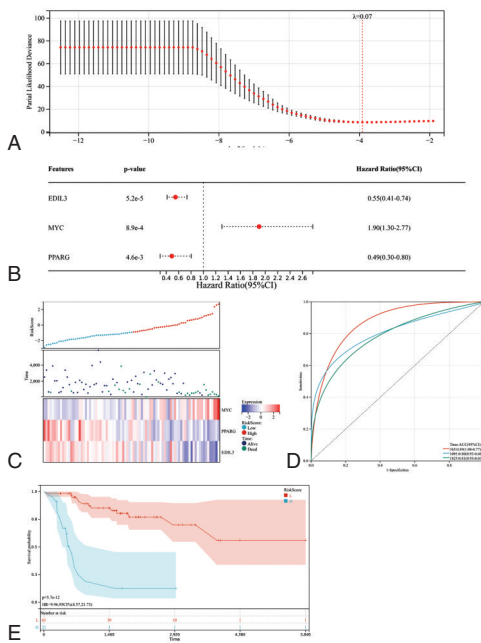
免疫细胞浸润分析中,在10种主要免疫细胞类型中,C1亚型表现出明显的免疫抑制特征:M2型巨噬细胞浸润水平显著增加(2.1倍, $P=0.003$),髓系来源抑制细胞(MDSC)群体明显扩增(3.5倍, $P=0.001$),而CD8+细胞毒性T细胞密度则显著降低(仅为C2亚型的0.4倍, $P=0.005$)。同时,C1亚型中PD-L1表达水平也显著上调(2.8倍, $P=0.002$)。

2.3 差异表达基因的功能富集与通路网络分析

通过差异基因表达火山图识别出两组间显著差异基因,其中C1亚型表现出独特的基因表达特征。KEGG分析显示C1亚型在特定通路显著富集。GO热图明确显示C1亚型在18个免疫相关通路中呈现特征性表达模式。基因集富集分析(GSEA)结果提示癌症通路在C1亚型中受到明显抑制($ES=-0.32$),而类固醇生物合成通路则显著激活($ES=0.6485$)。

2.4 基于关键基因的预后风险模型构建与验证

风险评分公式为:风险评分=($0.32 \times EDIL3$ 表达量)+($0.28 \times MYC$ 表达量)-($0.41 \times PPARG$ 表达量)。EDIL3和MYC为危险因素,而PPARG为保护因素。Kaplan-Meier生存分析中根据风险评分中位数划分的高危组患者生存率显著劣于低危组($HR=9.96, P=5.7 \times 10^{-12}$)。同时时间依赖性ROC曲线显示模型在预测1年、3年和5年总生存率时均保持较高的准确性。见图2。



注:A. LASSO回归系数路径图:显示随着惩罚参数增大,各基因系数逐渐收缩至零的过程。B. 基因风险比森林图:展示三个关键基因的风险比及其95%置信区间。C. 预后风险评分与基因表达关联分析:整合展示样本的风险评分分布、生存状态(死亡/存活)及关键基因表达热图。D. ROC曲线分析:评估风险模型在预测1年、3年和5年总生存率时的准确性。E. 基于风险评分的Kaplan-Meier生存分析:根据风险评分中位数将患者分为高危组与低危组。

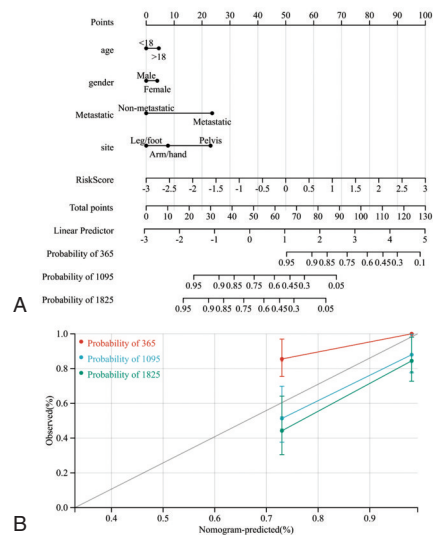
图2 预后风险模型构建图

2.5 预后风险模型进行验证

结果显示高风险组与低风险组在肿瘤微环境特征上存在显著差异,高风险组表现出更高的基质评分、免疫评分和ESTIMATE评分,与训练集的结果高度一致,证实了模型在不同数据集中的稳定性。GSE16091数据集在时间依赖性ROC曲线分析中仍保持优异的预测性能,1年、3年和5年总生存率的AUC值均维持在较高水平。

2.6 临床预后列线图构建及校准

构建了一个整合风险评分与关键临床特征的预后预测列线图,可直观地预测患者个体化的1年、3年及5年总生存概率。校准曲线显示,列线图对1年、3年及5年生存率的预测值与实际观测值高度一致。见图3。

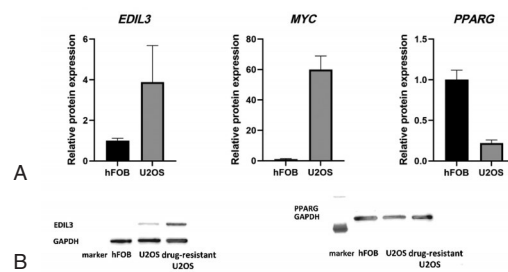


注:A-B. 临床预后列线图及校准验证:整合基于评分的生存率预测器(1/3/5年)与校准曲线,显示预测结果与实际观测值高度一致(斜率 ≈ 1)。

图3 临床预后图

2.7 关键基因表达差异的实验验证

qPCR分析结果显示,与正常hFOB成骨细胞相比,U2OS骨肉瘤细胞中PPARG的mRNA表达水平被显著抑制($P<0.001$),而EDIL3的表达则呈现显著上调($P<0.01$)。见图4。



注:A. 实时荧光定量PCR分析:结果证实目标基因的表达存在显著差异。B. 蛋白质免疫印迹分析:显示EDIL3和PPARG在hFOB、U2OS和耐药株的表达情况。

图4 关键基因表达差异的实验验证图

3 讨论

本研究通过一致性聚类分析识别出两种分子特征迥异的骨肉瘤亚型,其生存结局差异显著,此分型优于传统组织学分级系统^[15],尤其在早期疾病中差异明显。免疫微环境特征分析揭示:PPARG 缺失导致形成免疫“冷”肿瘤表型(CD8+T 细胞衰减至 0.4 倍, $P=0.005$),而 EDIL3 过表达则导致髓系免疫抑制(MDSC 富集达 3.5 倍, $P=0.001$),解释了 PD-1 抑制剂在骨肉瘤中疗效有限的现象^[16]。同时本研究构建的 LASSO 模型实现了更优的预后预测准确度,较既往基因组标志物展现出显著提升^[17]。

恶性细胞中 PPARG 蛋白的完全缺失,与其在成骨细胞分化中的已知作用相符^[18]。本研究拓展了在 hFOB 细胞中敲低 PPARG 不仅会损害矿化功能,还导致 CD8A 表达下调,提示 PPARG 具有免疫调节作用。EDIL3 表达的剂量依赖性升高通过激活 FAK-Src 信号通路,形成 FAK-Src 复合物,从而传导促进细胞存活、增殖和迁移的信号,与 EDIL3 高表达区域与 M2 巨噬细胞富集区域高度重合,提示 EDIL3 可能直接或间接参与了对这类免疫抑制细胞的招募或极化。尽管 MYC 单独的预后价值相对较弱,但其在化疗耐药细胞系中与 EDIL3 表现出的协同效应提示了代谢层面的耦合,可能与糖酵解活性有关。这一发现与骨肉瘤研究中新兴的“代谢检查点”理论相吻合。

本研究确立了 PPARG 与 EDIL3 作为骨肉瘤失巢凋亡抵抗和免疫逃逸的核心调控因子,并基于 PPARG/EDIL3/MYC 建立了效能优于传统分期系统的风险模型。治疗靶点上 PPARG 缺失界定了一种免疫“冷”表型,适合采用 PPARG 激动剂联合 PD-1 抑制剂进行治疗干预,EDIL3 过表达通过 FAK-Src/LOX 通路驱动转移,提示 EDIL3 阻断抗体可作为新型治疗策略,为未来研究实现了分子机制与临床干预策略的桥梁构建。

参考文献

- [1] Sayles LC, Breese MR, Koehne AL, et al. Genome-informed targeted therapy for osteosarcoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1):46-63.
- [2] Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, et al. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer*[J]. 2014, 14(11):722-735.
- [3] Buchheit CL, Weigel KJ, Schafer ZT. Cancer cell survival during detachment from the ECM: multiple barriers to tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9):632-644.
- [4] Avena P, Anselmo W, Whitaker-Menezes D, et al. Compartment-specific activation of PPAR γ governs breast tumor stem cell expansion during obesity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6):1201-1217.
- [5] Chen D, Marquez M, Kim YK, et al. PPARG interaction with SWI/SNF complex regulates lineage determination in mesenchymal stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(6):937-950.
- [6] Ren X, Chen X, Fang X, et al. EDIL3 deletion ameliorates adverse cardiac remodeling by neutrophil extracellular traps (NET)-mediated macrophage polarization[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8):1106-1120.
- [7] Wu M, Chen G. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(2):288-295.
- [8] Seguin L, Kato S, Franovic A, et al. An integrin β 3-KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(5):457-468.
- [9] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):69-84.
- [10] Papi A, Storci G, Guarnieri T, et al. Peroxisome proliferator activated receptor- α /hypoxia inducible factor-1 α interplay sustains carbonic anhydrase IX and apolipoprotein E expression in breast cancer stem cells [J]. *PLoS Biol*, 2023, 21(1):e3001937.
- [11] Sulzmaier FJ, Jean C, Schlaepfer DD. FAK in cancer: findings and clinical applications[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9):598-610.
- [12] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2017, 168(4):707-723.
- [13] Zhang Q, Liu L, Jin C, et al. Multimodal immunogenic cell death-based nanosensitizers synergize PD-1 blockade for osteosarcoma immunotherapy [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(15):eadf8110.
- [14] Morrow JJ, Bayles I, Funnell APW, et al. Positively selected enhancer elements endow osteosarcoma cells with metastatic competence[J]. *Nat Med*, 2018, 24(2):176-185.
- [15] Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, et al. Translational biology of osteosarcoma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11):722-735.
- [16] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4):707-723.
- [17] Sayles LC, Breese MR, Koehne AL, et al. Genome-informed therapy for osteosarcoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1):46-63.
- [18] Wu M, Chen G. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(2):288-295.

血清Hcy、血脂水平与脑梗死患者血管性痴呆的关系

高可梅* 苗孟君 刘中华 张萌 崔莹莹

[摘要] **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、血脂指标与脑梗死患者血管性痴呆(VaD)的关系。**方法** 选取2022年3月至2024年11月首都医科大学附属北京世纪坛医院接诊的138例脑梗死患者,全部患者经规范治疗后随访3个月,根据其是否并发VaD将患者分为VaD组($n=31$)和no-VaD组($n=107$),比较两组Hcy、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对VaD的评估价值,采用多因素logistic回归分析脑梗死患者发生VaD的影响因素。**结果** VaD组Hcy、LDL-C高于no-VaD组,HDL-C高于no-VaD组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,Hcy、LDL-C、HDL-C和三者联合检测预测脑梗死患者发生VaD曲线下面积(95%CI)分别为0.863(0.773~0.953)、0.799(0.706~0.893)、0.820(0.744~0.897)、0.912(0.849~0.975)。多因素Logistic回归分析显示,高水平Hcy、高水平LDL-C、低水平HDL-C、中重度白质病变均是脑梗死患者VaD的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清Hcy、LDL-C、HDL-C与脑梗死患者VaD发生密切相关,三指标可作为预测患者发生VaD的敏感标志物。

[关键词] 脑梗死;血管性痴呆;同型半胱氨酸;血脂紊乱

Relationship between serum Hcy, blood lipid levels and vascular dementia in patients with cerebral infarction

GAO Kemei*, MIAO Mengjun, LIU Zhonghua, ZHANG Meng, CUI Yingying

(Department of Neurology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship of serum homocysteine (Hcy) and blood lipids with vascular dementia (VaD) in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 138 patients with cerebral infarction who were admitted to Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from March 2022 to November 2024 were selected. All patients were followed up for 3 months after standardized treatment. Based on the presence of concurrent VaD, patients were divided into the VaD group ($n=31$) and the no-VaD group ($n=107$). The levels of Hcy, triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were compared between the two groups. A receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the evaluation value of each indicator for VaD. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of VaD in patients with cerebral infarction. **Results** Hcy and LDL-C levels in the VaD group were higher than those in the no-VaD group, while HDL-C levels were higher ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that the areas under the curves (95%CI) of Hcy, LDL-C, HDL-C and their combined detection in predicting the occurrence of VaD in patients with cerebral infarction were 0.863 (0.773~0.953), 0.799 (0.706~0.893), 0.820 (0.744~0.897) and 0.912 (0.849~0.975), respectively. Multivariate logistic regression analysis found that high levels of Hcy, high levels of LDL-C, low levels of HDL-C, and moderate-to-severe white matter lesions were independent risk factors for VaD in patients with cerebral infarction ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Hcy, LDL-C and HDL-C are closely related to the occurrence of VaD in patients with cerebral infarction. These three indicators can be used as sensitive markers to predict the occurrence of VaD in patients.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Vascular dementia; Homocysteine; Dyslipidemia

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见痴呆类型,其核心病理机制与脑血管病变导致的脑组织缺血、缺氧性损害相关^[1]。脑梗死患者因其脑血管基础病变的广泛存在,是发生VaD的极高危人群^[2]。

因此,早期识别脑梗死后发生VaD的高危因素,并采取有效的干预措施,对于改善患者预后具有重要意义。有研究发现^[3],慢性、隐匿性的脑血管损害,在VaD的发生及发展中扮演着关键的角色。这些微观病变与多种血清生物标志物密

基金项目:北京市优秀人才培养资助项目(20180000214690253)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院神经内科,北京 100038

*通信作者:高可梅, E-mail:Ggaokk000@163.com

切相关。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为一种含硫氨基酸,其代谢异常所致的高同型半胱氨酸血症已被证实是动脉粥样硬化和血栓形成的危险因素^[4]。同时,血脂代谢紊乱是参与脑血管病进程的重要机制,也是动脉粥样硬化的脂毒性基础^[5]。Hcy与血脂均在脑血管病理生理中占据重要地位,是导致血管内皮损伤、动脉粥样硬化及脑灌注不足的关键且可干预的危险因素。基于此,本研究旨在探讨Hcy、血脂水平对脑梗死发生VaD的评估价值,以期为脑梗死患者的早期风险分层和干预提供有效依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年3月至2024年11月首都医科大学附属北京世纪坛医院接收诊治的脑梗死患者138例作为研究对象。纳入标准:①符合脑梗死的诊断标准^[6];②均为首次发病;③经影像学检查确诊为脑梗死。排除标准:①合并其他类型痴呆或严重认知障碍;②精神状态异常,无法正常沟通;③合并严重心肝肾功能不全者;④合并免疫系统、血液系统疾病;⑤合并恶性肿瘤;⑥既往有精神疾病史;⑦磁共振检查禁忌证者;⑧长期服用影响认知或精神状态的药物或近期有药物滥用、酒精依赖史者。患者中男83例,女55例;年龄54~74岁,平均年龄(64.58±7.86)岁。医院伦理委员会批准该研究开展,所有患者均知晓并同意参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者临床资料,包括年龄;性别;合并糖尿病情况;合并高血压情况;吸烟史(每日吸烟支数≥5支,且持续1年时间及以上);入院时美国国立卫生研究院卒中量表(national Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[7]评分;入院时改良Rankin量表(modified rankin scale, mRS)^[8]评分;入院时采用磁共振扫描检查患者梗死部位(前循环、后循环、多发性梗死),并采用脑室周围白质评分^[9]评估患者的白质病变情况(无病变、轻度病变、中度病变、重度病变)。

1.2.2 Hcy、血脂水平检测

全部患者在入院次日清晨,取6 mL空腹静脉血平均分为2份,1份直接测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C);另1份以3 000 rpm(离心半径10 cm)离心10 min,分离血清,采用迈瑞BS-2800M全自动生化分析仪、酶循环法、同型半胱氨酸检测试剂盒(上海执诚生物科技股份有限公司,货号:ZC-HCY-001)检测血清Hcy,严格按试剂盒说明书操作;以3 000 rpm(离心半径10 cm)离心15 min,分离乏血小板血浆,采用酶标仪(美国BioTek公司,型号:ELx808)、酶联免疫吸附法、纤维蛋白原检测试剂盒(上海将来实业有限公司,货号:Fg-ELISA-01)检测纤维蛋白原浓度,所有步骤严格遵循试剂盒说明书进行。

1.2.3 VaD判定与分组

全部患者入院后均接受规范治疗,于出院后随访3个月, VaD的判定需满足以下两项标准:①符合《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准》^[10]中VaD的诊断标准:具有明确的痴呆综合征;头颅MRI证实存在多发性脑梗死及脑白质疏松;其认知功能在卒中后急性下降并呈阶梯式进展;且已排除其他原发性神经系统变性疾病;②采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)^[11]进行评估,总分为30分,评分越低认知功能越差,通常≥27分为正常,<27分为存在VaD。将满足上述两项条件的患者纳入VaD组;反之,则纳入no-VaD组。统计得出138例脑梗死患者中VaD组31例(28.97%),no-VaD组107例(77.54%)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析Hcy、血脂的评估价值;以多因素Logistic回归分析患者发生VaD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Hcy、血脂比较

VaD组的Hcy、LDL-C高于no-VaD组,HDL-C低于no-VaD组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组Hcy、血脂水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
VaD组	31	21.45±4.68	1.85±0.37	3.25±0.42	0.98±0.21
no-VaD组	107	16.22±3.17	1.78±0.33	2.86±0.35	1.25±0.28
t 值		7.205	1.011	5.215	4.973
P 值		<0.001	0.313	<0.001	<0.001

2.2 Hcy、血脂指标对脑梗死患者VaD的预测价值

Hcy、LDL-C、HDL-C及三者联合预测脑梗死患者发生VaD的曲线下面积分别为0.863、0.799、0.820、0.912。见表2、图1。

表2 患者发生VaD的ROC曲线分析

指标	截点值	曲线下面积	95% CI	敏感度	特异度
Hcy	19.37 $\mu\text{mol/L}$	0.863	0.773~0.953	0.802	0.831
LDL-C	2.92 mmol/L	0.799	0.706~0.893	0.772	0.603
HDL-C	1.01 mmol/L	0.820	0.744~0.897	0.786	0.795
联合检测		0.912	0.849~0.975	0.823	0.811

2.3 脑梗死患者发生VaD的单因素分析

VaD组的NIHSS评分、mRS评分、中重度白质病变比例、纤维蛋白原高于no-VaD组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组年龄、性别、合并高血压、合并糖尿病、吸烟史、梗死部位比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 脑梗死患者发生VaD的多因素Logistic回归分析

将单因素分析中7个有统计学意义的项目作为自变量,

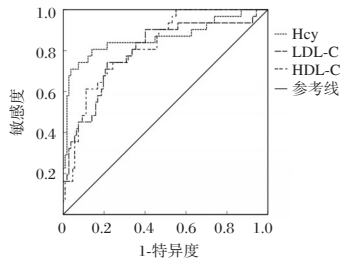


图1 ROC曲线图

表3 脑梗死患者发生VaD的单因素分析 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

指标	VaD组 (n=31)	no-VaD组 (n=107)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	65.42±7.14	64.34±6.18	0.826	0.409
性别				
男	18(58.06)	65(60.75)	0.072	0.788
女	13(41.94)	42(39.25)		
合并高血压				
是	25(80.65)	75(70.09)	1.341	0.247
否	6(19.35)	32(29.91)		
合并糖尿病				
是	13(41.94)	38(35.51)	0.425	0.514
否	18(58.06)	69(64.49)		
吸烟史				
是	12(38.71)	45(42.06)	0.111	0.739
否	19(61.29)	62(57.94)		
NIHSS评分(分)	11.24±2.09	8.61±0.86	10.390	<0.001
mRS评分(分)	4.24±1.32	3.39±0.86	4.251	<0.001
梗死部位				
前循环	18(58.06)	45(42.06)	2.687	0.261
后循环	7(22.58)	38(35.51)		
多发性梗死	6(19.35)	24(22.43)		
中重度白质病变	20(64.52)	35(32.71)	10.144	0.001
纤维蛋白原(g/L)	3.83±0.71	3.51±0.54	2.696	0.007

将发生VaD作为因变量(0=未发生VaD, 1=发生VaD), 赋值如下: Hcy(实测值, 连续型变量)、LDL-C(实测值, 连续型变量)、HDL-C(实测值, 连续型变量)、NIHSS评分(实测值, 连续型变量)、mRS评分(实测值, 连续型变量)、中重度白质病变(0=否, 1=是)、纤维蛋白原(实测值, 连续型变量), 多因素Logistic回归分析结果显示, Hcy、LDL-C、HDL-C、中重度白质病变是患者发生VaD的独立影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 脑梗死患者发生VaD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
Hcy	0.119	0.036	10.927	1.126	1.05~1.209	0.001
LDL-C	0.108	0.032	11.391	1.114	1.046~1.186	0.001
HDL-C	-0.114	0.046	6.142	0.892	0.815~0.976	0.014
NIHSS评分	0.108	0.069	2.450	1.114	0.973~1.275	0.118
mRS评分	0.103	0.059	3.048	1.108	0.987~1.244	0.082
中重度白质病变	1.031	0.359	8.248	2.804	1.387~5.667	0.004
纤维蛋白原	0.123	0.075	2.690	1.131	0.976~1.31	0.102

3 讨论

脑梗死是全球范围内致残率与致死率较高的脑血管疾病, 由其引发的VaD等并发症严重损害患者的生存质量^[12]。因此, 早期识别、及时诊断并实施有效的干预措施, 对于延缓患者病情进展有重要的意义。有研究发现^[13], Hcy可通过氧化应激、内皮细胞损伤、促进平滑肌细胞增殖等多种途径加剧脑血管损伤, 可能直接参与认知功能的损伤过程。而TG、

LDL-C的升高以及HDL-C的降低, 已被证实是脑梗死复发的重要因素^[14]。

本研究结果显示, 在VaD组与no-VaD组的血清学指标对比中, 发现高Hcy水平、高LDL-C水平及低HDL-C水平与脑梗死后VaD的发生显著相关。其中VaD组患者的血清Hcy水平显著高于no-VaD组, 与常晖等^[15]研究结果相符。Hcy作为一种具有神经血管毒性的分子, 主要通过诱导氧化应激与神经炎症等病理过程直接损伤血管内皮细胞, 从而加剧脑组织的缺血缺氧性损害, 参与认知功能损害的进程^[16]。同时, 本研究发现, 血脂异常模式与VaD发生也有密切的关联, 其中VaD组患者表现为致动脉粥样硬化的LDL-C水平显著升高, 以及具有血管保护作用的HDL-C水平显著降低, 而TG水平在两组间无差异。这提示不同血脂指标对VaD发病风险的影响存在异质性。高水平的LDL-C会持续促进颅内及颈动脉粥样硬化斑块的形成与发展, 导致脑低灌注和微循环障碍, 是认知损害的重要基础^[17]。而低水平的HDL-C提示其所固有的抗炎、抗氧化及促进胆固醇逆向转运等神经保护功能处于减弱状态^[18]。经ROC分析进一步确定, Hcy、LDL-C、HDL-C对VaD的预测具有较高的敏感度, 而这三项指标联合检测的预测价值显著高于任何单一指标, 说明联合检测的价值更高。脑梗死后VaD的发生是多种代谢危险因素共同作用、协同加剧脑血管损伤的结果, 检测Hcy、LDL-C、HDL-C指标并进行联合评估, 有助于早期识别VaD的高危人群。

此外, 本研究通过多因素Logistic回归分析发现, Hcy、LDL-C、HDL-C及中重度白质病变是脑梗死后发生VaD的独立影响因素。其中血清Hcy、LDL-C及HDL-C均为可临床监测与干预的生化指标。这一发现提示, 在脑梗死后管理中, 除了控制传统血管危险因素, 针对高Hcy、高LDL-C及低HDL-C的综合干预, 可能为预防或延缓VaD的发生提供重要的临床切入点^[19]。而中重度白质病变这一影像学标志, 则可视作上述慢性血管危险因素长期作用于脑小血管所导致的终末器官损害, 其直观揭示了弥漫性脑小血管病是VaD不可或缺的结构病理基础^[20]。因此, 在临床实践中对脑梗死患者应当早期常规筛查Hcy、血脂谱并评估其头颅白质病变情况, 对于存在风险因素的患者进行重点监测和干预, 以最大程度地预防VaD的发生, 改善患者预后。

综上, Hcy、LDL-C水平升高、HDL-C水平降低和脑梗死后发生VaD有关, 三指标联合预测患者VaD的价值较高。

参考文献

- [1] 陆洋, 顾艳春. 复方丹参滴丸联合丁苯酞软胶囊对血管性痴呆的治疗效果研究[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(6): 380-385.
- [2] 汤祥瑞, 程德均, 王科程, 等. 血清补体1q、同型半胱氨酸及脂联素水平在老年原发性高血压并发心血管疾病风险评估中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 602-605+609.
- [3] 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.

血清CCL15联合LOXL2对非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的评估价值

于洁^{1*} 李金红¹ 郭翔¹ 赵雪¹ 罗卿²

[摘要] 目的 探讨血清趋化因子配体15(CCL15)联合赖氨酰氧化酶样蛋白2(LOXL2)对非小细胞肺癌(NSCLC)纵隔淋巴结转移的评估价值。方法 选取2020年1月至2025年4月核工业四一七医院收治的122例NSCLC患者作为研究对象,根据术后病理结果,90例患者纳入无淋巴结转移组,32例患者纳入淋巴结转移组。比较两组血清CCL15、LOXL2水平,采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清CCL15联合LOXL2对NSCLC患者纵隔淋巴结转移的评估价值,采用多因素Logistic逐步回归分析探讨NSCLC患者纵隔淋巴结转移的影响因素。结果 淋巴结转移组血清CCL15、LOXL2水平均高于无淋巴结转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CCL15联合LOXL2预测NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的AUC(95%CI)为0.911(0.870~0.951),明显高于CCL15、LOXL2单独预测的0.749(0.706~0.790)、0.837(0.792~0.866)($Z=3.098, 2.137, P<0.001$)。淋巴结转移组吸烟史、腺癌、病灶直径 ≥ 5 cm、低分化、累及粗大肺静脉、胸膜凹陷所占比例大于非淋巴结转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,病灶直径 ≥ 5 cm($OR=3.093, 95\%CI: 1.626\sim 5.882$)、低分化($OR=3.337, 95\%CI: 1.724\sim 6.459$)、CCL15 ≥ 24.19 pg/mL($OR=2.573, 95\%CI: 1.388\sim 4.770$)、LOXL2 ≥ 68.48 u/mL($OR=2.765, 95\%CI: 1.465\sim 5.218$)为NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的独立危险因素($P<0.05$)。结论 伴纵隔淋巴结转移的NSCLC患者血清CCL15、LOXL2水平升高,二指标联合对NSCLC患者纵隔淋巴结转移具有较高的评估价值。

[关键词] 非小细胞肺癌;纵隔淋巴结转移;趋化因子配体15;赖氨酰氧化酶样蛋白2

Evaluation of the value of serum CCL15 combined with LOXL2 in mediastinal lymph node metastasis in NSCLC

YU Jie^{1*}, LI Jinhong¹, GUO Xiang¹, ZHAO Xue¹, LUO Qing²

(1. Department of Oncology, 2. Department of General Surgery, Lintong District Nuclear Industry 417 Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710600)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of serum chemokine ligand 15 (CCL15) combined with lysyl oxidase-like protein 2 (LOXL2) in evaluating mediastinal lymph node metastasis in NSCLC. **Methods** A total of 122 NSCLC cases admitted to Nuclear Industry 417 Hospital from January 2020 to April 2025 were selected. Based on the postoperative pathological results, 90 patients were included in the non-lymph node metastasis group, and 32 cases were included in the lymph node metastasis group. The serum levels of CCL15 and LOXL2 were compared between the two groups. The efficacy of serum CCL15 combined with LOXL2 in evaluating mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients was assessed using the ROC curve. Factors influencing mediastinal lymph node metastasis in NSCLC cases were explored through multivariate logistic stepwise regression analysis. **Results** The levels of serum CCL15 and LOXL2 in the lymph node metastasis group were higher than those in the non-lymph node metastasis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The AUC (95% CI) of CCL15 combined with LOXL2 in predicting mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients was 0.911 (0.870~0.951), which was higher than that of CCL15 and LOXL2 alone, which were 0.749 (0.706~0.790) and 0.837 (0.792~0.866), respectively ($Z=3.098, 2.137, P<0.001$). The proportions of smoking history, adenocarcinoma, lesion diameter ≥ 5 cm, low differentiation, involvement of large pulmonary veins, and pleural indentation in the lymph node metastasis group were higher than those in the non-lymph node metastasis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that lesion diameter ≥ 5 cm ($OR=3.093, 95\%CI: 1.626\sim 5.882$), low differentiation ($OR=3.337$,

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2020SF-070)

作者单位:1.核工业四一七医院肿瘤内科,陕西,西安710600

2.核工业四一七医院普通外科,陕西,西安710600

*通信作者:于洁, E-mail: yj94190456@163.com

95%CI: 1.724~6.459), CCL15 \geq 24.19 pg/mL ($OR=2.573$, 95%CI: 1.388~4.770), and LOXL2 \geq 68.48 u/mL ($OR=2.765$, 95%CI: 1.465~5.218) were risk factors for mediastinal lymph node metastasis in NSCLC cases ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum CCL15 and LOXL2 are elevated in NSCLC patients with mediastinal lymph node metastasis. The combination of these two indicators has high evaluative value for detecting mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients.

[KEY WORDS] NSCLC; Mediastinal lymph node metastasis; Chemokine ligand 15; Lysyl oxidase-like protein 2

肺癌是全球范围内癌症相关死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的类型,约占所有肺癌患者的85%^[1]。手术切除病灶并行淋巴结清扫是NSCLC的首选治疗方案,术前准确评估淋巴结转移对确定清扫范围及制定手术方案至关重要。此外,纵隔淋巴结状态是决定NSCLC临床分期和预后的关键因素,其转移可能导致肿瘤复发转移并增加死亡风险^[2]。因此,亟需寻找低成本、便捷且准确的淋巴结转移预测方法。趋化因子配体15(Chemokine ligand 15, CCL15)作为一种分泌性蛋白,与肺腺癌、肝细胞癌等多种肿瘤的发展、侵袭及转移相关^[3];赖氨酰氧化酶样蛋白2(lysyl oxidase like 2, LOXL2)作为铜依赖性酶,在宫颈癌、肺癌等多种癌症中特异性表达并与不良预后相关^[4]。因此,本研究旨在探讨血清CCL15联合LOXL2对NSCLC纵隔淋巴结转移的评估价值,以期对NSCLC纵隔淋巴结转移的预测提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2025年4月核工业四一七医院收治的122例NSCLC患者作为研究对象,根据术后病理结果,即以组织活检后显微镜下观察到肿瘤细胞浸润作为纵隔淋巴结转移的诊断依据^[5],将90例患者纳入无淋巴结转移组,32例患者纳入淋巴结转移组。纳入标准:①符合NSCLC的诊断标准^[5];②年龄 \geq 18岁;③临床资料完整;④均成功实施肺癌根治术与淋巴结清扫术;⑤淋巴结是否转移均经术后病理学检查证实。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并严重感染性疾病;③入组前已接受抗肿瘤治疗;④合并血液系统疾病、免疫系统疾病或凝血功能障碍;⑤心、肾、肝等重要器官功能障碍;⑥合并严重神经系统疾病及精神病。本研究经医院伦理委员会批准。患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、组织学分型、肿瘤位置、病灶直径、分化程度、是否累及粗大肺静脉、有无胸膜凹陷等。

1.2.2 血清CCL15、LOXL2水平检测

采集患者治疗前空腹静脉血3 mL,经3 000 r/min离心10 min(离心半径8 cm)分离血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清CCL15和LOXL2水平,其中CCL15检测试剂盒购自德国ScheBo Tech公司,LOXL2检测试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件分析数据。计数资料使用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验。构建受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线评估CCL15联合LOXL2对NSCLC患者纵隔淋巴结转移的评估价值,曲线下面积(area under curve, AUC)间比较采用De-long检验。采用多因素Logistic逐步回归分析探讨NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清CCL15、LOXL2水平比较

淋巴结转移组血清CCL15、LOXL2水平均高于无淋巴结转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清CCL15、LOXL2水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CCL15(pg/mL)	LOXL2(u/mL)
淋巴结转移组	32	27.46 \pm 3.24	77.34 \pm 10.56
无淋巴结转移组	90	20.92 \pm 2.47	59.62 \pm 10.32
<i>t</i> 值		11.812	8.292
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 CCL15、LOXL2对NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的评估价值

以NSCLC患者是否发生纵隔淋巴结转移为终点,绘制ROC曲线进行分析。结果显示,CCL15联合LOXL2预测NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的AUC为0.911,明显高于CCL15、LOXL2单独预测的0.749、0.837($Z=3.098$, 2.137 , $P<0.001$)。联合(串联)灵敏度为0.875,特异度提升至0.856,约登指数为0.731。见表2、图1。

表2 CCL15、LOXL2对NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的评估价值

检测指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度	约登指数
CCL15	0.749	0.706~0.790	24.19 pg/mL	0.567	0.906	0.473
LOXL2	0.837	0.792~0.866	68.48 u/mL	0.644	0.906	0.550
CCL15+ LOXL2	0.911	0.870~0.951		0.856	0.875	0.731

2.3 NSCLC患者发生纵隔淋巴结转移的单因素分析

淋巴结转移组吸烟史、腺癌、病灶直径 \geq 5 cm、低分化、累及粗大肺静脉、胸膜凹陷所占比例大于非淋巴结转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、性别、BMI、饮酒史、肿瘤位置比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

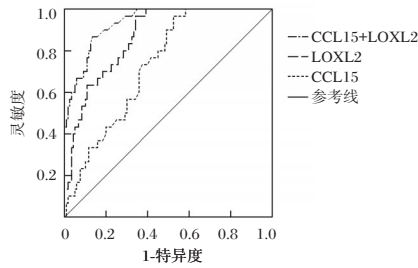


图1 ROC曲线图

2.4 NSCLC 患者纵隔淋巴结转移的多因素分析

将纵隔淋巴结是否转移作为因变量(否=0,是=1),将吸烟史、组织学分型、病灶直径、分化、累及粗大肺静脉、胸膜凹陷作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析。经计算方差膨胀系数 (variance inflation factor, VIF) <5 (1.126~3.368),各自变量间不存在多重共线性问题。结果显示,病灶直径≥5 cm (OR=3.093, 95%CI: 1.626~5.882)、低分化 (OR=3.337, 95%CI: 1.724~6.459)、CCL15≥24.19 pg/mL (OR=2.573, 95%CI: 1.388~4.770)、LOXL2≥68.48 u/mL (OR=2.765, 95%CI: 1.465~5.218)为 NSCLC 患者纵隔淋巴结转移的危险因素 (P<0.05)。见表4。

表3 NSCLC 患者发生纵隔淋巴结转移的单因素分析

因素		[n(%), (x̄±s)]		t/χ²值	P值
		淋巴结转移组 (n=32)	非淋巴结转移组 (n=90)		
年龄(岁)	<55岁	13(40.63)	40(44.44)	0.140	0.708
	≥55岁	19(59.38)	50(55.56)		
性别	男	20(62.50)	52(57.78)	0.218	0.641
	女	12(37.50)	38(42.22)		
BMI(kg/m²)		22.25±2.17	22.87±2.37	1.298	0.197
吸烟史		18(56.25)	28(31.11)	6.351	0.012
饮酒史		11(34.38)	26(28.89)	0.336	0.562
组织学分型	鳞癌	12(37.50)	58(64.44)	7.008	0.008
	腺癌	20(62.50)	32(35.56)		
肿瘤位置	左肺	14(43.75)	34(37.78)	0.353	0.553
	右肺	18(56.25)	56(62.22)		
病灶直径	<5 cm	13(40.63)	61(67.78)	7.293	0.007
	≥5 cm	19(59.38)	29(32.22)		
分化程度	低分化	14(43.75)	15(16.67)	9.556	0.002
	中高分化	18(56.25)	75(83.33)		
累及粗大肺静脉	是	20(62.50)	31(34.44)	7.638	0.006
	否	12(37.50)	59(65.56)		
胸膜凹陷	是	18(56.25)	28(31.11)	6.351	0.012
	否	14(43.75)	62(68.89)		

表4 NSCLC 患者纵隔淋巴结转移的多因素分析

变量	赋值	β值	SE值	Wald χ²值	OR(95% CI)值	P值
病灶直径	<5 cm=0; ≥5 cm=1	1.129	0.328	11.848	3.093(1.626~5.882)	0.001
分化程度	中高分化=0; 低分化=1	1.205	0.337	12.785	3.337(1.724~6.459)	<0.001
CCL15	<24.19 pg/mL=0; ≥24.19 pg/mL=1	0.945	0.315	9.000	2.573(1.388~4.770)	0.003
LOXL2	<68.48 u/mL=0; ≥68.48 u/mL=1	1.017	0.324	9.853	2.765(1.465~5.218)	0.002

3 讨论

肺癌是全球最高发的恶性肿瘤,易通过淋巴途径转移,约21%~50%的患者确诊时已存在淋巴结转移^[6]。本研究122例NSCLC患者中,纵隔淋巴结转移率达26.23%,进一步证实该群体的高危性。因此,早期识别与干预对改善预后至关重要,探索可有效预测转移的特异性生物标志物具有重要临床价值。

本研究显示,淋巴结转移组血清CCL15水平高于无淋巴结转移组。CCL15通过结合CC趋化因子受体1(CC chemokine receptor 1, CCR1)发挥作用,可趋化T细胞与巨噬细胞,并促进血管生成^[7]。在NSCLC肿瘤微环境中,CCL15可招募CCR1+单核细胞、肿瘤相关巨噬细胞等抑制性免疫细胞,而这些细胞高表达免疫抑制分子可导致T细胞功能耗竭,塑造免疫抑制微环境,促使肿瘤免疫逃避^[8]。同时,缺氧等条件可进一步上调CCL15,增强单核细胞黏附,加剧免疫抑制^[9]。此外,CCL15通过CCR1激活内皮细胞,促进新生血管生成,为肿瘤提供养分^[10]。上述机制共同推动纵隔淋巴结转移的发生:免疫抑制微环境削弱了机体对肿瘤的清除能力;而促血管生成作用不仅加速原发灶生长,还可能通过新生淋巴管为肿瘤细胞转移至纵隔淋巴结提供通道。因此,血清CCL15水平可作为预测纵隔淋巴结转移、评估免疫微状态的潜在生物标志物,为临床干预提供新思路。

本研究发现,淋巴结转移组血清LOXL2水平高于无淋巴结转移组。LOXL2是一种铜依赖性的赖氨酰氧化酶样蛋白,其主要功能是催化胶原蛋白与弹性蛋白的交联,促进细胞外基质重塑^[11]。在肿瘤进展中,LOXL2可通过诱导上皮-间质转化(epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)增强肿瘤细胞的迁移、侵袭与干细胞特性,并激活磷酸化黏着斑激酶/磷酸化桩蛋白/Yes相关蛋白((phosphorylated focal adhesion Kinase/phosphorylated paxillin/yes-associated protein, p-FAK/p-paxillin/YAP)等信号通路,共同促进肿瘤恶性进展与转移^[12-13]。在NSCLC中,LOXL2介导的上述过程显著提升了肿瘤细胞的播散能力,并可能通过调控细胞黏附与运动机制,协助肿瘤细胞向纵隔淋巴结迁移^[14]。既往研究已证实^[15],LOXL2高表达与NSCLC患者不良预后相关。因此,血清LOXL2水平有望作为预测纵隔淋巴结转移的生物标志物。

ROC分析表明,CCL15联合LOXL2预测纵隔淋巴结转移的AUC为0.911,显著优于单独指标。联合检测灵敏度达0.875,特异度为0.856,能有效识别转移并减少误诊,可作为早期筛查的高效工具。多因素分析确定,病灶直径≥5 cm、低分化、CCL15≥24.19 pg/mL及LOXL2≥68.48 U/mL为纵隔淋巴结转移的独立危险因素。肿瘤体积大和分化差直接提升侵袭与淋巴侵犯风险;CCL15主要介导免疫抑制微环境,LOXL2则驱动基质重塑与EMT进程,共同促进转移。对具

备≥2项高危因素的患者,建议启动多学科诊疗,以实现早期干预与预后改善。

综上,伴纵隔淋巴结转移的NSCLC患者血清CCL15、LOXL2水平升高,二指标联合对NSCLC患者纵隔淋巴结转移具有较高的评估价值。

参考文献

- [1] 孙源源,吕泳西,程志杰,等.含血清标志物-CT影像组学路线图模型诊断非小细胞肺癌患者纵隔淋巴结转移的价值[J].临床误诊误治,2025,38(4):31-36+93.
- [2] 马超,毛政尧,李现东. CT联合血清CCNA2、FABP5对非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的预测价值[J].东南大学学报(医学版),2025,44(5):788-794.
- [3] 邵毅,宋圣举,韩瑞发,等.前列腺癌相关成纤维细胞通过分泌趋化因子C-C基元配体15促进单核细胞迁移[J].中国中西医结合外科杂志,2024,30(5):633-636.
- [4] 李彦英,黄平,张治,等.宫颈癌患者血清S100A14和LOXL2的表达水平及临床意义[J].国际检验医学杂志,2023,44(1):40-43.
- [5] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J].肿瘤研究与临床,2020,32(4):217-249.
- [6] 王铮,胡述提,李冰.血清VEGF-D、NSE、Cyfra21-1水平与非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的相关性[J].实用癌症杂志,2025,40(1):34-37.
- [7] 崔冉亮,任丽,李悦国.趋化因子CCL15调控肝脏肿瘤微环境的作用机制研究进展[J].山东医药,2021,61(26):85-89.
- [8] Qin R, Ren W, Ya G, et al. Role of chemokines in the crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages[J]. Clin Exp Med, 2023,23(5):1359-1373.
- [9] Wang C, Dong D, Zhao N, et al. Tumor-derived CCL15 regulates RNA m6A methylation in cancer-associated fibroblasts to promote hepatocellular carcinoma growth[J]. Cancer Lett, 2024,611:217420.
- [10] Wang Y, He S, Diao M, et al. Elevated ERβ expression driven by low ASB8-mediated ubiquitination in lung adenocarcinoma promotes lymph node metastasis via tumor-associated neutrophils[J]. Cell Death Dis, 2025,16(1):576.
- [11] 周宁静,梁丽金,李城. LOXL2在肿瘤免疫微环境中的意义及药物敏感性分析[J].广西医学,2025,47(1):77-90.
- [12] 覃春莹,方灵燕,刘旻雁,等.多组学分析LOXL2在肺腺癌诊断和预后评估中的作用[J].中国当代医药,2024,31(16):15-19+25.
- [13] 高文广,李龙辉,王建华. SREBP2、LOXL2和PEBP4在原发性肝癌中的表达及与患者临床病理特征的相关性[J].国际消化病杂志,2024,44(4):251-257.
- [14] 李艳晓,耿爱芝,吕艳茹.联合检测Gal-1、LOXL2对宫颈癌根治术后复发转移的预测价值[J].中国现代医学杂志,2025,35(8):18-23.
- [15] Chen H, Liu L, Zhang M, et al. Correlation of LOXL2 expression in non-small cell lung cancer with immunotherapy[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2024,17(9):268-286.

(上接第931页)

- [4] 申辽辽,申文文,刘雅静,等.冠心病患者血清脂联素、脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸水平及临床意义[J].转化医学杂志,2024,13(8):1145-1149.
- [5] Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, et al. Aggressive LDL-C Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023,43(10):e404-e442.
- [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] Aoki J, Suzuki K, Kanamaru T, et al. Association between initial NIHSS score and recanalization rate after endovascular thrombectomy[J]. J Neurol Sci, 2019,403:127-132.
- [8] Taleb S, Ji-Hyun Lee J, Asanad S, et al. Modified Rankin Scale disability status at day 4 poststroke is an informative predictor of long-term day 90 outcome[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2024,33(11):107902.
- [9] Figley CR, Figley TD, Wong K, et al. Periventricular and juxtacortical characterization of UManitoba-JHU functionally defined human white matter atlas networks[J]. Front Hum Neurosci, 2023,17:1196624.
- [10] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准[J].中华医学杂志,2018,98(13):965-970.
- [11] Jannati A, Toro-Serey C, Gomes-Osman J, et al. Digital Clock and Recall is superior to the Mini-Mental State Examination for the detection of mild cognitive impairment and mild dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2024,16(1):2.
- [12] 刘金城,姚璇.三七通舒胶囊联合脑心通胶囊治疗脑梗死后血管性痴呆的临床疗效观察[J].中国临床药理学杂志,2023,39(2):168-172.
- [13] 丁燕萍,郭庆敏,张玉来.溶栓前血清尿酸、Hcy、Lp(a)对急性缺血性脑卒中患者溶栓预后的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):945-948,957.
- [14] Luo C, Luo Y, Ma Q, et al. Evaluation of (sdLDLc*HCYc)/HDLc ratio in clinical auxiliary diagnosis of primary cerebral infarction[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022,22(1):523.
- [15] 常晖,陈月梨,宫洪涛,等.老年脑梗死患者血清可溶性细胞间黏附分子-1、视黄蛋白样蛋白1水平与血管性痴呆的关系研究[J].实用医院临床杂志,2025,22(1):100-103.
- [16] Wang Q, Zhao J, Chang H, et al. Homocysteine and Folic Acid: Risk Factors for Alzheimer's Disease-An Updated Meta-Analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2021,13:665114.
- [17] 杨超祺,陈薇,刘艳源,等.磷酸化Tau181联合血脂指标对急性脑梗死患者发生血管性痴呆的预测价值分析[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(3):43-47.
- [18] Shang G, Shao Q, Lv K, et al. Hypercholesterolemia and the Increased Risk of Vascular Dementia: a Cholesterol Perspective[J]. Curr Atheroscler Rep, 2024,26(8):435-449.
- [19] Ma Y, Sun W. Effects of Dengzhan Shengmai Capsule combined with butylphthalide soft capsule on oxidative stress indexes and serum Hcy and CRP levels in patients with vascular dementia[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020,66(6):8-14.
- [20] Chen Y, Wang Y, Zhang M, et al. The clinical and neuropsychological profiles of Alzheimer's disease with white matter hyperintensity in North China[J]. Front Neurol, 2024,15:1436030.

乳腺癌静脉血栓的危险因素及部位分布特征研究

邓丁梅^{1,2} 叶娴² 温润耀² 陈泉^{1,3*}

【摘要】 目的 探讨乳腺癌静脉血栓栓塞症(VTE)的发生危险因素,分析血栓在不同解剖部位的分布特征,并比较上肢/颈部与下肢血栓的临床差异。方法 回顾性纳入2020年4月1日至2024年10月15日在东莞市人民医院接受治疗的乳腺癌患者,根据是否发生血栓分为血栓组($n=77$)和对照组($n=78$)。收集一般资料、实验室指标、肿瘤病理信息及围手术期处理情况,并对两组进行单因素分析;将单因素分析中 $P<0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型,筛选独立危险因素。分析统计血栓的具体受累部位,并比较上肢/颈部血栓与下肢血栓患者的临床特征。结果 与对照组相比,血栓组患者年龄更大、化疗比例更高、NLR 升高、血红蛋白降低、组织学分级较高,且保乳手术和留置引流管数量更多,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归显示,年龄($OR=1.064$)、留置引流管数量($OR=14.009$)是独立危险因素,而淋巴细胞比率为保护因素($OR=0.899$)(均 $P<0.01$)。血栓主要累及肌间静脉、颈内静脉及腓静脉,多呈单侧累及,以深静脉为主。上肢/颈部血栓患者年龄更轻、化疗及输液港使用比例更高,ER 阴性比例更高,且中性粒细胞和淋巴细胞水平均低于下肢组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 乳腺癌术后 VTE 的发生与年龄、淋巴细胞比率及留置引流管数量密切相关,不同解剖部位血栓具有异质性,上肢/颈部血栓更倾向于与治疗相关因素有关。

【关键词】 乳腺癌;静脉血栓;危险因素;解剖分布;上肢血栓

Risk factors and anatomical distribution characteristics of venous thrombosis in Breast Cancer

DENG Dingmei^{1,2}, YE Xian², WEN Runyao², CHEN Quan^{1,3*}

[1. The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524023; 2. Department of Breast Cancer, 3. Department of Interventional and Vascular Surgery, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan, Guangdong, China, 523059]

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the risk factors for venous thromboembolism (VTE) in patients with breast cancer, analyze the distribution patterns of thrombosis across different anatomical sites, and compare the clinical characteristics of upper limb/neck thrombosis versus lower limb thrombosis. **Methods** This retrospective study included breast cancer patients treated at Dongguan People's Hospital from April 1, 2020 to October 15, 2024. Patients were divided into a thrombosis group ($n=77$) and a control group ($n=78$) based on the occurrence of VTE. General clinical information, laboratory indicators, tumor pathological features, and perioperative management data were collected. Univariate analysis was performed between the two groups, and variables with $P<0.10$ were entered into a multivariate logistic regression model to identify independent risk factors. The anatomical sites of thrombosis were analyzed, and clinical characteristics were compared between patients with upper limb/neck thrombosis and those with lower limb thrombosis. **Results** Compared to the control group, patients in the thrombosis group were older, had a higher proportion of chemotherapy, elevated NLR, lower hemoglobin levels, and higher histological grade. They also had a higher rate of breast-conserving surgery and more postoperative drainage tubes (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression identified age ($OR=1.064$) and the number of drainage tubes ($OR=14.009$) as independent risk factors, while lymphocyte ratio was a protective factor ($OR=0.899$) (all $P<0.01$). Thrombosis predominantly involved the muscular veins, internal jugular vein, and peroneal vein, was mostly unilateral, and mainly affected deep veins. Compared to the lower limb group, patients with upper limb/neck thrombosis were younger and had higher rates of chemotherapy and port implantation, a higher proportion of ER-negative tumors, and lower neutrophil and lymphocyte counts (all $P<0.05$). **Conclusion** Postoperative VTE in breast cancer is closely associated with age, lympho-

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2018195)

作者单位:1. 广东医科大学第一临床医学院,湛江 524023

2. 南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)乳腺科,东莞 523059

3. 南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)介入与血管外科,东莞 523059

*通信作者:陈泉, E-mail: 13919093907@126.com

cyte ratio, and the number of drainage tubes. Thrombosis exhibits anatomical heterogeneity, with upper limb/neck thrombosis being more strongly related to treatment-associated factors.

[KEY WORDS] Breast cancer; Venous thromboembolism (VTE); Risk factors; Anatomical distribution; Upper-extremity thrombosis

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是肿瘤患者常见且严重的并发症,受肿瘤相关高凝状态、炎症反应及抗肿瘤治疗等多因素共同影响,其发生风险较普通人群明显升高^[1]。乳腺癌虽非传统高危肿瘤,但随着新辅助治疗、化疗、靶向治疗及中心静脉通路实用的普及,其血栓风险正逐渐受到重视,尤其是上肢及颈部静脉的导管相关血栓受关注度不断提高^[2-4]。本研究将对乳腺癌血栓形成的危险因素,血栓在不同解剖部位的分布情况,以及上肢/颈部与下肢血栓的临床差异进行探讨。

1 材料与方法

1.1 研究资料

本研究为单中心回顾性病例对照研究,纳入2020年4月1日至2024年10月15日在东莞市人民医院接受诊治的乳腺癌患者。按照是否发生静脉血栓,将患者分为血栓组和对照组。通过电子病历系统收集临床资料,包括年龄、BMI、既往基础疾病、手术方式、腋窝处理方式、术中及术后是否留置引流管及其数量、是否植入输液港等手术和围手术期相关信息。同时记录实验室指标,如术前外周血常规(中性粒细胞、淋巴细胞计数及NLR等)、凝血功能、血脂、血红蛋白等。肿瘤学相关资料包括:初诊时血清肿瘤标志物(CEA、CA153、CA199、CA125)、病理类型、组织学分级、乳腺癌TNM分期^[5]、ER/PR/HER2表达状态及Ki-67指数等,同时收集患者的系统治疗资料。所有病例均经过超声确诊是否存在静脉血栓。

进一步根据血栓发生的解剖部位,将血栓患者分为上肢/颈部血栓组与下肢血栓组,收集并整理血栓的具体受累静脉(如颈内静脉、腋静脉、肌间静脉、腘静脉等)、受累血管条数、单侧或双侧分布、深浅静脉受累情况及是否与导管等相关信息,并比较不同部位血栓患者的临床、实验室及肿瘤病理特征。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 统计学方法

所有数据均采用SPSS 29.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,独立样本 t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示。无序分类参数变量使用 χ^2 检验或Fisher精确检验。将单因素分析中 $P < 0.10$ 的指标纳入Logistic回归模型中行多因素分析。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血栓组和对照组的临床特征比较

与对照组相比,血栓组患者年龄较大,化疗比例更高($P < 0.05$)。实验室指标方面,血栓组的NLR值显著升高,血红蛋白水平较低($P < 0.05$)。病理学方面,血栓组组织学分级较高,手术相关因素中,保乳手术比例更高,留置引流管数量更多($P < 0.05$)。见表1。

表1 血栓组与对照组患者的临床特征比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

临床特征	血栓组 ($n=77$)	对照组 ($n=78$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	54.09±11.94	49.47±11.80	2.420	0.017
BMI(kg/m ²)	23.78±2.79	23.45±2.86	0.740	0.460
伴基础疾病			1.163	0.281
是	49(63.6)	43(55.1)		
否	28(36.4)	35(44.9)		
化疗			4.054	0.044
是	40(51.9)	28(35.9)		
否	37(48.1)	50(64.1)		
NLR	3.74 ± 2.39	2.61 ± 1.28	3.710	<0.001
血红蛋白(g/L)	115.92±13.65	121.06±17.21	-2.060	0.041
组织学分级			7.614	0.022
I级	1(1.5)	8(11.3)		
II级	47(70.1)	37(52.1)		
III级	19(28.4)	26(36.6)		
保留乳房			7.596	0.006
是	35(45.5)	19(24.4)		
否	42(54.5)	59(75.6)		
留置引流管数量(条)	1.99±0.64	1.69±0.52	3.179	0.002

注:组织学分级剔除缺失值($n=17$)后进行分析(有效样本量 $n=138$)。

2.2 乳腺癌术后静脉血栓形成的多因素Logistic回归分析

多因素Logistic回归分析显示,年龄、淋巴细胞比率及留置引流管数量为乳腺癌术后静脉血栓形成的独立影响因素。年龄每增加1岁,血栓风险升高约6.4%。留置引流管数量增加显著提高血栓发生风险,而较高的淋巴细胞比率为保护因素。化疗因素虽接近统计学显著性($P=0.051$),但未进入最终模型。见表2。

表2 乳腺癌术后静脉血栓形成的多因素Logistic回归分析结果

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P 值
年龄	0.062	0.021	8.668	1.064	1.021~1.108	0.003
化疗	0.927	0.476	3.799	2.528	0.995~6.423	0.051
淋巴细胞比率	-0.106	0.03	12.55	0.899	0.848~0.954	<0.001
留置引流管数量	2.64	0.847	9.715	14.009	2.664~73.667	0.002

注:变量进入方式为Forward: LR逐步法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为避免遗漏潜在混杂因素,将单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量(年龄、化疗、NLR、中性粒细胞比率、血红蛋白、组织学分级、保乳、引流管数)纳入多因素Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为统计学显著标准。

2.3 血栓累及部位及分布特征分析

乳腺癌术后血栓主要分布于肌间静脉,其次为颈内静脉、肠静脉、贵要静脉及腓静脉。多数患者累及1条血管,少数累及2条或以上血管。血栓累及以单侧为主,双侧仅占15.6%。从解剖部位看,下肢静脉血栓最为常见,上肢血栓占24.7%,颈部血栓占18.2%。血栓部位以深静脉为主,深浅静脉并发者占6.5%。此外,体内留置输液导管者占44.2%。见表3。

表3 血栓累及部位及分布情况

血栓情况		n	%
血栓部位	肌间静脉	38	49.4
	颈内静脉	12	15.6
	肠静脉	8	10.4
	贵要静脉	7	9.1
	腓静脉	4	5.2
	其他血管	8	10.4
累及血管数量	1	41	53.2
	2	26	33.8
	3	7	9.1
	4	2	2.6
	5	1	1.3
累及肢体	单侧	65	84.4
	双侧	12	15.6
血管位于肢体	上肢	19	24.7
	下肢	43	55.8
	上、下肢均有	1	1.3
	颈部	14	18.2
血栓位置	仅位于深静脉	72	93.5
	深、浅静脉均有	6	6.5
体内留置输液导管	是	34	44.2
	否	43	55.8

2.4 上肢/颈部与下肢血栓患者的临床特征比较

上肢/颈部组患者年龄显著较轻,接受化疗比例更高,且植入式输液导管比例明显升高($P<0.05$)。血栓分布方面,上肢/颈部组以单侧血栓为主($P<0.05$)。在肿瘤生物学特征中,上肢/颈部组ER受体阴性比例更高($P<0.05$)。实验室指标显示,上肢/颈部组中性粒细胞计数及淋巴细胞计数均低于下肢组($P<0.05$)。见表4。

表4 上肢/颈部血栓组与下肢血栓组的临床特征对比
[($\bar{x}\pm s$), n(%)]

临床特征	上肢/颈部组 (n=33)	下肢组 (n=43)	t/χ^2 值	P值	
年龄(岁)	49.24±9.93	57.86±12.23	-3.298	0.001	
化疗	是	23(69.7)	17(39.5)	4.054	0.044
	否	10(30.3)	26(60.5)	6.813	0.009
植入式导管	是	20(60.6)	14(32.6)	5.941	0.015
	否	13(39.4)	29(67.4)		
累及肢体	单侧	31(93.9)	33(76.7)	4.152	0.042
	双侧	2(6.1)	10(23.3)		
ER受体	阴性	13(39.4)	7(16.3)	5.145	0.023
	阳性	20(60.6)	36(83.7)		
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.11±1.58	5.41±3.22	-2.13	0.037	
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.33±0.40	1.58±0.62	-2.10	0.039	

3 讨论

本研究分析了乳腺癌静脉血栓的危险因素及部位分布特征,发现血栓组在炎症指标、肿瘤分级及手术相关因素方面与对照组存在显著差异;多因素分析表明,年龄、淋巴细胞比率及留置引流管数量为独立影响因素,不同解剖部位血栓在临床特征及发生机制上存在明显差异。

乳腺癌静脉血栓形成与多种因素有关。本研究中,年龄增加、化疗、保乳手术及术后留置引流管数量较多等因素与VTE发生密切相关。与既往研究一致^[6],年龄增加因内皮功

能减退及抗凝能力下降而提高血栓风险,而化疗及手术创伤通过诱导内皮损伤和血小板激活进一步加重高凝状态。此外,高组织学分级及NLR升高也会显著增加血栓风险,高分级肿瘤常伴促凝因子(如组织因子和肿瘤外泌体)分泌增多,从而强化全身高凝状态^[7]。NLR升高反映系统性炎症增强及免疫监控减弱,而中性粒细胞通过形成中性粒细胞胞外陷阱(NETs)促进凝血网络形成,是肿瘤相关血栓的重要机制之一^[8]。因此,乳腺癌相关血栓的发生不仅受传统危险因素影响,还可能与炎症-免疫失衡密切相关。

下肢DVT主要与术后制动及系统性高凝状态相关,而上肢及颈部血栓更常见于导管留置患者,主要由局部机械刺激及内皮损伤所致^[9]。随着植入式导管的广泛应用和下肢DVT预防措施在临床上的推广,乳腺癌相关血栓的分布也可能随之发生改变^[10]。尽管在本研究中下肢血栓的发生比例仍高于上肢及颈部血栓(57.1% vs 42.9%),但上肢及颈部血管血栓所占绝对比例偏高,在临床应予适当的重视。

上肢/颈部血栓与下肢血栓患者在临床特征上存在一定差异。本研究的上肢/颈部血栓患者年龄更轻,化疗及植入式输液港使用比例更高,并且更常呈现单侧累及,符合“导管侧血栓”的典型特征^[11],提示治疗相关因素在上肢血栓形成中的作用更为突出^[3]。此外,该组患者的ER阴性比例更高,与既往研究“ER阳性患者因内分泌治疗而增加VTE风险”的结论并不完全一致^[12],但本研究大部分血栓发生于围手术或化疗期间,更可能依赖静脉通道的使用,因此该组血栓更可能与导管相关局灶性内皮损伤有关,而非长期内分泌治疗所致的系统性高凝状态^[13]。另外,乳腺癌术后患者经常会减少患侧活动,这可能导致上肢静脉血流速度下降,从而加重上肢血栓风险^[14]。因此,上肢/颈部血栓的发生很可能是“导管-患侧活动减少-局部炎症”共同作用的结果^[15]。

综上所述,乳腺癌静脉血栓的发生受多因素影响,不同部位血栓具有异质性,上肢/颈部血栓更偏向治疗相关及局部机制,而下肢血栓更符合传统高凝与血流减慢模式,未来仍需多中心、大样本研究进一步验证并优化防治策略。

参考文献

- [1] Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review[J]. *Oncologist*, 2017, 22(2): 199-207.
- [2] Londero AP, Bertozzi S, Cedolini C, et al. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism in Female Patients Undergoing Breast Surgery[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4).
- [3] 曹立华, 牛振凯, 孙岩. 乳腺癌术后发生上肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(3): 189-193.
- [4] 李伟, 陈占, 鲁磊, 等. 乳腺癌患者外周中心静脉导管相关上肢深静脉血栓形成的抗凝治疗[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2024, 10(3): 327-331.
- [5] Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19): 3153-3158.

Beclin-1、ESR、CRP、P62与骨科术后合并院内感染的关系及联合检测的评估价值

王亚男¹ 李昊¹ 田浩² 姚黎明² 付琳^{2*}

【摘要】目的 探讨自噬特异性基因 Beclin-1、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、P62与骨科术后合并院内感染的关系及联合检测的评估价值。**方法** 选取2022年1月至2025年6月河北省胸科医院收治的105例骨科术后合并院内感染患者作为感染组,另选取同期该院年龄、性别相匹配的105例骨科术后未合并院内感染患者作为对照组。比较两组基本资料及 Beclin-1、ESR、CRP、P62水平,分析骨科术后合并院内感染的危险因素,分析 Beclin-1、ESR、CRP、P62对骨科术后合并院内感染的评估价值。**结果** 感染组年龄 ≥ 65 岁、合并糖尿病、手术时间 ≥ 2 h、住院时间 ≥ 14 d比例及 ESR、CRP、P62水平高于对照组,Beclin-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、合并糖尿病、手术时间 ≥ 2 h、住院时间 ≥ 14 d、Beclin-1降低及 ESR、CRP、P62升高均是骨科术后合并院内感染的危险因素($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC)分析结果显示,Beclin-1、ESR、CRP、P62联合检测评估骨科术后合并院内感染的曲线下面积(AUC)值为0.905,高于各指标单独检测($P < 0.05$)。**结论** 骨科术后合并院内感染与年龄、合并糖尿病、手术时间、住院时间及 Beclin-1、ESR、CRP、P62水平等有关,且 Beclin-1、ESR、CRP、P62联合检测评估骨科术后合并院内感染更具优势。

【关键词】 骨科;院内感染;Beclin-1;红细胞沉降率;C反应蛋白;P62

The relationship between beclin-1, ESR, CRP, P62 with hospital-acquired infections following orthopedic surgery, and the evaluation value of their combined detection

WANG Yanan¹, LI Hao¹, TIAN Hao², YAO Liming², FU Lin^{2*}

(1. Department of Hebei Chest Hospital Rehabilitation, Hebei, Shijiazhuang, China, 050000; 2. Department of Orthopedics, Hebei Chest Hospital, Hebei, Shijiazhuang, China, 050000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the relationship between autophagy-specific gene Beclin-1, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), P62 and nosocomial infection after orthopedic surgery and the evaluation value of combined detection. **Methods** A total of 105 patients with nosocomial infections after orthopedic surgery admitted to Hebei Chest Hospital from January 2022 to June 2025 were selected as the infection group, while 105 patients without nosocomial infections after orthopedic surgery in the same period were chosen as the control group. The basic data and the levels of beclin-1, ESR, CRP, and P62 were compared between the two groups. The risk factors for nosocomial infections after orthopedic surgery were analyzed. The evaluation value of beclin-1, ESR, CRP, and P62 in nosocomial infections after orthopedic surgery. **Results** The proportion of individuals aged ≥ 65 years, with diabetes mellitus, an operation time ≥ 2 h, hospitalization time ≥ 14 d, and higher levels of ESR, CRP, and P62 in the infected group all significantly higher compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Additionally, the levels of beclin-1 were lower in the infected group. Multivariate logistic regression analysis indicated that age ≥ 65 years old, diabetes mellitus, operation time ≥ 2 h, hospitalization time ≥ 14 d and beclin-1 decreased, increased ESR, CRP, and P62 were all identified as risk factors for nosocomial infection after orthopedic surgery ($P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic curve (ROC) analysis showed that the area under the curve (AUC) value of combined detection of beclin-1, ESR, CRP, and P62 had an area under the curve (AUC) value of 0.905 in diagnosing of nosocomial infection after orthopedic surgery, which was significantly higher than the AUC value of each individual indicator ($P < 0.05$). **Conclusion** Nosocomial infections after or-

基金项目:河北省医学科学研究课题(20260835)

作者单位:1. 河北省胸科医院康复科,河北,石家庄 050000

2. 河北省胸科医院骨科,河北,石家庄 050000

*通信作者:付琳, E-mail: Xmzsfll@163.com

thopedic surgery are closely related to factors such as age, diabetes mellitus, operation time, hospitalization time, and levels of beclin-1, ESR, CRP, and P62. The combined detection of beclin-1, ESR, CRP, and P62 offers more advantages in evaluating nosocomial infections after orthopedic surgery.

[KEY WORDS] Orthopedics; Nosocomial infections; Beclin-1; Erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein; P62

术后院内感染是骨科患者面临的重要挑战之一,其不仅会导致手术失败,甚至会危及患者生命^[1]。尽管手术环境、围手术期抗菌药物预防及无菌技术不断改善,但骨科患者术后院内感染率仍较高^[2]。现阶段,临床评估与诊断感染常结合影像学检查与临床表现,但仍面临挑战,如影像学检查在术后早期有时难以可靠区分正常炎症反应与感染性病变^[3]。因此,寻找客观、敏感的实验室指标以辅助临床评估与诊断具有重要意义。自噬特异性基因 Beclin-1、P62 在调节免疫炎症反应中起重要作用^[4]。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症标志物已被广泛用于感染监测^[5-6]。此外,影响骨科术后合并院内感染的危险因素多元且复杂,包括手术类型及合并症等^[7]。本研究旨在探讨 Beclin-1、ESR、CRP、P62 与骨科术后合并院内感染的关系及联合检测的评估价值,以期对骨科手术后合并院内感染的早期干预和个性化感染防控提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2025 年 6 月河北省胸科医院收治的 105 例骨科术后合并院内感染患者作为感染组。纳入标准:①于本院行相关骨科手术治疗者;②骨科开放性损伤者;③感染诊断参照《院内感染诊断标准(试行)》^[8]中的相关诊断标准;④临床资料齐全者;⑤年龄 ≥ 18 岁者等。排除标准:①闭合性骨折者;②入院前已伴有感染征象者;③非手术部位感染者;④入院后转入其他科室治疗者;⑤伴有传染性、精神疾病者等。另选取同期该院年龄、性别相匹配的 105 例骨科术后未合并院内感染患者作为对照组。本研究方案已通过河北省胸科医院医学伦理委员会的审查并获批准(伦理批号为:2021028)。本研究为回顾性研究,豁免患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

研究人员查阅资料设计资料调查表收集患者体质量指数(body mass index, BMI)、年龄、性别、饮酒史、吸烟史、脑梗死、冠心病、合并高血压、合并糖尿病、既往骨折手术史、骨折部位、美国麻醉医师协会(american society of anesthesiologists, ASA)^[9]分级、手术类型、术中麻醉方式、切口类型、有植入物、术中出血量、手术时间、住院时间、预防性使用抗菌药物等资料。

1.2.2 Beclin-1、ESR、CRP、P62 水平检测

所选患者于入院后 24 h 内,于创面换药时,采集患者创面肉芽组织用于检测 Beclin-1、P62,取采集的标本固定于 10% 中性甲醛溶液中,常规行免疫组化分析,具体如下:采用链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物法进行染色。主要

试剂如下:鼠抗人 Beclin-1 单克隆抗体(货号:ab62557,美国 Abcam 公司),工作稀释比例为 1:200;兔抗人 P62/SQSTM1 多克隆抗体(货号:18420-1-AP,中国武汉三鹰生物技术有限公司),工作稀释比例为 1:150。实验设磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,已知阳性组织片作为阳性对照。所有操作严格遵循试剂说明书进行。Beclin-1、P62 免疫组化评分^[10]标准:于镜下随机取每张片子不重叠视野 5 个,评定染色细胞数目和染色结果,取其均值作为该片的靶蛋白表达结果。所有片子均由具有丰富经验的病理医师 2 名在双盲条件下进行评片。同时,采集患者静脉血 3 mL,离心(具体参数:离心半径 8 cm、转速 3 000 r/min)10 min 后取血清标本于 -80°C 条件下保存待检。取制备好的血清标本采用 ZS-210 全自动生化分析仪[中生(苏州)医疗科技有限公司生产]测定 ESR、CRP 水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据,计量资料经检验均确认服从正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 或趋势性 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析骨科术后合并院内感染的危险因素。以感染组为阳性,对照组为阴性,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 Beclin-1、ESR、CRP、P62 对骨科术后合并院内感染的评估价值,获取曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料及 Beclin-1、ESR、CRP、P62 水平比较

感染组年龄 ≥ 65 岁、合并糖尿病、手术时间 ≥ 2 h、住院时间 ≥ 14 d 比例及 ESR、CRP、P62 水平高于对照组,Beclin-1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 骨科术后合并院内感染的多因素 Logistic 回归分析

将 $P < 0.05$ 的单因素作为自变量,将骨科患者院内感染情况作为因变量(未合并院内感染=0,合并院内感染=1)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄 ≥ 65 岁、合并糖尿病、手术时间 ≥ 2 h、住院时间 ≥ 14 d、Beclin-1 降低及 ESR、CRP、P62 升高均是骨科术后合并院内感染的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Beclin-1、ESR、CRP、P62 对骨科术后合并院内感染的评估价值

以感染组为阳性,对照组为阴性,ROC 分析结果显示,Beclin-1、ESR、CRP、P62 联合检测评估骨科术后合并院内感染的 AUC 值为 0.905,高于各指标单独检测(0.776、0.805、0.796、0.827, $P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表1 两组基本资料及 Beclin-1、ESR、CRP、P62 水平比较
[($\bar{x}\pm s$), n(%)]

指标	感染组 (n=105)	对照组 (n=105)	t/ χ^2 值	P值
BMI(kg/m ²)	24.87±1.22	24.56±1.31	1.775	0.077
年龄			6.439	0.011
<65岁	64(60.95)	81(77.14)		
≥65岁	41(39.05)	24(22.86)		
性别			0.077	0.782
男	57(54.29)	55(52.38)		
女	48(45.71)	50(47.62)		
饮酒史	24(22.86)	22(20.95)	0.111	0.739
吸烟史	31(29.52)	28(26.67)	0.212	0.645
脑梗死	8(7.62)	5(4.76)	0.738	0.390
冠心病	6(5.71)	4(3.81)	0.420	0.517
合并高血压	23(21.9)	20(19.05)	0.263	0.608
合并糖尿病	21(20.00)	9(8.57)	5.600	0.018
既往骨折手术史	17(16.19)	15(14.29)	0.147	0.701
骨折部位			0.330	0.566
四肢	69(65.71)	65(61.90)		
其他	36(34.29)	40(38.10)		
ASA 分级			0.313	0.576
I~II级	59(56.19)	63(60.00)		
III~IV级	46(43.81)	42(40.00)		
手术类型			0.330	0.566
内固定	36(34.29)	40(38.10)		
置换	69(65.71)	65(61.90)		
术中麻醉方式			1.532	0.675
全身麻醉	52(49.52)	49(46.67)		
硬膜外麻醉	27(25.71)	25(23.81)		
神经干丛阻滞	2(1.90)	5(4.76)		
全身麻醉联合神经阻滞	24(22.86)	26(24.76)		
切口类型			0.246	0.884
I类	72(68.57)	75(71.43)		
II类	28(26.67)	26(24.76)		
III类	5(4.76)	4(3.81)		
有植入物	99(94.29)	97(92.38)	0.306	0.580
术中出血量			0.330	0.566
<1 000 mL	65(61.90)	69(65.71)		
≥1 000 mL	40(38.10)	36(34.29)		
手术时间			4.780	0.029
<2 h	76(72.38)	89(84.76)		
≥2 h	29(27.62)	16(15.24)		
住院时间			5.543	0.019
<14 d	70(66.67)	85(80.95)		
≥14 d	35(33.33)	20(19.05)		
预防性使用抗菌药物	59(56.19)	56(53.33)	0.173	0.677
Beclin-1(分)	2.97±0.88	4.22±1.37	7.866	<0.001
ESR(mm/h)	68.43±20.12	47.54±14.29	49.878	<0.001
CRP(mg/L)	13.46±4.15	9.25±3.06	8.367	<0.001
P62(分)	4.66±1.55	3.14±1.02	8.394	<0.001

表3 Beclin-1、ESR、CRP、P62 对骨科术后合并院内感染的评估价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
Beclin-1	4.03分	0.776 ^a	0.713~0.830	60.95	87.62	<0.001
ESR	58.00 mm/h	0.805 ^a	0.745~0.856	69.52	83.81	<0.001
CRP	10.89 mg/L	0.796 ^a	0.735~0.848	71.43	78.10	<0.001
P62	4.11分	0.827 ^a	0.769~0.876	67.62	87.62	<0.001
联合检测		0.905	0.857~0.941	90.48	80.95	<0.001

注:与联合检测比较,^aP<0.05。

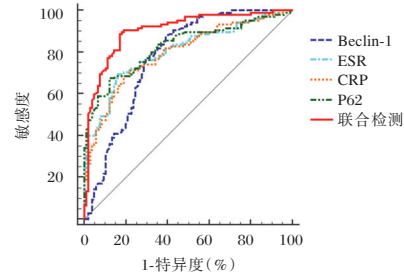


图1 ROC 曲线图

3 讨论

本研究结果显示,年龄≥65岁、合并糖尿病、手术时间≥2 h及住院时间≥14 d均是骨科术后合并院内感染的危险因素。年龄≥65岁的患者机体免疫系统功能减弱,巨噬细胞吞噬和清除病原体的能力下降,无法有效抵御入侵的细菌和病毒,进而增加院内感染的概率^[11]。合并糖尿病的骨科术后患者合并院内感染的风险更高,与既往报道^[12]的结果相一致。合并糖尿病的患者其机体内的血糖水平长期处于较高水平,有利于病原体滋生和繁殖,进而增加院内感染的风险。手术时间≥2 h的骨科术后患者合并院内感染的风险更高,与张燕等^[13]报道的结果相吻合。长时间的手术操作意味着更广泛的组织牵拉、剥离及损伤,受损和坏死的组织可为病原体黏附、定植提供条件,进而增加院内感染的风险。住院时间越长,患者住院期间接触不同医护人员、其他患者及医疗环境,可增加交叉感染的概率,进而增加院内感染的风险^[14]。

近年研究^[15]发现,感染的发生与固有免疫炎症反应及细胞自噬密切相关。ESR、CRP是机体对炎症反应的间接产物,当机体处于感染或炎症状态时,可刺激肝脏合成并大量分泌CRP,导致ESR、CRP升高^[16]。Beclin-1、P62是细胞自噬过程中的关键分子,其中Beclin-1是启动自噬体形成的核心蛋白,而P62是一种选择性自噬接头蛋白,当机体处于自

表2 骨科术后合并院内感染的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值说明	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	<65岁=0, ≥65岁=1	0.765	0.286	7.155	2.149	1.227~3.764	0.007
合并糖尿病	否=0, 是=1	0.644	0.233	7.639	1.904	1.206~3.006	0.006
手术时间	<2 h=0, ≥2 h=1	0.813	0.312	6.790	2.255	1.223~4.156	0.009
住院时间	<14 d=0, ≥14 d=1	0.809	0.307	6.944	2.246	1.230~4.099	0.008
低 Beclin-1	连续变量,原值输入	0.677	0.265	6.527	1.968	1.171~3.308	0.011
高 ESR	连续变量,原值输入	0.653	0.221	8.731	1.921	1.246~2.963	0.003
高 CRP	连续变量,原值输入	0.598	0.189	10.011	1.818	1.256~2.634	0.002
高 P62	连续变量,原值输入	0.684	0.194	12.431	1.982	1.355~2.899	<0.001

噬抑制状态时,可引起 Beclin-1 功能受阻,P62 积累,进而导致病原体在胞内繁殖,加剧炎症,导致感染恶化^[17]。本研究结果显示,感染组 Beclin-1 低于对照组,ESR、CRP、P62 高于对照组,且 Beclin-1 降低及 ESR、CRP、P62 升高均是骨科术后合并院内感染的危险因素。低 Beclin-1 意味着细胞无法有效启动自噬过程来清除入侵的病原体,导致病原体在胞内繁殖扩散,引起自噬底物蛋白 P62 异常堆积,进一步激活机体炎症信号通路,刺激促炎细胞因子大量释放炎症因子,加重机体炎症反应,进而引起 ESR、CRP 升高。此外,本研究结果显示,Beclin-1、ESR、CRP、P62 联合检测评估骨科术后合并院内感染的 AUC 值高于各指标单独检测,说明四项指标联合检测对骨科术后合并院内感染的评估价值更高。为增强临床指导意义,建议将 Beclin-1、ESR、CRP、P62 联合检测方案应用于高风险患者入院后 24 h 内的监测中。当 Beclin-1 低于 4.03 分、CRP 高于 10.89 mg/L、ESR 高于 58.00 mm/h、P62 高于 4.11 分时,应警惕感染风险并及时启动预防性干预。该联合检测模式凭借其较高的 AUC 值,在感染早期预警方面展现出显著优势,有助于实现精准防控,降低患者院内感染风险。

综上,骨科术后合并院内感染与年龄、合并糖尿病、手术时间、住院时间及 Beclin-1、ESR、CRP、P62 水平等有关,且 Beclin-1、ESR、CRP、P62 联合检测评估骨科术后合并院内感染更具优势。

参考文献

- [1] Kim DY, Lee YM, Park KH, et al. Clostridium difficile infection after orthopedic surgery: Incidence, associated factors, and impact on outcome [J]. *Am J Infect Control*, 2022, 50(1): 72-76.
- [2] Feng Y, Feng Q, Guo P, et al. Independent risk factor for surgical site infection after orthopedic surgery [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(52): 32429-32429.
- [3] Vesterager JD, Kristensen PK, Petersen I, et al. Hospital variation in the risk of infection after hip fracture surgery: a population-based cohort study including 29,598 patients from 2012-2017 [J]. *Acta Orthop*, 2021, 92(2): 215-221.
- [4] Shin SU, Han DG, Cho HC, et al. Non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus 2 induces autophagy to enhance its replication [J]. *Vet Med Sci*, 2023, 9(1): 405-416.
- [5] Klemm C, Padmanabha A, Esposito JG, et al. Elevated esr and crp prior to second-stage reimplantation knee revision surgery for periprosthetic joint infection are associated with increased reinfection rates [J]. *J Knee Surg*, 2023, 36(4): 354-361.
- [6] 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.
- [7] 王小虎,赵波,喻少敏,等. 开放性骨折患者术后血清 TLR-2、MCP-1、IL-6 水平与感染的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(3): 305-310.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 医院感染监测标准 WS/T 312-2023 [J]. *新发传染病电子杂志*, 2024, 9(2): 84-98.
- [9] Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The evolution, current value, and future of the american society of anesthesiologists physical status classification system [J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(5): 904-919.
- [10] 吴小芳,尹方,吴英芬,等. 骨科术后切口感染 LC-3 和 Beclin-1 与 P62 表达水平及临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5): 701-705.
- [11] 罗丽,但敏,杨英,等. 某医院骨科 I 类切口清洁手术部位感染危险因素分析 [J]. *中国消毒学杂志*, 2023, 40(3): 191-193.
- [12] 何素瑞,张令博,王向朝,等. 老年骨科患者术后感染病原菌及血清 SIRS、SII 与 NLR 的预测价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(2): 342-345, 349.
- [13] 张燕,郑大伟,孙磊,等. 骨科 I 类切口手术部位感染情况及危险因素探讨:基于 1:1 匹配的病例对照研究 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2024, 43(5): 771-776.
- [14] 吴洋,来瑞平,张爽,等. 骨科手术部位感染病原菌及影响因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(16): 2472-2476.
- [15] Jiao JB, Huang JC, Chen X, et al. Albumin to globulin ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, and globulin levels do not outperform esr or crp when diagnosing periprosthetic joint infection [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 404.
- [16] Christopher ZK, McQuivey KS, Deckey DG, et al. Acute or chronic periprosthetic joint infection? using the esr crp ratio to aid in determining the acuity of periprosthetic joint infections [J]. *J Bone Jt Infect*, 2021, 6(6): 229-234.
- [17] Hu D, Huo Y, Xue Y, et al. Clinical application of autophagy proteins as prognostic biomarkers in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(31): 3537-3549.

(上接第 938 页)

- [6] 王首骏,王帅兵,王彤,等. 乳腺癌术后发生下肢深静脉血栓的危险因素及血栓风险评估 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(23): 1199-1203.
- [7] 张贝贝,李振坤. 恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞的机制和治疗进展 [J]. *中国临床研究*, 2025, 38(2): 294-298.
- [8] 汪文锐,胡何节,王晓天,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与 D-二聚体在深静脉血栓诊断中的价值 [J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(2): 206-209.
- [9] 李晓强,张福先,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(4): 250-257.
- [10] 侯思浩,周毅. 乳腺癌导管相关性血栓的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2023, 27(2): 230-235.
- [11] 陈怡莹,杨佳,李莘. 血液透析患者中心静脉置管后发生导管相关性血栓的现状调查及影响因素分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(11): 2233-2236.
- [12] Pérez-Jacoite Asín MA, Blanco Molina Á, Gómez-Cuervo C, et al. Venous thromboembolism in women with hormone-dependent breast cancer. To continue or discontinue hormonal treatment? Insights from the RIETE registry [J]. *Thromb Res*, 2024, 241.
- [13] Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach [J]. *J Intensive Care Soc*, 2016, 17(2): 160-167.
- [14] Wei T, Peng SY, Li XY, et al. Upper Limb Lymphedema Impacts the Risk of Peripherally Inserted Central Catheter-Related Thrombosis in Patients with Breast Cancer [J]. *Lymphology*, 2022, 55(4): 178-187.
- [15] López-Rubio M, Lago-Rodríguez MO, Ordieres-Ortega L, et al. A Comprehensive Review of Catheter-Related Thrombosis [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(24).

术前RAR对食管鳞癌根治术患者预后的预测价值

鲜煌婷^{1*} 何玉霞¹ 陈懋² 赵伦艾³ 赵伦双⁴

[摘要] **目的** 探讨术前红细胞分布宽度/白蛋白比值(RAR)对食管鳞癌根治术患者预后的预测价值。**方法** 选取2019年4月至2022年3月南部县人民医院收治的150例食管鳞癌根治术患者。采用受试者工作特性(ROC)曲线评估RAR对食管鳞癌根治术患者预后的预测价值,并根据截断值分为低RAR组(RAR<0.39, n=83)和高RAR组(RAR≥0.39, n=67);采用多因素Cox回归分析探讨食管鳞癌根治术患者预后的影响因素。**结果** RAR预测食管鳞癌根治术患者预后的曲线下面积(AUC)(95% CI)为0.884(0.831~0.937),截断值为0.39,特异度为0.684,灵敏度为0.871。高RAR组低分化、淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)所占比例均大于低RAR组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中/高分化、无淋巴结转移、浸润深度(T1~T2)、RAR<0.39的食管鳞癌根治术患者3年总生存率高于低分化、有淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)、RAR≥0.39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、浸润深度(T3~T4)、RAR≥0.39是食管鳞癌根治术患者预后危险因素($HR>1$)($P<0.05$)。**结论** 高RAR与食管鳞癌根治术患者预后差有关,RAR可作为预测患者预后的重要标记物。

[关键词] 红细胞分布宽度/白蛋白比值;食管鳞癌;预后

Preoperative RAR's predictive value for the prognosis of patients undergoing radical esophagectomy for squamous cell carcinoma

XIAN Huangting^{1*}, HE Yuxia¹, CHEN Mao², ZHAO Lun'ai³, ZHAO Lunshuang⁴

(1. Department of Laboratory Medicine, 3. Department of Neurosurgery, 4. Department of Cardiothoracic surgery, Nanbu County People's Hospital, Nanchong, Sichuan, China, 637300; 2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, 610500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of preoperative red blood cell distribution width/albumin ratio (RAR) for the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing radical resection. **Methods** From April 2019 to March 2022, 150 patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection at Nanbu County People's Hospital were selected. The predictive value of RAR for the prognosis of cases undergoing radical resection of esophageal squamous cell carcinoma was evaluated using the ROC curve analysis. The cases were then divided into two groups: the low RAR group (RAR<0.39, n=83) and the high RAR group (RAR≥0.39, n=67) based on the cut-off value. The influencing factors of prognosis in cases undergoing radical resection of esophageal squamous cell carcinoma were evaluated through multivariate Cox regression analysis. **Results** The area under the curve (AUC) with a 95% CI of RAR for predicting the prognosis of patients was 0.884 (0.831~0.937), with a cut-off value of 0.39, a specificity of 0.684, and a sensitivity of 0.871. The proportions of poorly differentiated, lymph node metastasis, and invasion depth (T3-T4) in the high RAR group were all higher than those in the low RAR group ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate of patients who underwent radical surgery for esophageal squamous cell carcinoma with moderate/high differentiation, no lymph node metastasis, depth of invasion (T1-T2), and RAR<0.39 was higher than that of patients with low differentiation, lymph node metastasis, depth of invasion (T3-T4), and RAR≥0.39, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that lymph node metastasis, invasion depth (T3-T4), and RAR≥0.39 were independent risk factors for the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing radical resection ($HR>1$) ($P<0.05$). **Conclusion** A high RAR is associated with a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing radi-

基金项目:成都市卫生健康委员会项目(2023327)

作者单位:1. 南部县人民医院检验科,四川,南充 637300

2. 成都医学院第一附属医院急诊科,四川,成都 610500

3. 南部县人民医院神经外科,四川,南充 637300

4. 南部县人民医院心胸外科,四川,南充 637300

*通信作者:鲜煌婷, E-mail: XHT2520@163.com

cal resection. RAR can be used as an important marker for predicting prognosis.

[KEY WORDS] Red blood cell distribution width/albumin ratio; Esophageal squamous cell carcinoma; Prognosis

我国是食管癌的高发国家之一,发病具有明显的地域差异,这与各地居民独特的饮食习惯、生活方式以及遗传背景等诸多因素有关。近些年,随着社会经济的发展和人们生活方式的变化,食管癌的发病率表现出不断上升的趋势,已成为我国重大公共卫生挑战^[1]。食管鳞癌是食管癌的一种常见类型,约占所有类型的90%及以上,大部分患者接受根治性手术治疗后,可以延长生存期和提高生存质量^[2]。但仍有一部分患者因就诊不及时,病情已发展至中晚期阶段,预后较差。因此,早期诊断和治疗食管鳞癌显得至关重要。红细胞分布宽度/白蛋白比值(red blood cell distribution width/albumin ratio, RAR)是一种用红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)除以白蛋白(albumin, ALB)表示的新型标记物,可用于机体炎症与营养状态监测^[3]。既往文献报道显示^[4], RAR对乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌患者预后具有预测较高的预测价值。本研究主要探讨RAR对食管鳞癌根治术患者预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年4月至2022年3月南部县人民医院收治的150例食管鳞癌根治术患者。纳入标准:①结合病理检查首次确诊为食管鳞癌^[5],均接受根治性手术治疗;②患者年龄 ≥ 18 岁,同意参与本次研究;③依从性好,积极配合随访者;④能够提供完整的病历资料。排除标准:①合并其他部位的良性/恶性肿瘤者;②合并认知、免疫、血液等其他方面的疾病者;③入组前接受过抗肿瘤治疗者;④预计生存期不足3个月者;⑤随访过程中失去联系者。本院医学伦理委员会已审核批准本次试验。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查询病历报告,收集患者性别、年龄、肿瘤位置、临床分期、分化程度、肿瘤最大直径、淋巴结转移、浸润深度。

1.2.2 实验室指标检测

采集患者术前空腹状态下的静脉血标本2份,各3 mL,其中1份标本采用希森美康全自动血液细胞分析仪(型号: XN2000)检测RDW,另一份标本加速离心(离心的转速、半径、时间分别为3 000 rpm、12 cm、10 min)处理后分离上层血清,采用日立LST008型全自动生化分析仪检测ALB水平,并计算RAR,计算公式为:RAR=RDW/ALB。

1.2.3 随访

对食管鳞癌根治术患者连续随访3年,记录生存情况,随访方式包括门诊随访、借助电子设备随访、上门随访等,随访终点为2025年3月31日或患者死亡。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)

描述,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估预测价值;采用多因素Cox回归分析探讨预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RAR对食管鳞癌根治术患者预后的预测价值

RAR预测食管鳞癌根治术患者预后的曲线下面积(area under curve, AUC)(95%CI)为0.884(0.831~0.937),截断值为0.39,特异度为0.684,灵敏度为0.871。见图1。根据RAR截断值分为低RAR组(RAR < 0.39 , $n=83$)和高RAR组(RAR ≥ 0.39 , $n=67$)。

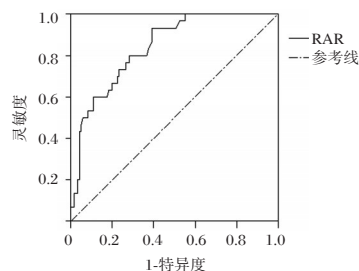


图1 ROC曲线图

2.2 两组临床资料比较

高RAR组低分化、淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)所占比例均大于低RAR组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料 [$n(\%)$]

因素	低RAR组 ($n=83$)	高RAR组 ($n=67$)	χ^2 值	P 值	
性别	男(105)	57(54.29)	48(45.71)	0.155	0.693
	女(45)	26(57.78)	19(42.22)		
年龄	<60岁	14(60.87)	9(39.13)	0.337	0.562
	≥ 60 岁	69(54.33)	58(55.67)		
肿瘤位置	食管上段	19(22.89)	15(22.39)	0.065	0.968
	食管中段	54(65.06)	43(64.18)		
	食管下段	10(12.05)	9(13.43)		
临床分期	I~II期	52(62.65)	39(58.21)	0.307	0.580
	III~IV期	31(37.35)	28(41.79)		
分化程度	低分化	17(20.48)	26(38.81)	6.087	0.014
	中/高分化	66(79.52)	41(61.19)		
肿瘤最大直径	<3 cm	47(56.63)	35(52.24)	0.288	0.592
	≥ 3 cm	36(43.37)	32(47.76)		
淋巴结转移	有	8(9.64)	15(22.39)	4.642	0.031
	无	75(90.36)	52(77.61)		
浸润深度	T1~T2	67(80.72)	43(64.18)	5.189	0.023
	T3~T4	16(19.28)	24(35.82)		

2.3 食管鳞癌根治术患者预后情况及单因素分析

150例食管鳞癌根治术患者随访3年后有71例存活,总生存率为47.33%(71/150)。中/高分化、无淋巴结转移、浸润

深度(T1~T2)、RAR<0.39的食管鳞癌根治术患者3年总生存率高于低分化、有淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)、RAR≥0.39的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 食管鳞癌根治术患者预后的单因素分析 [n(%)]

因素	n	3年总生存率	χ^2 值	P值	
性别	男	105	49(46.67)	0.062	0.803
	女	45	22(48.89)		
年龄	<60岁	23	14(69.87)	1.997	0.158
	≥60岁	127	57(44.88)		
肿瘤位置	食管上段	34	16(47.06)	0.250	0.883
	食管中段	97	45(46.39)		
	食管下段	19	10(52.63)		
临床分期	I~II期	91	46(50.55)	0.960	0.327
	III~IV期	59	25(42.37)		
分化程度	低分化	43	13(30.23)	7.071	0.008
	中/高分化	107	58(54.21)		
肿瘤最大直径	<3 cm	82	43(52.44)	1.891	0.169
	≥3 cm	68	28(41.17)		
淋巴结转移	有	23	4(17.39)	9.770	0.002
	无	127	67(52.75)		
浸润深度	T1~T2	110	62(56.36)	13.494	<0.001
	T3~T4	40	9(22.50)		
RAR	<0.39	83	49(59.04)	10.209	<0.001
	≥0.39	67	22(32.84)		

2.4 食管鳞癌根治术患者预后的多因素分析

将食管鳞癌根治术患者的预后作为因变量,将表2中比较差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素Cox回归分析,结果显示,淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)、RAR≥0.39是患者预后危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 食管鳞癌根治术患者预后的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95% CI)值	P值
淋巴结转移	无=0;有=1	0.869	0.203	18.325	2.385(1.602~3.550)	<0.001
浸润深度	T1~T2=0; T3~T4=1	0.927	0.211	19.302	2.527(1.671~3.821)	<0.001
RAR	<0.39=0; ≥0.39=1	1.006	0.218	21.295	2.735(1.784~4.192)	<0.001

3 讨论

食管鳞癌原发于食管黏膜鳞状上皮细胞,早期症状以吞咽哽噎感、异物感为主,病情发展后可出现进行性吞咽困难、疼痛等症状^[6]。外科手术在食管鳞癌治疗中占据重要的地位,早期患者术后5年生存率可以达到90%及以上,但中晚期患者病情较严重,治疗难度明显增加,术后面临着较高的复发或转移风险^[7]。因此,寻找与食管鳞癌根治术患者预后相关的潜在标记物具有积极的临床意义。

RAR是将RDW、ALB这两个指标进行简单计算后得到的一种复合指标,数据非常容易获取,可以进行动态监测,且具有较高的特异度,已被广泛应用于疾病诊断和预后评估中^[8]。刘大宁等^[9]报道显示,术前高RAR与胃癌患者根治术预后不良有关。Weng等^[10]报道显示,在腹主动脉瘤患者中,高RAR组住院死亡率高于低RAR组,且RAR可作为患者

住院死亡率的预测指标。本研究结果显示,高RAR组低分化、淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)所占比例均大于低RAR组;RAR<0.39的食管鳞癌根治术患者3年总生存率高于RAR≥0.39。结果说明高RAR可能与食管鳞癌根治术患者预后差有关。RAR高意味着RDW升高,ALB水平降低。RDW通常用于评价红细胞的大小均一性,其过表达与炎症水平升高和氧化应激状态有关^[11]。张艳等^[12]报道显示,结直肠癌患者RDW升高,且与患者病情进展、预后不良有关。在食管鳞癌根治术患者中,RDW升高可能会刺激大量炎症介质释放并进入血液循环,导致免疫系统失衡,削弱机体对残留癌细胞的清除能力;并且可激活核转录因子- κ B信号通路,加速肿瘤血管生成,增加肿瘤复发和转移的风险,从而影响患者预后^[13]。ALB是血浆中含量最丰富的一种蛋白质,可用于评价机体的营养状况,在肿瘤患者中通常会降低^[14]。当ALB水平降低时,提示患者肿瘤负荷增加,且肿瘤细胞的代谢活动处于高度活跃状态,可增加其侵袭性和转移能力,促进病情进一步发展,从而导致患者死亡风险增加^[15]。而RAR结合了上述两项指标的特性,能够更全面地反映机体的炎症水平、营养状况,故认为其对患者预后预测具有重要价值。

本研究预测价值分析显示,RAR预测食管鳞癌根治术患者预后的AUC(95% CI)为0.884(0.831~0.937),截断值为0.39,特异度为0.684,灵敏度为0.871。结果说明RAR对食管鳞癌根治术患者预后的具有较高的预测价值。进一步多因素分析显示,有淋巴结转移、浸润深度(T3~T4)、RAR≥0.39是患者预后危险因素。结果表明高RAR与食管鳞癌根治术患者预后差有关,临床需要重点关注有淋巴结转移、浸润深度比较深的患者,加强病情监测,及时调整治疗方案,以助于改善疾病转归。

综上所述,高RAR与食管鳞癌根治术患者预后差有关,RAR可作为预测患者预后的重要标记物。

参考文献

- [1] 张震,王光明,刘玉平,等.血清CYFRA21-1、CAR及IL-6联合检测对食管癌同步放化疗疗效的评估价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(6):1178-1182.
- [2] 张丽,冯杰,王琼.紫杉醇、顺铂同步化疗联合早期营养指导对食管癌根治术后患者免疫功能及营养状况的影响[J].保健医学研究与实践,2023,20(5):32-35.
- [3] 赵建英,谷亚楠,张丽娜.红细胞分布宽度/白蛋白比值与围绝经期女性冠心病患者冠状动脉狭窄程度的关系[J].转化医学杂志,2024,13(10):1675-1680.
- [4] Tan M, You R, Cai D, et al. The Red Cell Distribution Width to Albumin Ratio: A Novel Prognostic Indicator in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma [J]. Int J Med Sci, 2025, 22(2): 441-450.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组.中国食管癌早诊早治专家共识[J].中华肿瘤杂志,2022,44(10):1066-1075.
- [6] 沈冠红,徐汉丽.基于CART决策树模型构建胸腔镜下食管癌根治术后发生谵妄的风险预测模型[J].转化医学杂志,2024,13(9):1374-1380.

高血压脑出血患者血清 *miR-874-3p*、MIP-1 α 水平与预后的相关性

张天祥* 李冉 何超

[摘要] **目的** 探究高血压脑出血患者血清 *miR-874-3p*、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (MIP-1 α)的水平及其与预后的相关性。**方法** 纳入2023年1月至2025年1月于安阳市人民医院就诊的130例高血压脑出血患者为研究组,同时选取同期健康体检者54例为对照组。研究组患者均接受6个月随访,依据改良Rankin量表评分将患者分为预后良好组($n=88$)和预后不良组($n=42$)。比较各组血清 *miR-874-3p* 和 MIP-1 α 水平,运用多因素 Logistic 回归模型筛选影响高血压脑出血患者预后的独立风险因子。并绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析血清 *miR-874-3p* 与 MIP-1 α 水平对该类患者不良预后的预测效能。**结果** 三组患者 *miR-874-3p* 水平比较:对照组>预后良好组>预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者 MIP-1 α 水平比较:对照组<预后良好组<预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素分析显示,血肿量>30 mL ($OR=2.147$)、入院时 GCS 降低 ($OR=0.212$)、*miR-874-3p* 水平降低 ($OR=0.148$)、MIP-1 α 水平升高 ($OR=1.675$) 为高血压脑出血患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$);ROC 结果显示, *miR-874-3p*、MIP-1 α 及二者联合预测高血压脑出血患者预后不良的曲线下面积为 0.820、0.793、0.896。**结论** 相较于健康人群,高血压脑出血患者血清中 *miR-874-3p* 水平降低,而 MIP-1 α 水平升高,且二者均与患者临床预后密切相关,对预后评估具有一定价值。

[关键词] 高血压脑出血;*miR-874-3p*;巨噬细胞炎性蛋白 1 α ;预后

Correlation between serum *miR-874-3p* and MIP-1 α levels and prognosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

ZHANG Tianxiang*, LI Ran, HE Chao

(Department of Neurosurgery, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical significance of serum *miR-874-3p* and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) levels in predicting the prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** This study included 130 HICH patients admitted to Anyang People's Hospital between January 2023 and January 2025 as the study group, along with 54 healthy subjects as controls. Based on modified Rankin Scale (mRS) scores at 6-month follow-up, patients were categorized into a good prognosis (mRS 0-2, $n=88$) and a poor prognosis (mRS 3-5, $n=42$) groups. Serum levels of *miR-874-3p* and MIP-1 α were measured and compared among the groups. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent prognostic factors, and receiver operating characteristic (ROC) curves were generated to evaluate the predictive value of these biomarkers. **Results** The poor prognosis group showed significantly lower levels of *miR-874-3p* and higher levels of MIP-1 α compared to the good prognosis group and healthy controls, with a statistically significant difference ($P<0.05$). Multivariate analysis identified hematoma volume >30 mL ($OR=2.147$), lower Glasgow Coma Scale score at admission ($OR=0.212$), decreased *miR-874-3p* level ($OR=0.148$), and elevated MIP-1 α level ($OR=1.675$) as independent predictors of poor prognosis ($P<0.05$). ROC analysis demonstrated that the combination of *miR-874-3p* and MIP-1 α had superior predictive value (AUC=0.896) compared to either biomarker alone (AUC=0.820, 0.793, respectively). **Conclusion** Serum *miR-874-3p* and MIP-1 α levels are significantly associated with clinical outcomes in HICH patients, and their combination demonstrates substantial prognostic value.

[KEY WORDS] Hypertensive intracerebral hemorrhage; *MiR-874-3p*; MIP-1 α ; Prognosis

基金项目:河南省安阳市科技攻关计划(2025C01SF161)

作者单位:安阳市人民医院神经外科,河南,安阳 455000

*通信作者:张天祥, E-mail:16637220556@163.com

高血压脑出血是脑血管疾病中最为危重的类型之一,占自发性脑出血的50%~70%,已成为中老年人群致死、致残的重要病因^[1]。该病的病理生理机制复杂,涉及血肿的占位效应、炎症级联反应、氧化应激以及血脑屏障损伤等多个环节^[2]。研究发现^[3],在继发性脑损伤过程中,炎症反应发挥关键作用。其中,巨噬细胞炎症蛋白-1 α (Macrophage Inflammatory Protein-1 α , MIP-1 α)作为CC趋化因子家族成员,可促进炎症细胞浸润,加剧神经功能损伤^[4]。已有研究表明^[5],血清MIP-1 α 是高血压脑出血后血脑屏障完整性的一个重要影响因素,其表达水平与屏障损伤程度呈正相关。另一方面,微小核糖核酸(micro RNA, miRNA)作为基因表达调控的关键调控分子,近年来在脑血管疾病的诊断和预后评估中展现出潜在应用价值。其中miR-874-3p是一种新发现的调控因子,在缺血性脑卒中中已被证实参与炎症应答和细胞凋亡过程^[6]。本研究旨在探讨高血压脑出血患者血清miR-874-3p和MIP-1 α 水平及其与预后的关系,以期为早期病情评估提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2025年1月安阳市人民医院收治的高血压脑出血患者130例为研究组。男性82例,女性48例。年龄介于58~81岁,平均年龄为(67.58 \pm 7.36)岁。纳入标准:①确诊为高血压性脑出血且为初次发病^[7];②具有手术指征且发病24 h内入院;③病历资料完整可溯且对本研究内容知情同意。排除标准:①由颅内动脉瘤、脑血管畸形、血液病等因素引发的脑出血;②生命体征不稳定或合并严重心、肺、肝功能不全者;③既往有颅脑手术史,或合并精神疾病、严重神经功能缺损者;④伴有严重全身性感染、凝血功能障碍或免疫系统疾病者。

另选取同期于本院体检的健康人群54例为对照组,排除标准同研究组。男性30例,女性24例。年龄介于56~79岁,平均年龄为(67.02 \pm 6.91)岁。两组性别、年龄相比,无统计学差异($P>0.05$)。本研究已通过安阳市人民医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集研究组高血压脑出血患者性别、年龄、高血压病程、发病至入院时间、入院时格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)、入院时高血压分级、出血部位、血肿量、是否破入脑室、是否合并糖尿病以及手术方式。GCS分为语言、运动和睁眼3个维度,总分为3~15分,得分越高表示患者意识状态越好^[8]。高血压分级具体为:I级:收缩压140~159 mmHg和/或舒张压90~99 mmHg,II级:收缩压160~179 mmHg和/或舒张压100~109 mmHg,III级:收缩压 \geq 180 mmHg和/或舒张压 \geq 110 mmHg^[9]。

1.2.2 血清miR-874-3p、MIP-1 α 水平检测

分别于研究组入院24 h内及对照组体检时,采集空腹静脉血4 mL,3 000 rpm/min离心10 min(半径10 cm)后,收集血清并均分至A、B两管。

A管使用TRIzol LS法提取总RNA后采用将总RNA逆转录为cDNA。以所得cDNA为模板,U6为内参,于PCR仪(美国BIO-RAD公司)上进行扩增。反应程序设置为:95 $^{\circ}$ C预变性3 min;随后进行40个循环,每循环包括95 $^{\circ}$ C 10 s、55~60 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s。每个样本设置3个技术重复,并设立无模板对照与内参基因对照。引物均由上海生工设计合成,具体序列为:miR-874-3p上游:5'-GAACTCCACTGTAG-CAGAGATGGT-3',下游5'-CATTTTTTCCACTCCTCTTCTCTC-3';U6上游5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3',下游5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'。最终采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算miR-874-3p的相对表达量,其中 Δ Ct=Ct(miR-874-3p)-Ct(U6), $\Delta\Delta$ Ct= Δ Ct(实验组)- Δ Ct(无模板对照)。

B管采用酶联免疫吸附法测定血清MIP-1 α 水平,试剂盒购自博湖生物公司,货号:PH22897,该试剂盒的检测限为2.5 pg/mL~160 pg/mL,批内变异系数为5.82%,批间变异系数为9.43%。

1.2.3 随访与分组

对研究组患者进行6个月随访,采用改良的Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评估其预后,将其中mRS评分0~2分归为预后良好组($n=88$),将mRS评分3~6分归入预后不良组($n=42$)^[10]。

1.3 统计学方法

以SPSS 26.0软件分析处理数据,计数/等级资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 秩和检验;符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,两组间比较行独立样本 t 检验,三组间比较行单因素方差分析;采用多因素Logistic回归分析筛选影响高血压脑出血患者预后的独立危险因素,并以受试者工作特征曲线(ROC)评估miR-874-3p、MIP-1 α 水平对高血压脑出血患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清miR-874-3p、MIP-1 α 水平比较

三组患者miR-874-3p水平比较:对照组>预后良好组>预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者MIP-1 α 水平比较:对照组<预后良好组<预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组血清miR-874-3p、MIP-1 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-874-3p	MIP-1 α (pg/mL)
对照组	54	0.98 \pm 0.05	4.72 \pm 1.24
预后良好组	88	0.63 \pm 0.14 ^a	24.01 \pm 3.57 ^a
预后不良组	42	0.46 \pm 0.12 ^{ab}	27.84 \pm 3.30 ^{ab}
F 值		263.780	911.938
P 值		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与预后良好组相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 预后不良组与预后良好组的临床资料比较

预后不良组患者血肿量 >30 mL比例、破入脑室比例、发病至入院时间均高于预后良好组,而入院时GCS评分低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 预后不良组与预后良好组的临床资料比较
[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	n	预后不良组 (n=42)	预后良好组 (n=88)	χ^2 / Z值	P值
性别				0.950	0.330
男	82	29(69.05)	53(60.23)		
女	48	13(30.95)	35(39.77)		
高血压病程(年)				1.831	0.176
>10	51	20(47.62)	31(35.23)		
≤10	79	22(52.38)	57(64.77)		
入院时高血压分级				0.223	0.824
I级	24	8(19.05)	16(18.18)		
II级	64	21(50.00)	43(48.86)		
III级	42	13(30.95)	29(32.95)		
出血部位				1.172	0.760
丘脑	16	7(16.67)	9(10.23)		
小脑	71	22(52.38)	49(55.68)		
基底节	12	4(9.53)	8(9.09)		
皮质	31	9(21.43)	22(25.00)		
血肿量(mL)				5.793	0.016
>30	35	17(40.48)	18(20.45)		
≤30	95	25(59.52)	70(79.55)		
是否破入脑室				4.256	0.039
是	13	8(19.05)	5(5.68)		
否	117	34(80.95)	83(94.32)		
合并糖尿病				0.563	0.453
有	26	10(23.81)	16(18.18)		
无	104	32(76.19)	72(81.82)		
手术方式				0.220	0.896
小骨窗开颅术	40	14(33.33)	26(29.55)		
骨瓣开颅血肿清除术	59	18(42.86)	41(46.59)		
神经内镜血肿清除术	31	10(23.81)	21(23.86)		
年龄(岁)		68.16±5.27	67.31±5.44	0.842	0.402
发病至入院时间(h)		6.59±2.73	5.21±2.18	3.105	0.002
入院时GCS(分)		9.83±1.45	11.36±1.02	6.943	<0.001

2.3 影响高血压脑出血患者预后的多因素分析

以高血压脑出血患者预后不良为因变量(预后良好=1, 预后不良=2), 血肿量是否>30 mL(否=0, 是=1)、是否破入脑室(否=0, 是=1)、发病至入院时间、入院时GCS、miR-874-3p及MIP-1α水平(连续变量)为自变量, 行logistic回归分析。校正其他因素影响后发现, 血肿量>30 mL(OR=2.147)、入院时GCS降低(OR=0.212)、miR-874-3p水平降低(OR=0.148), MIP-1α水平升高(OR=1.675)为高血压脑出血患者预后不良的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

表3 影响高血压脑出血患者预后的多因素分析

因素	β值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
血肿量>30 mL	0.764	0.308	6.153	2.147	1.174~3.926	0.013
破入脑室	0.013	0.053	0.060	1.013	0.913~1.124	0.806
发病至入院时间	0.245	0.137	3.198	1.278	0.977~1.671	0.074
入院时GCS	-1.553	0.364	18.203	0.212	0.104~0.432	<0.001
miR-874-3p	-1.904	0.481	15.669	0.148	0.058~0.382	<0.001
MIP-1α	0.516	0.127	16.508	1.675	1.306~2.149	<0.001
常量	8.411	4.222	3.969			0.046

2.4 miR-874-3p、MIP-1α水平对高血压脑出血患者预后不良的预测价值

ROC结果显示, miR-874-3p、MIP-1α及二者联合预测高血压脑出血患者预后不良的曲线下面积为0.820、0.793、0.896。见表4、图1。

表4 miR-874-3p、MIP-1α水平对高血压脑出血患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
miR-874-3p	0.495	0.820	0.747~0.892	0.841	0.690	<0.001
MIP-1α	26.975	0.793	0.707~0.879	0.690	0.818	<0.001
联合检测	0.245	0.896	0.842~0.949	0.881	0.750	<0.001

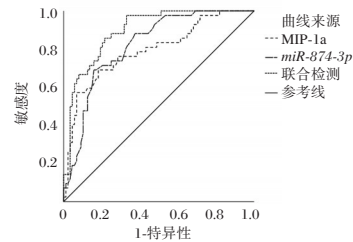


图1 ROC曲线图

3 讨论

高血压脑出血患者常继发脑水肿、脑积水及缺血性神经元损伤等一系列病理改变, 这些变化可引起脑细胞缺血缺氧, 加剧脑水肿甚至触发凋亡坏死进程, 从而诱发继发性脑损伤或脑疝, 致使患者远期预后不良, 给家庭和社会带来沉重负担^[11]。因此, 探索其他反映高血压脑出血患者预后的生物学标志物, 对于指导临床针对性治疗、改善患者神经功能结局具有重要意义。

本研究结果表明, 与预后良好组相比, 预后不良组患者的miR-874-3p表达水平降低, 而MIP-1α水平升高。进一步分析表明, miR-874-3p水平降低, MIP-1α水平升高为高血压脑出血患者预后不良的独立危险因素。提示二者在高血压脑出血的发生与发展中具有重要作用。在高血压脑出血后, miR-874-3p的低表达导致其对同源结构域相互作用蛋白激酶2的抑制作用减弱, 从而促进巨噬细胞向M1型极化, 并释放MIP-1α等炎症因子, 加剧炎症反应^[12]。同时, miR-874-3p表达不足还会削弱对趋化因子配体12的抑制作用, 进而抑制Wnt/β-连环蛋白信号通路, 直接诱导神经元凋亡, 扩大脑组织损伤范围, 并阻碍脑血管生成^[13]。此外, miR-874-3p低表达还可通过解除对核因子κB信号通路的抑制, 促进肿瘤坏死因子-α、白介素-6等促炎因子的转录与释放, 形成炎症级联放大效应, 破坏神经血管单元的稳定性^[14]。

MIP-1α作为一种关键趋化因子, 在高血压脑出血后被血肿激活的小胶质细胞大量释放, 进而趋化单核巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞向出血部位聚集^[15]。这些细胞进一步分泌炎性介质与细胞毒性物质, 形成正反馈循环, 不仅加剧神经炎症和继发性脑损伤, 还可通过构建持续的炎症微环境抑制少突胶质前体细胞成熟与髓鞘再生, 从而阻碍神经功能恢复, 导致不良预后。同时, 高水平的MIP-1α还可通过

C-C 趋化因子受体 5 信号通路,上调谷氨酸转运体-1 水平,扰乱突触间隙谷氨酸稳态,引起神经元内钙超载及兴奋性毒性,进一步加重神经损伤^[16]。

进一步采用 ROC 曲线分析 *miR-874-3p*、MIP-1 α 水平对高血压脑出血患者预后不良的预测价值。结果显示,*miR-874-3p*、MIP-1 α 及二者联合预测高血压脑出血患者预后不良的曲线下面积分别为 0.820、0.793 及 0.896,提示二者联合检测预测高血压脑出血患者预后不良的效能较单一检测更好,可能成为临床评估高血压脑出血患者预后的潜在生物标志物。此外,本研究还发现,血肿量>30 mL、入院时 GCS 水平降低也为高血压脑出血患者预后不良的独立危险因素。可能原因为:血肿量>30 mL 可产生明显占位效应,压迫周围脑组织并引起颅内压升高,增加脑疝发生风险;而 GCS 评分降低则反映意识障碍程度加重,提示脑干功能受损和自主神经调节异常。

综上所述,相较于健康人群,高血压脑出血患者血清中 *miR-874-3p* 水平降低,而 MIP-1 α 水平升高,且二者均与患者临床预后密切相关,对预后评估具有一定价值。

参考文献

- [1] 刘晶,王瑾,刘文艳,等. 高血压性脑出血患者围术期血清炎症因子水平纵向分析及其与预后的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(8):902-905.
- [2] Hawkes MA, Rabinstein AA. Acute Hypertensive Response in Patients With Acute Intracerebral Hemorrhage: A Narrative Review[J]. Neurology, 2021, 97(7):316-329.
- [3] 徐磊,古红香,李兴义,等. IL-18、NLR 和 NLRP3 水平与高血压性脑出血严重程度及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10):1765-1769.
- [4] 肖锦亮,汪威廉,但家朋. 瑞芬太尼调节 MIP-1 α /CCR1 信号通路对脑梗死大鼠神经炎症的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(4):893-897.
- [5] 李永华,李萍,张洪红,等. 血清 tau 蛋白和巨噬细胞炎症蛋白 1 α 及胶质纤维酸性蛋白与高血压脑出血后血脑屏障的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(4):427-430.
- [6] Hu X, Ma F, Cheng Z, et al. LncRNA PEG11as silencing sponges *miR-874-3p* to alleviate cerebral ischemia stroke via regulating autophagy in vivo and in vitro [J]. Aging (Albany

NY), 2022, 14(12):5177-5194.

- [7] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南 [J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(8): 757-770.
- [8] Ahmadi S, Sarveazad A, Babahajian A, et al. Comparison of Glasgow Coma Scale and Full Outline of UnResponsiveness score for prediction of in-hospital mortality in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2023, 49(4):1693-1706.
- [9] 王冰洁,杨思璇,施晨倩,等. 高血压脑出血患者肺部感染影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2023, 49(11):1439-1442.
- [10] McGill K, Sackley C, Godwin J, et al; VISTA-Rehabilitation collaborators. Using the Barthel Index and modified Rankin Scale as Outcome Measures for Stroke Rehabilitation Trials; A Comparison of Minimum Sample Size Requirements [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(2):106229.
- [11] 宁佳宁,刘军平,陈楠,等. 高血压脑出血患者外周血细胞周期激酶抑制因子 4 基因座中的长链非编码 RNA 与颅内血管狭窄程度及患者预后的关系[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(3):272-275.
- [12] Shu Q, Lai R. *miR-874-3p* Alleviates Macrophage-Mediated Inflammatory Injury in Intracerebral Hemorrhage by Targeting HIPK2 [J]. Cell Biochem Biophys, 2025, 83(1):953-961.
- [13] Xie K, Cai Y, Yang P, et al. Upregulating microRNA-874-3p inhibits CXCL12 expression to promote angiogenesis and suppress inflammatory response in ischemic stroke [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 319(3):C579-C588.
- [14] Yang H, Dong Y, Zhou Y, et al. Overexpression of *miR-874-3p* alleviates LPS-induced apoptosis and inflammation in alveolar epithelial cell by targeting EGR3/NF- κ B [J]. Acta Biochim Pol, 2021, 68(2):231-238.
- [15] Seyfried KS, Kremer B, Conzen-Dilger C, et al. Mapping Inflammatory Markers in Cerebrospinal Fluid Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Age- and Sex-Matched Analysis [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(3):1302.
- [16] Tarale P, Chaudhary S, Sarkar DK. Prenatal alcohol exposure induces microglia to release exosomes with an elevated level of MIP-1 α that participates in apoptotic process of stress-regulatory proopiomelanocortin neurons via glutamate excitotoxicity [J]. Brain Behav Immun, 2025, 129(1):818-828.

(上接第 945 页)

- [7] Zhang H, Jin T, Peng Y, et al. Association between plasma circulating tumor DNA and the prognosis of esophageal cancer patients: a meta-analysis [J]. Int J Surg, 2024, 110(7): 4370-4381.
- [8] Zhang C, Lu S, Kang T, et al. Red cell distribution width/albumin ratio and mortality risk in rheumatoid arthritis patients: Insights from a NHANES study [J]. Int J Rheum Dis, 2024, 27(9): e15335.
- [9] 刘大宁,刘湛. 胃癌患者术前红细胞分布宽度与白蛋白比值变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(5): 785-788.
- [10] Weng C, Yu C, Yang GW, et al. Association of red blood cell distribution width-albumin ratio with in-hospital mortality in abdominal aortic aneurysm patients [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(49): e40785.
- [11] 潘正南,李德方. 术前多种淋巴细胞比值与红细胞分布宽度对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值[J]. 浙江创伤外科,

2025, 30(3): 481-484.

- [12] 张艳,梁玉振,陶源,等. 结直肠癌患者中性粒-淋巴细胞比值、血小板-淋巴细胞比值、红细胞分布宽度变化及其对患者预后效果的判断价值[J]. 中国医药科学, 2025, 15(4): 106-109.
- [13] Nocini R, Sanchis-Gomar F, Lippi G, et al. Red blood cell distribution width (RDW) is a significant predictor of survival in laryngeal cancer patients: Systematic literature review and meta-analysis [J]. J Med Biochem, 2023, 42(4): 557-564.
- [14] Lee CC, Wang TT, Lubek JE, et al. Is Preoperative Serum Albumin Predictive of Adverse Outcomes in Head and Neck Cancer Surgery [J]? J Oral Maxillofac Surg, 2023, 81(11): 1422-1434.
- [15] 王海丽,邱建,黄筱斌,等. 红细胞分布宽度与白蛋白比值在女性生殖道癌、乳腺癌重症患者预后评估中的应用[J]. 现代实用医学, 2024, 36(11): 1487-1490.

自体血回输对神经外科术后转归和PT、TT、APTT、FIB的影响

程勤¹ 韩苗华² 郭进¹ 王伦善^{3*}

[摘要] 目的 探讨自体血回输(IACS)在神经外科手术中的应用效果及对凝血功能的影响。方法 选择2021年1月至2025年9月芜湖市第一人民医院收治的65例神经外科手术中大出血患者作为研究对象,按数字表法随机分为观察组($n=33$ 例)和对照组($n=32$),对照组采用传统同种异体血输注,观察组采用IACS方式。比较两组术后并发症发生率,及术前及术后12h内凝血功能、血红蛋白(HB)、红细胞分布宽度(RDW)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)等差异。结果 术后两组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均延长,HB、TP、ALB均降低,但观察组PT、APTT延长程度及HB、TP、ALB降低幅度均小于对照组;同时,观察组凝血酶时间(TT)更短、纤维蛋白原(FIB)较对照组更高($P<0.05$)。两组术后并发症比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 IACS用于神经外科手术疗效确切,可减轻术后凝血功能、血液营养成分的异常波动。

[关键词] 神经外科;自体血回输;异体血输注;凝血功能

Effects of autologous blood reinfusion on postoperative neurosurgical outcomes and PT, TT, APTT and FIB

CHENG Qin¹, HAN Miaohua², GUO Jin¹, WANG Lunshan^{3*}

[1. Blood Transfusion Department, 2. Anesthesiology Department, Wuhu First People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 241000; 3. Clinical Laboratory Department, Wannan Rehabilitation Hospital (Wuhu Fifth People's Hospital), Wuhu, Anhui, China, 241000]

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application effect of autologous blood reinfusion (IACS) in neurosurgery and its influence on coagulation function. **Methods** A total of 65 patients who experienced massive hemorrhage during neurosurgery and were admitted to Wuhu First People's Hospital from January 2021 to September 2025 were selected as research subjects. They were randomly divided into two groups: the observation group ($n=33$ cases) and the control group ($n=32$ cases) using the digital table method. The control group received traditional allogeneic blood transfusion, while the observation group received treatment with IACS. The incidence of postoperative complications was compared between the two groups, as well as differences in coagulation function, hemoglobin (HB), red blood cell distribution width (RDW), total protein (TP), albumin (ALB) were analyzed before and within 12 hours after the operation. **Results** After the operation, both groups showed prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT), as well as decreased levels of hemoglobin (HB), TP, and ALB. However, the observation group had smaller prolongation degrees of PT and APTT, as well as a less extent of decrease in HB, TP, and ALB compared to the control group. Meanwhile, the observation group had a shorter TT and higher fibrinogen (FIB) levels ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in postoperative complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** IACS has definite therapeutic effects in neurosurgical operations and can alleviate abnormal fluctuations in postoperative coagulation function and blood nutritional components.

[KEY WORDS] Neurosurgery; Autologous blood reinfusion; Allogeneic blood transfusion; Coagulation function

颅脑损伤是神经外科常见急症,具病情急骤、致死率及致残率高的特点。该病由外部暴力作用导致大脑结构与功能出现不同程度损伤,易引发认知、运动障碍及多种神经精神疾病等并发症,影响患者长期预后^[1]。在神经外科临床

中,外科手术是颅脑损伤、高血压脑出血、脑恶性肿瘤等疾病的主要方法,其可有效清除血肿、解除颅内压迫,进而挽救患者生命、改善远期预后^[2-3]。但脑组织解剖结构复杂且功能至关重要,手术操作难度极高,尤其当手术创面扩大时,诸多

基金项目:安徽省高等学校科学研究项目(自然科学类重点项目)(2024AH051887)

作者单位:1.安徽省芜湖市第一人民医院输血科,安徽,芜湖241000

2.安徽省芜湖市第一人民医院麻醉科,安徽,芜湖241000

3.安徽省皖南康复医院(芜湖市第五人民医院)临床医学检验科,安徽,芜湖241000

*通信作者:王伦善, E-mail:wanglunshan@163.com

手术易伴随大量失血,需通过围手术期输血及时补充血容量,维持患者生命体征稳定^[4-5]。临床常用的输血方式包括异体血输注与自体血回输(Intraoperative cell salvage, IOCS)。异体血输注应用最为广泛,但存在输血相关性疾病传播、诱发并发症等明显局限性。IOCS则在安全性及免疫相容性方面更具优势,其血液生化指标与患者机体高度契合,能显著降低术后输血相关并发症风险^[6]。然而,IOCS需回收开放术野中流失的血液,需警惕术野暴露及创伤应激对凝血功能的影响。鉴于此,本研究将对IOCS与传统同种异体血输注在神经外科手术中的临床效果,探讨IOCS对患者术后转归及凝血功能的影响,以期对神经外科手术输血方案的优化提供临床依据。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2021年1月至2025年9月芜湖市第一人民医院收治的65例神经外科手术中大出血患者作为研究对象,按数字表法随机分为观察组($n=33$ 例,采用自体血回输方案)和对照组($n=32$,采用传统同种异体血输注方案)。两组性别、年龄、出血量等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。纳入标准:①因各种急慢性颅脑疾病需行神经外科手术;②术前评估手术过程中预计出血量 ≥ 800 mL或术中实际出血量 ≥ 500 mL的患者;③临床资料完整;④能配合完成术后12 h内相关指标检测;⑤患者及家属签署知情同意书。排除标准:①存在血友病、血小板减少性紫癜等血液系统疾病;②存在凝血功能障碍;③手术区域存在颅内脓肿、化脓性脑膜炎等活动性感染、恶性肿瘤破溃出血或污染性伤口;④术前存在严重心、肝、肾功能不全;⑤对同种异体血制品或自体血回输相关耗材过敏者。本研究经芜湖市第一人民医院医学伦理委员会审批批准。

1.2 输血方法

对照组术中根据患者失血情况及血红蛋白、凝血功能监测结果,输注同血型的同种异体血制品,维持患者循环稳定,直至手术结束。

观察组采用自体血回输方案,将专用负压吸引装置精准放置于术野创面及吸血纱布处,收集术中失血,即时注入预加抗凝药的无菌储血器中,随后将储血器中的血液导入费森尤斯卡比C.A.T.S连续式自体血回输系统(德国费森尤斯卡比),通过系统内置的多层过滤、高速离心分离、生理盐水清洗净化及红细胞浓缩等一系列处理,去除血液中的组织碎片、微小骨渣、脂肪滴、细胞碎片及残留抗凝剂等杂质,获得高纯度浓缩红细胞,再按术中失血情况持续回输给患者,直至手术结束。

1.3 观察指标

1.3.1 凝血功能及血清学相关指标

术前(麻醉诱导前)及术后12 h内,抽取患者外周静脉血2 mL,置于含3.2%柠檬酸钠抗凝剂的真空采血管中,采用全自动凝血仪检测凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、凝血酶时间(Thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(Activate partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)。抽取2 mL置于含有EDTA-K₂的真空采血管,采用全自动血液细胞分析仪检测血红蛋白(Hemoglobin, HB)、仪器直接统计分析检测红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)。另抽取3~4 mL置于含有促凝剂的真空采血管,以3 000 r/min离心10 min(离心半径8 cm)分离血清后,采用全自动生化分析仪检测总蛋白(Total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)。

1.3.2 并发症

统计两组术后发热、皮疹等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据。所有计量资料先行正态性检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间行独立 t 检验,术前术后行配对 t 检验;非正态分布的计量资料以M(Q1, Q3)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,术前术后配对比较采用Wilcoxon秩检验。以 $[n(\%)]$ 表示计数资料,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组凝血功能比较

术前两组PT、TT、APTT及FIB比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后组间对比显示,两组PT及APTT均较术前延长,但观察组PT、APTT的延长程度显著小于对照组;同时,与对照组相比,术后观察组患者TT更短、FIB水平更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。组内术前术后对比可见,观察组TT、FIB无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组则表现为FIB较术前下降、TT较术前延长,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组血清学相关指标比较

术前,两组HB、RDW、TP及ALB比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后组间对比显示,两组HB、TP及ALB水平均较术前降低,但观察组变化幅度均显著小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。组内术前术后对比可见,对照组RDW较术前显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);而观察组RDW术前术后无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表1 两组基线资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$), M(Q1, Q3)]

组别	n	性别		年龄(岁)	出血量(mL)	疾病类型	
		男	女			颅脑损伤	其他
观察组	33	29(87.88)	4(12.12)	57.45 \pm 10.89	800(600, 1200)	22(66.67)	11(33.33)
对照组	32	27(84.38)	5(15.62)	59.56 \pm 16.68	1 017(725, 1950)	25(78.12)	7(21.88)
$\chi^2/t/Z$ 值			0.002	0.605	1.852		1.065
P值			0.960	0.547	0.064		0.302

表2 两组凝血功能比较 [M(Q1, Q3), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	PT/s		APTT/s	
		术前	术后	术前	术后
观察组	33	12.1(11.35, 13.20)	12.60(11.95, 14.10) ^a	25.30(22.10, 31.62)	29.70(26.05, 35.00) ^a
对照组	32	12.35±1.40	16.15(13.95, 20.05) ^a	26.42±5.61	37.82±7.15 ^a
t/Z值		0.400	4.548	0.125	4.081
P值		0.689	<0.001	0.901	<0.001

组别	n	TT/s		FIB(g/L)	
		术前	术后	术前	术后
观察组	33	16.60(15.90, 18.00)	16.90(15.10, 17.90)	2.13±0.89	1.92(1.50, 2.68)
对照组	32	16.77±2.69	17.65(15.82, 21.30)	2.29±0.88	1.58±0.43 ^a
t/Z值		0.066	2.277	0.738	2.546
P值		0.948	0.023	0.463	0.011

注:与同组术前比,^aP<0.05。

表3 患者血清学相关指标比较 [($\bar{x} \pm s$), M(Q1, Q3)]

组别	n	HB/g·L ⁻¹		RDW/%		TP/g·L ⁻¹		ALB/g·L ⁻¹	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	33	136.55±16.42	113.00(107.00, 134.50) ^a	42.85±2.53	43.91±2.99	67.08±4.86	52.00(49.30, 57.30) ^a	40.18±4.45	31.26±4.76 ^a
对照组	32	136.69±14.51	83.63±22.70 ^a	42.77±2.93	45.55(43.05, 49.68) ^a	66.26±4.77	45.11±6.48 ^a	39.24±4.33	26.03±4.23 ^a
t/Z值		0.037	5.027	0.118	2.047	0.689	4.311	0.861	4.678
P值		0.971	<0.001	0.907	0.041	0.493	<0.001	0.392	<0.001

注:与同组术前比,^aP<0.05。

2.3 两组并发症发生率比较

术后观察组未见明显并发症,而对照组出现发热3例(9.38%),皮疹1例(3.12%),总不良反应4例(12.50%),两组并发症比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.498, P=0.114$)。

3 讨论

神经外科手术复杂精细,术野暴露时间长,且手术易破坏血脑屏障,往往伴随较多出血,其可能影响脑组织供血、加重继发性脑损伤,因此常需通过输血治疗维持患者机体稳定^[7]。但当前血库血液短缺问题日趋严峻,加之血液使用成本较高,在很大程度上推动了IOCS在心脏、血管、骨科等高出血风险手术中的推广与应用^[8]。鉴于此,本研究进一步探索其在神经外科手术中的应用价值与安全性。

本研究结果显示,术后两组PT、APTT均延长,HB、TP、ALB均降低,与对照组比,观察组变化程度更小,且观察组TT更短、FIB更高,提示IOCS可减轻术后凝血功能、血液营养成分的异常波动的影响,利于维持围手术期机体生理状态稳定。正常生理状态下,机体凝血与纤溶系统处于动态平衡。而颅脑损伤后,受损器官对应的临界低血压阈值缺乏明确界定,易导致脑血灌注异常,进而引发脑组织微循环障碍。而脑组织微循环障碍可使红细胞发生代偿性增多,并进一步增强血小板黏附、聚集及释放功能。加之开颅手术作为患者特有的侵入性操作,可能通过创伤应激相关机制影响术中凝血功能,最终诱发凝血功能障碍,影响预后^[9-10]。传统异体输血虽能快速补充血容量,改善微循环灌注,但其可能稀释患者体内凝血因子、血小板等关键凝血相关物质,加重原本已受创伤影响的凝血功能异常^[11]。同时,供体血液中的白

细胞、血小板等成分与患者存在个体差异,其携带的异体抗原进入患者体内后,可引发机体抗原递呈功能紊乱,抑制辅助性T细胞活化并减少B细胞抗体分泌,进而导致患者免疫功能下降,间接影响机体对营养物质的吸收利用^[12]。而IOCS是通过自体血回收机收集患者术中流失的血液,经过滤、分离、清洗及净化等系列处理后,制备成浓缩红细胞并安全回输的技术。该技术可最大程度保留自体血液中功能完整的小血小板、凝血因子以及HB、TP、ALB等营养成分,减少红细胞代偿性增多带来的凝血异常风险。同时,自体血回输可降低创伤应激对凝血系统的干扰,稳定凝血功能;降低异体输血相关的免疫反应、过敏反应等输血不良反应风险,最终实现围手术期生理状态的稳定^[13-14]。此外,两组术后并发症比较差异无统计学意义,与张娜等^[15]在脑肿瘤患儿手术中对比IOCS与异体输血术后并发症发生率的研究结论相似,提示术IOCS在神经外科手术中应用的安全性与传统异体输血相当,并未增加术后并发症的发生风险。

综上所述,IOCS用于神经外科手术成效确切,可减轻术后凝血功能、血液营养成分的异常波动,利于维持围手术期机体生理状态稳定。

参考文献

- [1] 汤苏红,杨梦兰,王爱凤,等. 颅脑损伤患者出院时日常生活能力评估结果及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2024, 50(7): 659-662.
- [2] Chen RY, Zhong CH, Chen W, et al. Risk factors for delirium after surgery for craniocerebral injury in the neurosurgical intensive care unit[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(21):

(下转第956页)

糖尿病足患者HbA1c、WBC及白蛋白水平与细菌感染、疾病严重程度的相关性

刘祎辰¹ 王学梅¹ 李海林¹ 卢爱俊² 周玉海³ 姜玉峰^{4*}

[摘要] 目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、白细胞计数(WBC)、白蛋白(ALB)水平与糖尿病足(DF)患者发生糖尿病足感染、疾病严重程度的相关性。方法 纳入2019年1月至2024年12月于内蒙古自治区人民医院收治的DF患者244例和内蒙古国际蒙医院收治的DF患者32例作为本次研究对象,根据细菌感染发生情况将其分为感染组和未感染组,分析两组资料差异,采用Logistic回归分析DF发生影响因素。将DF患者按Wagner分级分为病情严重程度低组(Wagner分级I~II级)和病情严重程度高组(Wagner分级III~V级),比较其入院时生化指标差异,分析糖尿病足患者入院时相关生化指标与疾病严重程度的相关性。结果 本研究最终纳入276例DF患者,其中细菌感染阳性患者132例(47.83%),未感染者144例(52.17%)。感染组HbA1c中位数、WBC中位数高于未感染组,ALB中位数低于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归显示,HbA1c升高($OR=1.210$)、WBC升高($OR=1.215$)是DF患者发生糖尿病足感染的独立危险因素,ALB升高($OR=0.942$)是发生糖尿病足感染的保护因素($P<0.05$)。高严重程度组HbA1c中位数、WBC中位数显著高于低严重程度组,ALB中位数显著低于低严重程度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示,联合预测模型的AUC高达0.810,敏感度0.706,特异度0.806($P<0.05$)。结论 HbA1c、WBC升高和ALB降低是DF患者发生细菌感染和病情严重程度加重的重要标志。早期监测并干预这些指标,对于DF的感染防控、病情评估及预后改善具有重要临床意义。

[关键词] 糖尿病足;HbA1c;WBC;白蛋白;细菌感染

Correlation between HbA1c, WBC, and albumin levels and bacterial infection and disease severity in patients with diabetic foot

LIU Yichen¹, WANG Xuemei¹, LI Hailin¹, LU Aijun², ZHOU Yuhai³, JIANG Yufeng^{4*}

(1. School of Public Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010059; 2. Department of Endocrinology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010065; 3. Department of Burn and Plastic Surgery, International Mongolian Hospital of Inner Mongolia, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010020; 4. Department of Organ Regeneration and Wound Repair, Beijing 301 Hospital, Beijing, China, 100853)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between glycosylated hemoglobin (HbA1c), white blood cell count (WBC) and albumin (ALB) levels and diabetic foot (DF) infection and disease severity in patients with DF. **Methods** 244 patients with DF were admitted to Inner Mongolia People's Hospital, and 32 patients with DF were admitted to International Mongolian Hospital of Inner Mongolia from January 2019 to December 2024, making them the subjects of this study. The patients were divided into an infection group and a non-infection group based on the occurrence of bacterial infections. Data differences between the two groups were analyzed, and logistic regression was used to identify the influencing factors of bacterial infection. DF patients were further categorized into a low severity group (Wagner grade I ~ II) and a high severity group (Wagner grade III ~ V) based on Wagner grading. The differences in biochemical indexes upon admission were compared, and the correlation between these indexes and disease severity in DF patients was analyzed. **Results** This study included 276 patients with DF, consisting of 132 cases (47.83%) with bacterial infection and 144 cases (52.17%) without infection. The median HbA1c and median WBC were higher in the infection group than in

基金项目:内蒙古自治区科研课题研究计划项目(NMKY202538)

作者单位:1. 内蒙古医科大学公共卫生学院,内蒙古,呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院内分泌科,内蒙古,呼和浩特 010065

3. 内蒙古自治区国际蒙医院烧伤整形科,内蒙古,呼和浩特 010020

4. 中国人民解放军总医院第一医学中心组织再生与创面修复科,北京 100853

*通信作者:姜玉峰, E-mail:787005687@qq.com

the non-infection group, while the median ALB was lower compared to the non-infection group, with statistical differences ($P<0.05$). Logistic regression identified increased HbA1c ($OR=1.210$) and increased WBC ($OR=1.215$) as independent risk factors for diabetic foot infection in patients with DF, while increased ALB ($OR=0.942$) was a protective factor against diabetic foot infection ($P<0.05$). The median HbA1c and median WBC in the high severity group were significantly higher than those in the low severity group while the median ALB was significantly lower, with statistical differences ($P<0.05$). The ROC curve showed that the combined prediction model had an AUC of 0.810, with a sensitivity of 0.706 and a specificity of 0.806 ($P<0.05$). **Conclusion** The increases in HbA1c and WBC, along with the decrease in ALB, are important markers of bacterial infection and worsening of disease severity in DF patients. Early monitoring and intervention of these marker are of great clinical significance for preventing and controlling DF infections, assessing disease progression, and improving prognosis.

[KEY WORDS] Diabetic foot; HbA1c; WBC; Albumin; Bacterial infection

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)导致的周围神经病变可能引发多种并发症,糖尿病足(diabetic foot, DF)是其中常见的致残性并发症^[1]。DF临床主要表现为间歇性跛行、休息痛、肢端溃疡坏疽等,对患者的日常生活造成严重影响^[2]。目前临床治疗DF以预防为主。过往研究表明,调节DF患者体内炎症因子与抗炎因子的动态平衡可能是延缓病变的关键^[3]。研究表明^[4],DF的严重程度可能与患者血糖控制、炎症状态等多种因素相关。本研究将分析DF患者糖化血红蛋白(haemoglobinA1c, HbA1c)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、白蛋白(albumin, ALB)水平与DF患者疾病严重程度相关性,以期改善患者预后、延缓疾病发展提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2019年1月至2024年12月内蒙古自治区人民医院收治的DF患者244例和内蒙古国际蒙医院收治的DF患者32例作为本次研究对象。纳入标准:①年龄 >18 岁;②符合《中国糖尿病足防治指南(2019版)》^[5]中相关诊断标准;③患者及其家属知情并自愿参与本研究。排除标准:①有急性心肌梗死、脑梗死或脑出血发病史者;②合并全身其他重要器官重大疾病者;③合并恶性肿瘤者;④合并免疫系统疾病、凝血障碍者;⑤合并其他感染性疾病者;⑥合并精神疾病、认知障碍,不能配合治疗者;⑦临床资料缺失。本次研究通过医院伦理委员会批准(20190024)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

患者入院后通过医院病历系统收集其性别、年龄、民族、文化程度、吸烟史、饮酒史、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、糖尿病足病程、病变部位、糖足病因、糖尿病病程、Wagner分级等相关资料。

1.2.2 生化指标检测

于患者入院后采集空腹静脉晨血3 mL,置入抗凝真空试管待测,采用美国贝克曼库尔特LH750全自动血细胞分析仪及配套试剂检测血常规[WBC、中性粒细胞计数、血红蛋白(hemoglobin G, HGB)],采用DCAVantage糖化血红蛋白仪及配套试剂检测HbA1c,采用日立7180全自动生化分析仪及配套试剂检测生化指标[空腹血糖(Fasting Plasma

Glucose, FPG)、ALB、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐(serum creatinine, Scr)],采用Centaur XP西门子全自动化学发光分析仪及配套试剂检测D-二聚体(D-dimer, D-D)。所有操作均严格根据试剂说明书进行。

1.2.3 菌群培养

使用无菌注射器抽取患处脓液,接种于相应培养基进行细菌培养。细菌鉴定与药敏试验均使用法国生物梅里埃VITEK 2 Compact全自动化系统完成。革兰阳性菌使用GP鉴定卡及配套药敏卡,革兰阴性菌使用GN鉴定卡及配套药敏卡,操作流程与结果判读均按仪器说明书进行。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行描述,采用 t 检验比较差异;偏态分布者采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行描述;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 比较或Mann-Whitney U检验;采用二元Logistic回归分析DF患者发生感染的危险因素。绘制ROC曲线评估各生化指标对DF病情严重程度的预测效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

276例DF患者中,将细菌培养结果阳性患者纳入感染组,共132例(47.83%);将培养结果阴性患者纳入未感染组,共144例(52.17%)。两组Wagner分级比较差异有统计学意义($P<0.05$),其他基础资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

2.2 两组生化指标比较

入院时,感染组HbA1c、WBC、中性粒细胞计数、FPG、D-D指标均高于未感染组,HGB、ALB指标均低于未感染组,差异有统计学意义(P 均 <0.05);两组TG、HDL-C、LDL-C、Scr指标比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表2。

2.3 影响DF患者发生糖尿病足感染独立危险因素分析

为进一步明确独立危险因素,将单因素分析中具有统计学差异的指标(HbA1c、WBC、HGB、中性粒细胞计数、ALB、FPG、D-D)纳入Logistic回归模型进行逐步回归分析。分析结果显示,HbA1c升高($OR=1.210, P<0.05$)、WBC升高

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

资料	感染组 (n=132)	未感染组 (n=144)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄(岁)	62.10±12.55	64.08±11.46	1.368	0.172
性别				
男	98(74.24)	104(72.22)	0.143	0.705
女	34(25.76)	40(27.78)		
民族				
汉族	116(87.88)	122(84.72)	0.578	0.447
其他	16(12.12)	22(15.28)		
文化程度				
初中及以下	71(53.79)	86(59.72)	0.072	0.942
高中至中专	38(28.79)	34(23.61)		
大专及以上学历	23(17.42)	24(16.67)		
吸烟史	55(41.67)	66(45.83)	0.486	0.486
饮酒史	36(27.27)	39(27.08)	0.001	0.978
BMI(kg/m ²)	23.20±3.58	23.71±3.40	1.237	0.217
糖尿病足病程(天)	30(10,90)	30(14,90)	0.965	0.335
患侧				
左侧	51(38.64)	71(49.31)	3.218	0.020
右侧	69(52.27)	63(43.75)		
双侧	12(9.09)	10(6.94)		
糖尿病足病因				
无诱因	75(56.82)	92(63.89)	1.441	0.230
有诱因	57(43.18)	52(36.11)		
糖尿病病程(年)	12(7.25,20)	15(8.25,20)	1.802	0.072
Wagner分级				
I级	29(21.97)	50(34.72)	2.175	0.030
II级	58(43.94)	54(37.50)		
III级	30(22.73)	31(21.53)		
IV级	13(9.85)	8(5.56)		
V级	2(1.52)	1(0.69)		

表2 两组生化指标比较 $[M(P25, P75), (\bar{x} \pm s)]$

指标	感染组(n=132)	未感染组(n=144)	t/Z值	P值
HbA1c(%)	11.45(9.70, 14.50)	9.05(7.70, 11.18)	6.485	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	11.51(8.89, 14.52)	7.47(5.75, 9.65)	8.515	<0.001
HGB(g/L)	114.52±25.37	132.50±20.78	6.462	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	7.55(5.39, 10.86)	4.84(3.54, 6.63)	6.938	<0.001
ALB(g/L)	34.15(24.40, 38.35)	38.70(35.13, 42.08)	6.215	<0.001
FPG(mmol/L)	10.54(7.70, 14.58)	8.32(6.12, 11.32)	4.332	<0.001
TG(mmol/L)	1.24(0.99, 1.78)	1.41(1.00, 1.95)	1.122	0.262
HDL-C(mmol/L)	1.13(0.87, 1.51)	1.17(0.93, 1.60)	0.768	0.443
LDL-C(mmol/L)	1.99(1.56, 2.68)	2.15(1.75, 2.76)	1.313	0.189
Scr($\mu\text{mol/L}$)	64.45(50.70, 85.83)	66.85(55.65, 87.83)	1.216	0.224
D-D(mg/L)	0.50(0.19, 1.39)	0.40(0.19, 0.81)	2.103	0.035

($OR=1.215, P<0.05$)是DF患者发生感染的独立危险因素, ALB升高($OR=0.942, P<0.05$)是独立保护因素。见表3。

2.4 DF患者生化指标检测病情严重程度效能分析

根据Wagner分级将患者分为病情严重程度低组(I~II级),共191例(69.20%)和病情严重程度高组(III~V级),共85例(30.80%)。与病情严重程度低组相比,病情严重程度高组患者的HbA1c、WBC、中性粒细胞计数、FPG、D-D水平均显著升高,而HGB、ALB水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组TG、HDL-C、LDL-C、Scr比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。ROC曲线显示,单一指标预测效能中ALB的AUC最高(0.752),敏感度0.729,特异度0.654;联合预测AUC高达0.810,敏感度为0.706,特异度为0.806。见表5、图1。

表3 影响DF患者感染发生的危险因素

因素	赋值	β 值	SE值	OR值	OR(95%CI)值		P值
					下限	上限	
HbA1c(%)	原值录入	0.191	0.051	1.210	1.094	1.338	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	原值录入	0.195	0.043	1.215	1.116	1.323	<0.001
ALB(g/L)	原值录入	-0.059	0.029	0.942	0.890	0.997	0.040

表4 病情严重程度低组与病情严重程度高组生化指标比较 $[M(P25, P75), (\bar{x} \pm s)]$

指标	病情严重程度低组 (n=191)	病情严重程度高组 (n=85)	t/Z值	P值
HbA1c(%)	9.60(8.20, 11.50)	12.50(10.30, 15.95)	5.698	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	8.44(6.72, 11.30)	11.33(8.26, 14.67)	4.233	<0.001
HGB(g/L)	130.98±19.12	108.00±28.40	7.875	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	5.52(3.96, 8.05)	7.62(5.28, 10.53)	3.853	<0.001
ALB(g/L)	38.40(34.29, 41.70)	32.90(29.10, 36.89)	6.682	<0.001
FPG(mmol/L)	8.74(6.40, 11.70)	11.07(7.83, 14.73)	3.337	0.001
TG(mmol/L)	1.26(0.99, 1.80)	1.37(1.01, 2.31)	1.786	0.074
HDL-C(mmol/L)	1.14(0.91, 1.48)	1.23(0.89, 1.63)	0.779	0.436
LDL-C(mmol/L)	2.09(1.55, 2.70)	2.06(1.68, 2.71)	0.334	0.738
Scr($\mu\text{mol/L}$)	64.50(53.30, 86.07)	67.50(54.62, 98.55)	1.389	0.165
D-D(mg/L)	0.33(0.15, 0.76)	0.84(0.41, 1.64)	6.280	<0.001

表5 生化指标与患者病情严重程度ROC曲线

项目	AUC	95% CI		cut-off	敏感度	特异度	P值
		下限	上限				
HbA1c	0.715	0.644	0.786	12.45(%)	0.518	0.843	<0.001
WBC	0.660	0.586	0.733	9.71($\times 10^9/L$)	0.706	0.639	<0.001
HGB	0.731	0.664	0.799	114.5(g/L)	0.576	0.801	<0.001
中性粒细胞计数	0.645	0.575	0.715	7.42($\times 10^9/L$)	0.541	0.728	<0.001
ALB	0.752	0.692	0.812	36.45(g/L)	0.729	0.654	<0.001
FPG	0.626	0.554	0.697	11.43(mmol/L)	0.482	0.728	0.001
D-D	0.737	0.677	0.796	0.335(mg/L)	0.859	0.518	<0.001
联合预测概率	0.810	0.751	0.869		0.706	0.806	<0.001

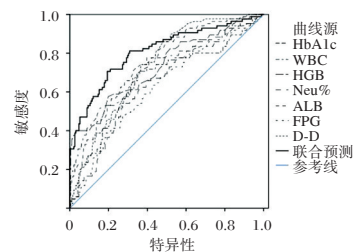


图1 ROC曲线图

3 讨论

本研究结果显示,感染组HbA1c中位数为11.45%,较未感染组的9.05%高出2.4个百分点;高严重程度组HbA1c中位数为12.50%,较低严重程度组的9.60%高出2.9个百分点。多因素回归显示,HbA1c每升高1%,感染风险增加21.0%($OR=1.210$)。持续性高血糖通过多种途径损害固有免疫和适应性免疫功能^[6]。同时,高血糖诱导晚期糖基化终末产

物(AGEs)积累,通过与AGE受体(RAGE)结合,持续激活核因子- κ B(NF- κ B)等炎症通路^[7]。动物实验研究表明^[8],长期高血糖导致血管内皮细胞损伤、基底膜增厚、血管舒张功能障碍,造成足部微循环障碍。组织缺氧不仅延缓溃疡愈合,还削弱了白细胞的效能。Guo等^[9]的Meta分析纳入15项研究共2846例患者,发现HbA1c>9.0%的DF患者感染风险是HbA1c<7.5%者的2.3倍,截断值略低于本研究的12.45%,可能与入种差异和纳入标准不同有关。本研究中,感染组WBC中位数为 $11.51 \times 10^9/L$,较未感染组的 $7.47 \times 10^9/L$ 高出 $4.0 \times 10^9/L$;高严重度组WBC中位数为 $11.33 \times 10^9/L$,较低严重度组的 $8.44 \times 10^9/L$ 高出 $2.9 \times 10^9/L$ 。多因素回归显示,WBC每升高 $1 \times 10^9/L$,感染风险增加21.5%($OR=1.215$)。高血糖和感染可过度激活中性粒细胞,促使组织损伤、加重局部炎症,并促进微血栓形成,进一步加剧组织缺血坏死。感染组ALB中位数为34.15 g/L,较未感染组的38.70 g/L低约4.5 g/L;高严重度组ALB中位数为32.90 g/L,较低严重度组的38.40 g/L低约5.5 g/L,呈现明显的梯度下降。多因素回归显示,ALB每升高1 g/L,感染风险降低5.8%($OR=0.942$)。在ROC分析中,ALB单项AUC最高(0.752)。ALB是影响糖尿病足患者预后的危险因素,低ALB水平影响机体调节血管内皮功能、抗氧化等多种生理功能。

本研究构建了联合的预测模型,其AUC高达0.810,敏感度0.706,特异度0.806,预测效能显著优于任一单一指标。联合预测模型能够更全面地反映患者的全身状况。

综上所述,HbA1c升高和WBC升高是细菌感染的独立危险因素,而ALB升高是保护因素。生化指标联合预测模型预测效能最高,在临床实践中,可作为早期识别信号并积

极采取干预措施,对于预防感染、延缓病情进展、改善患者预后具有至关重要的意义。

参考文献

- [1] 唐钢强,邹利军,李炳辉. 2023年糖尿病相关的足溃疡研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2024,25(3):171-176.
 - [2] 杜伟鹏,明明,张维扬,等. 包头地区住院糖尿病足感染患者病原菌特征及临床价值分析[J]. 保健医学研究与实践, 2025,22(6):25-31.
 - [3] 王燃峰,黄宇福,李龙刚,等. C反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数与糖尿病足感染患者病情的关系及对预后的评估价值[J]. 转化医学杂志, 2025,14(4):76-81.
 - [4] 宋秋艳,宋淑敏,翟红娟,等. 血清TLR9、IL-17、TIR联合检测对糖尿病足溃疡患者预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025,17(4):634-637.
 - [5] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会,等. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(II)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019,11(3):161-189.
 - [6] 顾蕙兰,秦瑶,王悦舒,等. 1型糖尿病患者亚临床心血管疾病的临床特征及相关危险因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2021,13(8):785-790.
 - [7] 王尹,余辉,徐利娟,等. 糖肾灌肠方通过PI3K/AKT/NF- κ B信号通路调节糖尿病肾病炎症反应的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2024,40(3):8-16.
 - [8] 孙之中,刘朝红,陈其华,等. 高压氧治疗对糖尿病大鼠末梢循环障碍与足部溃疡的疗效及其作用机制[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2022,29(4):505-510.
 - [9] 郭庆娇,欧阳静,饶佳琴,等. 糖尿病患者糖尿病足溃疡复发风险预测模型的构建及初步验证[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023,39(12):1149-1157.
- (上接第952页)
- [3] 刘文琼,李巍,陈菲,等. 高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的列线图预测模型构建[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2025,33(7):680-684.
 - [4] Fang D, Yang C, Zhou H, et al. Effects of CT/MRI Image Fusion on Cerebrovascular Protection, Postoperative Complications, and Limb Functional Recovery in Patients with Anterior and Middle Skull Base Tumors: Based on a Retrospective Cohort Study[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 7855576.
 - [5] Ismail M, Al-Shalchy A, Al-Khazaali YM, et al. Perioperative blood transfusion management in surgical resection of intracranial meningiomas: A meta-analysis[J]. Surg Neurol Int, 2024, 15:256.
 - [6] 张君宜,杜洪印,马浩南,等. 自体血回输用于前列腺癌根治术的安全性及预后分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021,31(22):50-54.
 - [7] 邓茵茵,陈冰冰,洪雅芳,等. 神经外科颅脑术后SSI危险因素及Nomogram预测模型的建立与验证[J]. 中华医院感染学杂志, 2025,35(17):2630-2635.
 - [8] Boulard P, Maulat C, Cavillon A, et al. Effect of intraoperative autotransfusion use during liver transplantation for hepatocellular carcinoma on recurrence-free survival: comparative study with propensity score matching[J]. BJS Open, 2025, 9(5):zraf101.
 - [9] Fu S, Hou P, Wang G, et al. Causes and risk factors of an unplanned second craniotomy in patients with traumatic brain injury[J]. BMC Surg, 2023,23(1):78.
 - [10] 吴然,杨堃,叶富跃. 术中自体血液回输对老年颅脑手术患者术后凝血功能及NF- κ B活性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021,41(10):2100-2103.
 - [11] 赵洪飞,刘金瑞,马凤莲,等. 肝硬化上消化道出血患者异体输血治疗后APTT、PT、FIB水平变化及其与预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(4):704-708.
 - [12] 苏莉,李晓庆,仲青,等. 血栓弹力图检测在产妇产后大出血输血治疗中的应用及对凝血功能的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2025,26(5):449-451.
 - [13] 蒋国伟,袁红斌,蒋鑫. 术中自体血回输用于肿瘤患者的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2023,39(10):1088-1092.
 - [14] 武斌,曾鸿. 自体血回输技术在孕产妇围术期应用的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2022,22(3):251-254.
 - [15] 张娜,魏伟,许新科,等. 回收式自体输血联合白细胞过滤器在小儿脑肿瘤切除术中的应用[J]. 实用医学杂志, 2022,38(7):873-878.

术前血清 IL-1 β /IL-10 比值对老年患者 POCD 的影响

张天虹¹ 宋建敏^{2*} 敖利² 王勇¹ 刘旭升¹ 冯明明¹

[摘要] **目的** 探讨术前血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)/白细胞介素-10(IL-10)比值对老年患者术后认知功能障碍(POCD)的影响。**方法** 选取2023年10月至2024年10月于联勤保障部队第九八二医院和唐山市妇幼保健院行择期全麻手术的老年患者95例为研究对象,根据术后是否发生POCD分为POCD组(29例)和无POCD组(66例)。比较两组术前血清IL-1 β /IL-10比值,以及术前和术后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易精神状态检查表(MMSE)评分。收集两组临床资料,采用多因素Logistic回归分析老年患者POCD的危险因素。采用Pearson相关性分析术前血清IL-1 β /IL-10比值与POCD老年患者术后MoCA和MMSE评分的相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析IL-1 β /IL-10比值对老年患者POCD的预测价值。**结果** POCD组术前血清IL-1 β /IL-10比值较无POCD组显著升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。术后,POCD组MoCA评分和MMSE评分较无POCD组显著降低,同时也显著低于同组术前,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);POCD组MMSE评分差值较无POCD组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归结果显示,年龄增长、手术时间和麻醉时间延长、ASA分级(Ⅲ级)、术前合并症种类数(≥ 3)以及术前IL-1 β /IL-10比值升高是老年POCD患者的危险因素(均 $P<0.05$)。Pearson结果显示,术前IL-1 β /IL-10比值与术后MoCA评分和MMSE评分呈负相关,与MMSE评分差值呈正相关($r=-0.427$ 、 -0.422 和 0.356 ,均 $P<0.05$)。ROC曲线显示,术前IL-1 β /IL-10比值的曲线下面积为 $0.876(95\%CI:0.805\sim 0.947)$,敏感度为 86.21% 、特异度为 77.27% ($P<0.05$),具有较高的预测价值。**结论** 术前IL-1 β /IL-10比值升高显著增加老年患者POCD风险。

[关键词] 细胞介素-1 β ;细胞介素-10;术后认知功能障碍;老年

The effect of the preoperative serum IL-1 β /IL-10 ratio on POCD in elderly patients

ZHANG Tianhong¹, SONG Jianmin^{2*}, AO Li², WANG Yong¹, LIU Xusheng¹, FENG Mingming¹

(1. Department of Anesthesiology, the 982nd Hospital of Joint Logistics Support Force, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Anesthesiology, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the influence of the preoperative serum interleukin-1 β (IL-1 β)/interleukin-10 (IL-10) ratio on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients. **Methods** A total of 95 elderly patients who underwent elective general anesthesia surgery at our hospital from October 2023 to October 2024 were selected as research subjects. They were divided into a POCD group (29 cases) and a non-POCD group (66 cases) based on whether POCD occurred after surgery. The preoperative serum IL-1 β /IL-10 ratio, along with MoCA and MMSE scores (assessed pre- and postoperatively), were compared between the two groups. Clinical data were collected, and multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors for postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the preoperative serum IL-1 β /IL-10 ratio and the postoperative MoCA and MMSE scores of elderly patients with POCD. The predictive value of the IL-1 β /IL-10 ratio for POCD in elderly patients was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The POCD group exhibited significantly higher preoperative serum IL-1 β /IL-10 ratios compared to the non-POCD group ($P<0.05$). Postoperative cognitive assessments revealed that both MoCA and MMSE scores in the POCD group were significantly lower than both the non-POCD group's scores and their own preoperative baselines ($P<0.05$). Notably, the decline in MMSE scores was more pronounced in POCD patients versus non-POCD controls ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that advanced age, prolonged surgery duration, prolonged anes-

基金项目:河北省医学科学研究计划项目(20221752)

作者单位:1. 联勤保障部队第九八二医院麻醉科,河北,唐山 063000

2. 唐山市妇幼保健院麻醉科,河北,唐山 063000

*通信作者:宋建敏, E-mail:465735067@qq.com

sia duration, ASA grade III, the number of preoperative comorbidities (≥ 3), and an elevated preoperative IL-1 β /IL-10 ratio were independent risk factors for POCD in elderly patients ($P < 0.05$). Pearson results showed that the preoperative IL-1 β /IL-10 ratio was negatively correlated with postoperative MoCA and MMSE scores and positively correlated with the difference in MMSE scores ($r = -0.427, -0.422$ and 0.356 , all $P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of the preoperative IL-1 β /IL-10 ratio was 0.876 (95% CI: $0.805 \sim 0.947$), with a sensitivity of 86.21% and a specificity of 77.27% ($P < 0.05$), demonstrating a high predictive value. **Conclusion** An elevated preoperative IL-1 β /IL-10 ratio significantly increases the risk of POCD in elderly patients.

[KEY WORDS] Interleukin-1 β ; Interleukin-10; Postoperative cognitive dysfunction; Elderly

术后认知功能障碍(Postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年外科患者常见的神经系统并发症,临床以记忆力减退、注意力下降、执行功能受损等为主要表现,严重影响患者术后康复和生活质量^[1]。研究表明^[2],接受全身麻醉手术的老年患者 POCD 发生率可达 $20.4\% \sim 63.9\%$ 。POCD 发病机制复杂,神经炎症反应在其中起核心作用^[3]。手术创伤和麻醉刺激可激活外周免疫系统释放炎症介质,进而影响中枢神经系统,导致小胶质细胞活化及神经炎症级联反应^[4]。白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)作为重要的促炎因子,可促进神经炎症和突触功能障碍^[5]。IL-10 作为重要的抗炎因子,能够抑制小胶质细胞的过度活化,下调促炎因子的表达,并促进神经保护因子的释放^[6]。IL-1 β /IL-10 比值可反映促炎-抗炎平衡状态。为验证 IL-1 β /IL-10 在 POCD 中的预测价值,本研究通过检测老年患者术前该比值并结合神经心理学评估认知功能,以期为早期识别 POCD 高危人群提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 10 月至 2024 年 10 月于联勤保障部队第九八二医院和唐山市妇幼保健院择期全麻手术的老年患者 95 例为研究对象,纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②美国麻醉医师学会(American society of anesthesiologists, ASA)^[7]分级为 II~III 级;③术前需完成国际通用的神经心理学量表且基线认知功能正常;④内环境稳定。排除标准:①存在听力、语言或视空间功能障碍;②存在代谢性疾病、自身免疫性疾病、脑血管疾病或神经系统疾病史;③吸烟或酗酒史;④颅脑损伤;⑤近期服用镇静剂、抗抑郁药或免疫抑制药物等;⑥癌症;⑦慢性阻塞性肺疾病或睡眠呼吸暂停;⑧参与其他临床试验或既往已参加本试验者;⑨围术期并发症,如术后谵妄、器官衰竭等;⑩临床资料不完整;⑪伴有血液疾病;⑫无法与医师有效沟通。所有研究对象及家属均签署知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会批准后开展。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过医院病历系统收集老年患者的基本临床资料,包括性别、年龄、体质指数(Body mass index, BMI)、手术类型、手术时间、麻醉时间、ASA 分级、术中失血量、术前合并症种类数。

1.2.2 麻醉方法

老年患者进入手术室后,连接多功能监护仪,持续监测血压、心率、心电图、脉搏血氧饱和度及呼吸频率。开放静脉通路,必要时进行有创动脉压监测。通过面罩给予纯氧预充氧 3~5 min,提升氧储备。随后静脉注射丙泊酚($1.5 \sim 2.0$ mg/kg)、舒芬太尼($0.4 \sim 0.6$ μ g/kg)、罗库溴铵(0.6 mg/kg)和咪达唑仑($0.02 \sim 0.05$ mg/kg)。诱导后 3 min 内完成气管插管,确认导管位置(听诊双肺呼吸音、观察呼气末二氧化碳波形)。连接麻醉机,设置潮气量($6 \sim 8$ mL/kg)、呼吸频率($10 \sim 12$ 次/min),维持呼气末二氧化碳分压 $35 \sim 45$ mmHg。以丙泊酚静脉持续泵注($1 \sim 2$ mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$)和七氟烷($1 \sim 2\%$)进行静吸复合麻醉,根据脑电双频指数($40 \sim 60$)调整深度。按需给予舒芬太尼,监测肌松程度(四个成串刺激比值 ≥ 0.9)。术中维持血流动力学稳定(平均动脉压 ≥ 65 mmHg),纠正电解质紊乱,监测体温,必要时进行血气分析。

1.2.3 认知功能评估及 POCD 诊断标准^[8-9]及分组

术前 1 d 和术后第 3 d,由两名专业医师于同一时间段采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和简易精神状态检查表(Mini-mental state examination, MMSE)对老年患者的认知功能进行评定。MoCA 量表涵盖 8 个认知领域,共 11 项,总分 30 分。对受教育年限 ≤ 12 年者总分加 1 分校正。若 MoCA 评分 ≥ 26 ,提示认知功能正常,若 MoCA 评分 < 26 分,提示认知功能障碍,患者 MoCA 评分越低,说明其认知功能越差^[7]。MMSE 量表总分 30 分,需根据文化程度设定基线阈值(小学 ≥ 23 分,中学 ≥ 24 分,大学(包含大专) ≥ 25 分)。术前老年患者需达到文化程度对应的基线阈值,术前 MMSE 评分减去术后 MMSE 评分所得差值 ≥ 2 分且低于文化程度对应基线阈值提示认知下降,且差值越高,说明其认知功能越差。

根据术后第 3 d 是否发生 POCD 分为 POCD 组(29 例)和无 POCD 组(66 例)。POCD 诊断标准:MoCA 评分 < 26 分;术前 1 d 的 MMSE 评分减去术后第 3 d 的 MMSE 评分所得差值 ≥ 2 分且且低于文化程度对应基线阈值;患者本人或家属陈述术后出现记忆减退、执行功能下降等症状。

1.2.4 血液指标检测

术前 1 d 采集老年患者空腹静脉血 5 mL,使用无菌真空采血管(无抗凝剂)规范操作。采血后静置 30 min,3 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 10 min 分离血清,分装至 EP 管, -80°C 保存待测。采用 ELISA 法,按照试剂盒说明书(武汉

华美生物工程有限公司)进行检测血清 IL-1 β 和 IL-10 浓度 (pg/mL), 设置标准曲线及质控, 记录吸光度值, 确保批内变异系数<10%。计算 IL-1 β /IL-10 比值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 *t* 检验完成; 计数资料用 [*n*(%)] 表示, 采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析确定 POCD 的独立危险因素。采用 GraphPad Prism 8.0 软件对术前 IL-1 β /IL-10 比值与 POCD 老年患者认知功能情况进行 Pearson 相关性分析。通过受试者工作曲线 (Receiver operating curve, ROC) 评估术前 IL-1 β /IL-10 比值对老年患者 POCD 的预测价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组的性别、BMI 和术中失血量相比较, 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。POCD 组的年龄、手术类型 (心脏大手术)、手术时间、麻醉时间、ASA 分级 (Ⅲ级) 和术前合并症种类数 (≥ 3) 均显著高于无 POCD 组, 差异具有统计学意义 (均 *P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组血清 IL-1 β /IL-10 比值比较

POCD 组术前血清 IL-1 β 、IL-10 水平和 IL-1 β /IL-10 比值均显著高于无 POCD 组, 差异有统计学意义 (均 *P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组 MoCA 和 MMSE 评分比较

术前, POCD 组与无 POCD 组的 MoCA 评分和 MMSE 评分比较差异无统计学意义 (*P*>0.05); 术后, POCD 组 MoCA 评分和 MMSE 评分均显著低于无 POCD 组, 同时也显著低于同组术前, 差异有统计学意义 (均 *P*<0.05); POCD 组 MMSE 评分差值显著高于无 POCD 组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 3。

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

项目	POCD 组 (<i>n</i> =29)	无 POCD 组 (<i>n</i> =66)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.153	0.696
男	14(48.28)	29(43.94)		
女	15(51.72)	37(56.06)		
年龄(岁)	66.48 \pm 2.81	64.21 \pm 2.61	3.814	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.47 \pm 2.25	25.41 \pm 2.24	0.126	0.900
手术类型			8.612	0.003
非心脏大手术	9(31.03)	40(60.61)		
心脏大手术	20(68.97)	26(39.39)		
手术时间(min)	204.03 \pm 93.51	140.58 \pm 81.41	3.342	0.001
麻醉时间(min)	232.07 \pm 95.37	166.08 \pm 80.73	3.468	<0.001
ASA 分级			6.912	0.009
Ⅱ级	10(34.48)	42(63.64)		
Ⅲ级	19(65.52)	24(36.36)		
术中失血量(mL)	415.31 \pm 171.47	355.17 \pm 188.56	1.471	0.145
术前合并症种类数			4.759	0.029
≤ 2	11(37.93)	41(62.12)		
≥ 3	18(62.07)	25(37.88)		

表 2 两组术前 IL-1 β 和 IL-10 水平以及血清 IL-1 β /IL-10 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-1 β /IL-10
无 POCD 组	66	3.63 \pm 1.71	2.16 \pm 0.68	1.81 \pm 1.11
POCD 组	29	6.88 \pm 1.68	2.54 \pm 0.85	3.10 \pm 1.50
<i>t</i> 值		8.585	2.351	4.540
<i>P</i> 值		<0.001	0.021	<0.001

2.4 老年患者 POCD 的危险因素

Logistic 回归结果显示, 年龄增长、手术时间延长、麻醉时间延长、ASA 分级 (Ⅲ级)、术前合并症种类数 (≥ 3) 以及术前 IL-1 β /IL-10 比值升高是老年 POCD 患者的危险因素 (均 *P*<0.05)。见表 4。

2.5 术前 IL-1 β /IL-10 比值与老年患者 POCD 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示, 术前 IL-1 β /IL-10 比值与

表 3 两组 MoCA 和 MMSE 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MoCA 评分		MMSE 评分		
		术前	术后	术前	术后	差值(术前-术后)
无 POCD 组	66	28.15 \pm 1.27	28.27 \pm 1.40	26.61 \pm 2.47	26.95 \pm 1.98	-0.35 \pm 1.21
POCD 组	29	27.86 \pm 1.55	23.14 \pm 1.46 ^a	26.07 \pm 2.40	22.69 \pm 1.47 ^a	3.38 \pm 1.35
<i>t</i> 值		0.956	16.271	0.983	10.400	13.363
<i>P</i> 值		0.342	<0.001	0.328	<0.001	<0.001

注: 与同组术前比较, ^a*P*<0.05。

表 4 POCD 危险因素多因素分析

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI		<i>P</i> 值
						下限	上限	
年龄(岁)	连续变量	0.339	0.140	5.837	1.403	1.066	1.847	0.016
手术类型(心脏大手术)	非心脏大手术=0、心脏大手术=1	0.806	1.291	0.390	2.239	0.178	28.138	0.532
手术时间(min)	连续变量	-0.198	0.095	4.396	0.820	0.681	0.987	0.036
麻醉时间(min)	连续变量	0.212	0.095	4.997	1.236	1.026	1.488	0.025
ASA 分级(Ⅲ级)	Ⅱ级=0、Ⅲ级=1	2.724	0.892	9.313	15.234	2.649	87.595	0.002
术前合并症种类数(≥ 3)	$\leq 2=0$ 、 $\geq 3=1$	1.900	0.790	5.790	6.688	1.423	31.439	0.016
术前 IL-1 β /IL-10 比值	连续变量	1.031	0.315	10.751	2.804	1.514	5.195	0.001

术后MoCA评分和MMSE评分呈负相关,与MMSE评分差值呈正相关($r=-0.427$ 、 -0.422 和 0.356 ,均 $P<0.05$)。

2.6 术前IL-1 β /IL-10比值对老年患者POCD的预测价值

ROC曲线显示,术前IL-1 β /IL-10比值的曲线下面积(Area under curve, AUC)为0.876,最佳截断值为2.055,敏感度为86.21%、特异度为77.27%,95%CI为0.805-0.947($P<0.05$),具有较高的预测价值。见图1。

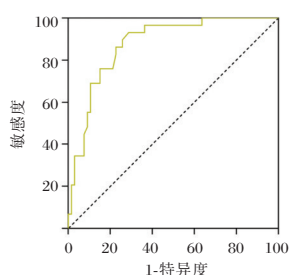


图1 ROC曲线图

3 讨论

随着全球人口老龄化进程的加速和外科手术技术的不断发展,老年患者接受手术治疗的比列呈现显著上升趋势。POCD作为老年患者常见的手术并发症,其发病率亦随之攀升。因此,建立有效的POCD风险预警体系并实施早期干预策略具有重要的临床价值。本研究发现,年龄增长、手术时间延长、麻醉时间延长、ASA分级(Ⅲ级)、术前合并症种类数(≥ 3)以及术前IL-1 β /IL-10比值升高都可导致POCD的发展,是其危险因素。手术创伤可激活全身炎症反应,当该反应过度激活时,炎性因子或直接破坏血脑屏障,或通过脑部微血管激活小胶质细胞,引发中枢神经炎症^[10]。IL-1 β 是关键促炎因子,可激活小胶质细胞并抑制海马神经发生,从而损害记忆功能;而抗炎因子IL-10则能抑制此类神经炎症激活^[11]。研究显示^[12-13],POCD患者术前IL-1 β 高表达,且IL-10水平也与发病率相关。然而,单一炎症因子的预测价值有限,促炎/抗炎因子的动态平衡可能更准确反映机体的炎症状态。本研究结果显示,POCD组患者术前血清IL-1 β /IL-10比值显著高于无POCD组,且该比值与术后MoCA和MMSE评分呈负相关,与MMSE评分差值(反映认知功能下降程度)呈正相关。结果表明术前炎症状态失衡(促炎反应增强)可能提前预示POCD的发生。此外,Logistic回归分析证实,IL-1 β /IL-10比值升高是POCD的独立危险因素,其预测价值通过ROC曲线得到验证(AUC=0.876),具有较高的敏感度(86.21%)和特异度(77.27%),可作为POCD的预测标志物。与其他单一炎症标志物^[14]相比,IL-1 β /IL-10比值可更全面反映炎症平衡,并且能同时评估促炎与抗炎因子的动态关系,避免单一指标局限性。

综上所述,术前血清IL-1 β /IL-10比值升高是老年患者POCD的独立危险因素,其可反映促炎-抗炎失衡状态,比值升高提示促炎反应占主导,可能加剧神经炎症并增加POCD风险,具有较高的预测价值,可作为POCD的预测

标志物,为临床早期识别高危患者、优化围术期管理提供重要参考。

参考文献

- [1] Sun J, Du X, Chen Y. Current progress on postoperative cognitive dysfunction: An update[J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(12):224.
- [2] Kitthanyateerakul P, Tankumpuan T, Davidson PM. Cognitive dysfunction in older patients undergoing non-neurosurgery in the immediate postoperative period: A systematic review[J]. Nurs Open, 2024, 11(8):e70023.
- [3] Liu Y, Yang W, Xue J, et al. Neuroinflammation: The central enabler of postoperative cognitive dysfunction[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167:115582.
- [4] Lin LJ, Zhu CH, Yan B, et al. Gynosaponin ameliorates sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction and neuronal apoptosis in rats through modulation of the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway[J]. J Physiol Pharmacol, 2024, 75(5):10.
- [5] Zhou L, Shi H, Xiao M, et al. Remimazolam attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction[J]. Behav Brain Res, 2025, 476:115268.
- [6] Izzy S, Yahya T, Albastaki O, et al. Nasal anti-CD3 monoclonal antibody ameliorates traumatic brain injury, enhances microglial phagocytosis and reduces neuroinflammation via IL-10-dependent Treg-microglia crosstalk[J]. Nat Neurosci, 2025, 28(3):499-516.
- [7] Tang L, Li B, Guo S, et al. Fascia iliaca compartment block can reduce the incidence of early post-operative cognitive impairment in elderly patients with high-risk hip replacement[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:1025545.
- [8] Wen Q, Sun D, Yang L, et al. Impact of butorphanol versus sufentanil on postoperative cognition and inflammation in elderly: a pilot study[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16:1395725.
- [9] Wei X, Xing F, Xu Y, et al. Preoperative gut microbiota of POCD patients induces pre-and postoperative cognitive impairment and systemic inflammation in rats[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1):221.
- [10] Hu H, Cao B, Huang D, et al. Withaferin A modulation of microglia autophagy mitigates neuroinflammation and enhances cognitive function in POCD[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):26112.
- [11] oltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(3):1724-1743.
- [12] Silva AI, Socodato R, Pinto C, et al. IL-10 and Cdc42 modulate astrocyte-mediated microglia activation in methamphetamine-induced neuroinflammation[J]. Glia, 2024, 72(8):1501-1517.
- [13] Brattinga B, Plas M, Spikman JM, et al. The link between the early surgery-induced inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in older patients[J]. J Am Geriatr Soc, 2024, 72(5):1360-1372.
- [14] 陈梅珠, 罗琳, 田毅. 血清IL-17A OXA对老年髋部骨折全麻术后认知功能障碍的预测价值[J]. 河北医学, 2022, 28(2):267-271.

宫颈癌与上皮内病变患者血清 sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1, 25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平变化比较

徐彩炎* 赵葳 佟庆

[摘要] **目的** 比较宫颈癌与上皮内病变患者血清可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFR-I)、人乳头瘤病毒 (HPV) 蛋白 E7 (HPVE7)、同型半胱氨酸 (Hcy)、1, 25-二羟基维生素 D₃ [1, 25-(OH)₂D₃]、半乳糖凝集素 (Gal) 9 水平变化。**方法** 选取 2024 年 1 月至 2025 年 6 月于首都医科大学附属北京中医医院诊治的 44 例宫颈癌 (宫颈癌组) 及 162 例子宫颈鳞状上皮内病变 (SIL 组) 患者作为研究对象, 其中 SIL 组包括中低级别子宫颈鳞状上皮内病变 (LSIL) 患者 94 例 (LSIL 组)、高级别子宫颈鳞状上皮内病变 (HSIL) 患者 68 例 (HSIL 组), 检测上述各组的血清 sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1, 25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平。**结果** 宫颈癌组 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于 SIL 组, 1, 25-(OH)₂D₃ 低于 SIL 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HSIL 组 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于 LSIL 组, 1, 25-(OH)₂D₃ 低于 LSIL 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 宫颈癌组 III~IV 期患者 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于 I~II 期, 1, 25-(OH)₂D₃ 低于 I~II 期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 宫颈癌组低分化患者 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于高分化患者, 1, 25-(OH)₂D₃ 低于高分化患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 鳞癌及腺癌患者血清 sTNFR、HPVE7、Hcy、1, 25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 宫颈癌与宫颈鳞状上皮内病变患者血清 sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1, 25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平明显不同, 血清 sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1, 25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平与宫颈癌分化程度及临床分期有关。

[关键词] 宫颈癌; 子宫颈鳞状上皮内病变; 可溶性肿瘤坏死因子受体 I; 人乳头瘤病毒蛋白 E7; 同型半胱氨酸; 1, 25-二羟基维生素 D₃; 半乳糖凝集素-9

Comparison of serum levels of sTNFR-I, HPVE7, Hcy, 1, 25-(OH)₂D₃ and Gal-9 in patients with cervical cancer and cervical squamous intraepithelial lesions

XU Caiyan*, ZHAO Wei, TONG Qing

(Gynecology Department of Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100010)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the changes of serum levels of soluble tumor necrosis factor receptor-I (sTNFR-I), Human papillomavirus E7 (HPVE7), Homocysteine (Hcy), 1, 25-(OH)₂D₃ and Galectin 9 (Gal-9) in patients with cervical cancer and cervical squamous intraepithelial lesion. **Methods** We collected 44 cases of patients with cervical cancer (cervical cancer group) and 162 cases of patients with cervical squamous intraepithelial lesions (SIL group) at Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated with Capital Medical University from January 2024 to June 2025 as the research subjects. Within the SIL group, there were 94 patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL group) and 68 patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL group). The levels of serum sTNFR-I, HPVE7, Hcy, 1, 25-(OH)₂D₃ and Gal-9 were measured and compared between these groups. **Results** The levels of sTNFR, HPVE7, Hcy, and Gal-9 in the cervical cancer group were higher than those in the SIL group ($P < 0.05$), while 1, 25-(OH)₂D₃ levels in the cervical cancer group were lower than those in the SIL group ($P < 0.05$). The levels of sTNFR, HPVE7, Hcy, and Gal-9 in the HSIL group were higher than those in the LSIL group ($P < 0.05$), and 1, 25-(OH)₂D₃ levels in the HSIL group were lower than those in the LSIL group ($P < 0.05$). The levels of sTNFR, HPVE7, Hcy, and Gal-9 in patients with stage III~IV phase and low differentiation cervical cancer were higher than those in the I~II phase and moderately high differentiation cervical cancer ($P < 0.05$), while 1, 25-(OH)₂D₃ levels in the patients with stage III~IV phase cervical cancer were lower than those in the I~II phase and moderately high differentiation cervical cancer ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the levels of serum sTNFR, HPVE7, Hcy, 1, 25-

基金项目:首都医科大学附属北京中医医院科技发展基金资助项目(LYYB202317)

作者单位:首都医科大学附属北京中医医院妇科,北京 100010

*通信作者:徐彩炎, E-mail: xucaiyan2011@163.com

(OH)₂D₃ and Gal-9 between patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma ($P>0.05$). **Conclusion** The levels of serum sTNFR-I, HPVE7, Hcy, 1,25-(OH)₂D₃ and Gal-9 in patients with cervical cancer and cervical squamous intraepithelial lesion, and serum sTNFR-I, HPVE7, Hcy, 1,25-(OH)₂D₃ and Gal-9 are associated with the degree of differentiation and clinical stage of cervical cancer.

[KEY WORDS] Cervical cancer; Cervical squamous intraepithelial lesion; Soluble tumor necrosis factor receptor; Human papillomavirus E7; Homocysteine; 1,25-(OH)₂D₃; Galectinin-9

宫颈癌(cervical cancer)是女性常见的生殖系统恶性肿瘤,也是导致女性患者死亡的主要病因之一。在宫颈癌的发生及发展过程中有较长的癌前病变时期,在此时期病变有较强的可逆性,如能及时发现及治疗能阻止癌前病变向宫颈癌的发展进程。宫颈上皮内病变是宫颈癌的癌前病变时期,根据病情可分为低级别及高级别病变,低级别大部分可自然消退,高级别发展为宫颈癌的风险更高。目前,对宫颈癌和宫颈上皮内病变的诊断及宫颈上皮内病变的分级主要依据病理检查,但是基层较难开展。研究发现^[1-3],宫颈癌的发生发展过程中有较多的细胞因子参与其中,与癌细胞的增殖密切相关,而不同的宫颈癌的临床病理特征之间是否细胞因子水平也存在不同,值得进一步深入研究。因此,本研究对宫颈癌与上皮内病变患者血清可溶性肿瘤坏死因子受体 I (Soluble tumor necrosis factor receptor I, sTNFR-I)、人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)蛋白 E7(HPVE7)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃]、半乳糖凝集素(Galectinin, Gal)9 水平变化进行了比较,现将相关研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 1 月至 2025 年 6 月于首都医科大学附属北京中医医院诊治的 44 例宫颈癌(宫颈癌组)及 162 例子宫颈鳞状上皮内病变(cervical squamous intraepithelial lesion, SIL)(SIL 组)患者为研究对象,其中 SIL 组包括低级别子宫颈鳞状上皮内病变(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)患者 94 例(LSIL 组)、高级别子宫颈鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)患者 68 例(HSIL 组)。纳入标准:①诊断符合宫颈癌及宫颈上皮内病变诊断标准^[3],均病理确诊;②自愿参与本次研究并签署知情同意书。排除标准:①合并自身免疫系统疾病、代谢性疾病;②长期服用免疫抑制剂者;③合并有肝肾等重要脏器功能障碍性疾病;④合并有子宫内位症、子宫腺肌病、卵巢囊肿等;⑤合并其他恶性肿瘤;⑥妊娠期或哺乳期女性;⑦免疫功能缺陷;⑧宫颈癌已进行放化疗治疗者。宫颈癌组年龄 35~67 岁,平均(48.34±5.31)岁;体重指数(body mass index, BMI)

为 18.90~29.24 kg/m², 平均(24.12±1.43) kg/m²; 临床分期 I 期 5 例、II 期 14 例、III~IV 期 25 例;病理类型鳞癌 37 例、腺癌 7 例;分化程度中高分化 23 例、低分化 21 例。SIL 组年龄 33~68 岁,平均(48.10±5.37)岁; BMI 为 18.97~28.45 kg/m², 平均(23.98±1.48) kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

患者均在病理确诊后未采取任何治疗措施前于清晨抽取空腹外周静脉血 5 mL,肝素抗凝处理,以 1 000 r/min 的速率进行离心处理,离心时间为 15 min,分离血清,以酶联免疫吸附法检测血清 sTNFR-I、HPVE7、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9, sTNFR、HPVE7 检测试剂盒购自泉州市睿信生物科技有限公司,1,25-(OH)₂D₃ 检测试剂盒购自上海继锦化学科技有限公司, Gal-9 检测试剂盒购自上海初态生物科技有限公司;以高效液相色谱法测定 Hcy 水平,测试剂盒购自济南贝塔生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据。计数资料采用率或百分比表示,比较采用卡方检验,计量资料符合正态分布,采用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组与 SIL 组血清 sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平比较

宫颈癌组 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于 SIL 组,1,25-(OH)₂D₃ 低于 SIL 组,差异有统计学意义($P<0.05$), HSIL 患者 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于 LSIL 组,1,25-(OH)₂D₃ 低于 LSIL 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、2。

2.2 不同临床病理特征宫颈癌患者血清 sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平比较

III~IV 期患者 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于 I~II 期,1,25-(OH)₂D₃ 低于 I~II 期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。低分化患者 sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9 水平高于高分化患者,1,25-(OH)₂D₃ 低于高分化患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。鳞癌及腺癌患者血清 sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 1 宫颈癌组与 SIL 组血清 sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sTNFR-I(pg/mL)	HPVE7(U/L)	Hcy(μmol/L)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Gal-9(μmol/L)
宫颈癌组	44	2 370.08±252.11	45.23±4.11	88.96±12.50	28.06±3.25	29.46±3.21
SIL 组	162	1 177.77±235.02	22.31±4.50	43.73±6.65	32.36±3.22	24.90±3.30
<i>t</i> 值		29.379	30.499	32.303	7.840	8.175
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 LSIL与HSIL组血清sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平比较(̄x±s)

组别	n	sTNFR-I(pg/mL)	HPVE7(U/L)	Hcy(μmol/L)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Gal-9(μmol/L)
HSIL组	68	1 654.56±243.42	30.32±5.71	54.43±9.41	31.08±3.10	26.42±3.21
LSIL组	94	832.86±219.90	16.52±3.43	35.99±7.85	33.28±3.40	23.80±3.14
t值		25.777	23.656	69.895	4.695	5.192
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同分期宫颈癌患者血清sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平比较(̄x±s)

临床分期	n	sTNFR-I(pg/mL)	HPVE7(U/L)	Hcy(μmol/L)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Gal-9(μmol/L)
I~II期	19	2 143.16±247.80	40.83±6.95	79.33±10.92	30.21±3.40	26.87±3.24
III~IV期	25	2 542.54±260.42	48.57±7.11	96.27±14.02	26.43±3.02	31.43±3.36
t值		5.144	3.611	4.354	3.895	4.529
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 不同分化程度宫颈癌患者血清sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平比较(̄x±s)

分化程度	n	sTNFR-I(pg/mL)	HPVE7(U/L)	Hcy(μmol/L)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Gal-9(μmol/L)
低分化	21	2 667.12±251.25	49.42±7.15	98.12±13.25	26.12±3.25	31.49±3.25
高中分化	23	2 098.87±255.65	41.40±6.32	80.58±11.58	29.84±3.20	27.60±3.36
t值		7.425	3.949	4.685	3.823	3.896
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 不同病理类型宫颈癌患者血清sTNFR、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平比较(̄x±s)

病理类型	n	sTNFR-I(pg/mL)	HPVE7(U/L)	Hcy(μmol/L)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Gal-9(μmol/L)
鳞癌	37	2 365.11±252.66	45.14±7.10	89.36±12.30	27.98±3.32	29.27±3.22
腺癌	7	2 396.35±256.11	45.69±6.32	86.81±12.59	28.50±3.12	30.47±3.30
t值		0.299	0.191	0.501	0.383	0.901
P值		0.766	0.850	0.619	0.704	0.373

3 讨论

研究发现^[1-3],宫颈癌的发生及发展与吸烟、HPV感染等关系均密切,宫颈癌患者会出现多种基因调控蛋白及代谢指标的表达异常,因此通过监测这些蛋白及代谢指标的变化对于宫颈癌的早期诊断有积极意义。

sTNFR-I可与血清中的肿瘤坏死因子α竞争结合阻止其抗肿瘤作用,同时通过调控凋亡蛋白1及caspase 8影响细胞的凋亡和促进血管生成。因此,sTNFR-I为促肿瘤调控因子,临床研究显示宫颈癌患者可出现血清sTNFR-I升高^[4-6]。HPV已经被证实是宫颈癌发生的确定危险因素。HPV的致癌性与E7蛋白关系密切,E7蛋白是氨基酸组合成的核蛋白,能与pRb基因结合引发Rb通路失控导致其失活,反馈性地促进了Ki67、P16INK4A等细胞增值相关基因表达;同时,E7蛋白可影响Notch/Dll4信号通路,尤其是在高危型的HPV持续感染后病毒的DNA会嵌入宫颈细胞基因中从而影响了E7表达,进而破坏细胞调节机制,抑制肿瘤细胞凋亡,因此可以引发及促进细胞增值,诱发宫颈癌^[4,7-9]。Hcy是含硫氨基酸的中间代谢产物,正常情况下处于动态平衡状态,Hcy升高在一定程度上能反映肿瘤增值情况^[10-12]。维生素D是人体必须的维生素之一,主要影响钙磷代谢,同时有调控细胞凋亡、增值、免疫功能等作用。1,25-(OH)₂D₃是维生素D在血液中的循环形式,有研究显示^[13-15],1,25-(OH)₂D₃与免疫性疾病及肿瘤关系密切,1,25-(OH)₂D₃能抑制肿瘤细胞的生长及免疫调节,恶性肿瘤患者会出现消耗性的1,25-(OH)₂D₃水平下降。Gal-9

是嗜酸性粒细胞趋化物,参与到嗜酸性粒细胞的趋化、成熟及凋亡全过程,在免疫系统中能与细胞避免的Tim-3蛋白结合起到调节免疫的作用;同时,Gal-9还会对Th1细胞和细胞毒性T淋巴细胞进行调控,起到抗肿瘤及抗炎作用^[16-18]。Gal-9与Tim-3蛋白结合调节免疫,同时对Th1细胞和细胞毒性T淋巴细胞进行调控,因此表现为Gal-9的应激性升高。

本研究发现,宫颈癌组血清sTNFR-I、HPVE7、Hcy、Gal-9水平高于SIL组,HSIL组高于LSIL组,表明血清sTNFR-I、HPVE7、Hcy、Gal-9水平与宫颈内病变及宫颈癌的关系密切,提示通过检测上述指标的变化可能对于宫颈上皮内病变及宫颈癌的诊断有一定辅助作用。同时,宫颈癌组III~IV期患者sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9水平高于I~II期,1,25-(OH)₂D₃低于I~II期;宫颈癌组低分化患者sTNFR、HPVE7、Hcy、Gal-9水平高于高分化患者,1,25-(OH)₂D₃低于高分化患者;表明sTNFR-I与水平与宫颈病变分级有关,而且与宫颈癌的病情进展也密切相关。同时,本研究结果显示,鳞癌和腺癌的患者血清sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平比较无明显差异,提示宫颈癌患者癌细胞的病理类型可能对上述指标并无明显影响。

综上所述,宫颈癌与上皮内病变患者血清sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平明显不同,血清sTNFR-I、HPVE7、Hcy、1,25-(OH)₂D₃、Gal-9水平与宫颈癌分化程度及临床分期有关。

(下转第967页)

血清 KLF7、B7-H4 水平与非肌层浸润性膀胱癌患者 TUBRT 后卡介苗治疗应答的关系

冀阳¹ 刘晓东² 吕卓原² 王亚凯¹ 武世轩¹ 王磊^{3*}

[摘要] 目的 探讨血清 Krüppel 样因子 7(KLF7)、B7-同源体 4(B7-H4)水平与非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者经尿道膀胱肿瘤切除术(TUBRT)后卡介苗(BCG)治疗应答的关系。方法 纳入 2019 年 1 月至 2024 年 12 月于新乡市中心医院接受 TURBT 后行 BCG 膀胱灌注治疗的 150 例 NMIBC 患者,并根据其对 BCG 治疗的应答情况分为应答组($n=103$)与无应答组($n=47$)。比较两组血清 KLF7、B7-H4 水平;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 KLF7、B7-H4 水平对 NMIBC 患者 TUBRT 后 BCG 治疗应答的预测价值;采用多因素 Logistic 逐步回归分析 NMIBC 患者 TUBRT 后 BCG 治疗应答的影响因素。结果 无应答组血清 KLF7、B7-H4 水平高于应答组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 KLF7、B7-H4 预测 NMIBC 患者 TUBRT 后 BCG 治疗应答的曲线下面积(AUC)分别为 0.783、0.891,而二者联合预测的 AUC 提升至 0.909,高于任一单独指标($Z=6.110、7.125$,均 $P<0.05$)。无应答组肿瘤数量(多发)、肿瘤直径 ≥ 3 cm、病理分级(高级别)所占比例均大于应答组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,肿瘤直径 ≥ 3 cm($OR=1.887, 95\%CI: 1.390\sim 2.562$)、病理分级(高级别)($OR=2.280, 95\%CI: 1.552\sim 3.347$)、KLF7 高表达($OR=2.465, 95\%CI: 1.649\sim 3.683$)、B7-H4 高表达($OR=2.804, 95\%CI: 1.832\sim 4.290$)是 NMIBC 患者 TUBRT 后 BCG 治疗无应答的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 KLF7、B7-H4 水平升高与 NMIBC 患者 TUBRT 后 BCG 治疗无应答风险增加有关,二指标可作为预测 BCG 治疗应答的潜在生物标记物。

[关键词] 非肌层浸润性膀胱癌;卡介苗;治疗应答;Krüppel 样因子 7;B7-同源体 4

Relationship between serum KLF7 and B7-H4 levels and BCG response after TURBT in patients with non-muscle-invasive bladder cancer

Ji Yang¹, Liu Xiaodong², Lv Zhuoyuan², Wang Yakei¹, Wu Shixuan¹, Wang Lei^{3*}

(1. Department of Urology, 3. Department of Urology, Xinxian Central Hospital, Xinxian, Henan, China, 453000; 2. The Fourth Clinical College of Henan University of Medicine, Xinxian, Henan, China, 453000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum Krüppel-like factor 7 (KLF7) and B7-homolog 4 (B7-H4) levels and the response to BCG therapy after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** A total of 150 patients with NMIBC who received intravesical instillation of BCG after TURBT at Xinxian Central Hospital from January 2019 to December 2024 were enrolled and divided into two groups: the response group ($n=103$) and the non-response group ($n=47$) based on their reaction to BCG treatment. Serum levels of KLF7 and B7-H4 were analyzed in both groups. The predictive value of serum KLF7 and B7-H4 levels for the response to BCG therapy after TURBT in NMIBC patients was assessed using the ROC curve. Factors influencing the response to BCG therapy after TURBT in NMIBC patients were examined through multivariate logistic stepwise regression analysis. **Results** Serum levels of KLF7 and B7-H4 were found to be higher in the non-responder group compared to the responder group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) for predicting BCG treatment response in patients with NMIBC after TURBT was 0.783 and 0.891, respectively. When combined, the AUC increased to 0.909, surpassing any single indicator ($Z=6.110, 7.125$, both $P<0.05$). The non-responder group had a higher proportion of patients with multiple tumors, tumor diameter ≥ 3 cm, and high-grade pathological classification compared to responder group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that tumor diameter ≥ 3 cm ($OR=1.887, 95\%CI:$

基金项目:河南省中青年卫生健康科技创新领军人才培养项目(LJRC2023013);河南省科技攻关项目(242102310136)

作者单位:1. 新乡市中心医院东院区泌尿外科,河南,新乡 453000

2. 河南医药大学第四临床学院,河南,新乡 453000

3. 新乡市中心医院泌尿外科,河南,新乡 453000

*通信作者:王磊, E-mail: 41c0222@xxmu.edu.cn

1.390~2.562), high-grade pathological classification ($OR=2.280$, 95% CI : 1.552~3.347), high expression of KLF7 ($OR=2.465$, 95% CI : 1.649~3.683), and high expression of B7-H4 ($OR=2.804$, 95% CI : 1.832~4.290) were all risk factors for non-response to BCG therapy after TURBT in NMIBC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The increase in serum levels of KLF7 and B7-H4 is related to a higher risk of non-response to BCG treatment in patients with NMIBC after TURBT. These two indicators could serve as potential biomarkers for predicting the response to BCG treatment.

[KEY WORDS] Non-muscle-invasive bladder cancer; BCG; Treatment response; Krüppel-like factor 7; B7-homolog 4

非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)是膀胱癌中最常见的病理类型, 占有病例的70%~80%。因NMIBC肿瘤局限于膀胱黏膜或黏膜下层, 未累及肌层, 经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)治疗后可有效控制疾病进展, 显著延长患者生存时间, 但仍面临较高的复发风险^[1-2]。卡介苗(bacille calmette-guérin vaccine, BCG)膀胱灌注是NMIBC患者TURBT后重要的辅助治疗手段, 可显著降低肿瘤复发及进展风险, 但部分患者存在治疗无应答或反应不佳, 严重影响疾病转归^[3]。因此, 准确预测患者TURBT后BCG治疗应答情况, 对于优化个体化治疗策略具有积极的临床意义。血清Krüppel样因子7(krüppel-like factor-7, KLF7)是一种重要的转录因子, 具有调控神经系统发育、细胞增殖与分化、脂肪形成等诸多生物学过程, 已被证实多种恶性肿瘤发生、发展中起着关键作用^[4]。B7-同源体4(B7 homologous body 4, B7-H4)是一种负性共刺激分子, 研究表明其高表达与肌层浸润性膀胱癌患者的总生存期及无复发生存期缩短显著相关^[5]。本研究主要探讨血清KLF7、B7-H4水平与NMIBC患者TURBT后BCG治疗应答的关系, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2019年1月至2024年12月于新乡市中心医院接受TURBT后行BCG膀胱灌注治疗的150例NMIBC患者为研究对象。纳入标准: ①经病理检查确诊为NMIBC^[6], 接受TURBT治疗; ②具有BCG膀胱灌注治疗指征; ③年龄 ≥ 18 岁; ④积极配合治疗者。排除标准: ①NMIBC复发患者; ②合并其他类型肿瘤疾病; ③合并免疫缺陷病、严重感染、结核病等其他疾病者; ④治疗依从性不足, 导致疗程中断或未完成者; ⑤资料不全。本研究经我院医学伦理委员会审核并批准, 患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查询病历收集患者资料, 包括人口学特征、既往病史、肿瘤数量、肿瘤直径、T分期、病理分级。

1.2.2 血清指标检测

采集患者BCG膀胱灌注治疗前外周静脉血3 mL, 以3 600 rpm、离心半径10 cm离心12 min制备血清样本, 随后通过酶联免疫吸附试验检测血清KLF7(试剂盒厂家: 上海科培瑞生物科技有限公司)、B7-H4(试剂盒厂家: 上海西唐生物科技有限公司)水平, 操作流程均按产品说明书执行。

1.2.3 BCG治疗方案及治疗应答评估

自TURBT术后第7 d起, 对患者实施为期1年的BCG膀胱灌注治疗, 采用标准三阶段方案: 诱导灌注(每周1次, 共6次)、强化灌注(每2周1次, 共3次)及维持灌注(每月1次, 共10次), 每次剂量均为120 mg。治疗无应答是指患者在BCG治疗启动后12个月内发生肿瘤复发, 或虽对BCG诱导/强化治疗有初始应答, 却在完成标准维持疗程后复发^[7]。根据患者对BCG治疗的应答情况分为应答组($n=103$)与无应答组($n=47$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述, 行 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 描述, 行 χ^2 检验; 采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清KLF7、B7-H4水平对NMIBC患者TURBT后BCG治疗应答的预测价值, 曲线下面积(area under curve, AUC)的差异比较采用DeLong检验; 采用多因素Logistic逐步回归分析NMIBC患者TURBT后BCG治疗应答的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清KLF7、B7-H4水平比较

无应答组血清KLF7、B7-H4水平高于应答组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清KLF7、B7-H4水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	KLF7(ng/mL)	B7-H4($\mu\text{g/L}$)
应答组	103	1.36 \pm 0.28	74.52 \pm 8.19
无应答组	47	1.79 \pm 0.34	84.36 \pm 9.25
t 值		8.144	6.551
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清KLF7、B7-H4水平对NMIBC患者TURBT后BCG治疗应答的预测价值

血清KLF7、B7-H4预测NMIBC患者TURBT后BCG治疗应答的AUC分别为0.783、0.891, 而二者联合预测的AUC提升至0.909, 高于任一单独指标($Z=6.110$ 、7.125, 均 $P<0.05$)。见表2、图1。

2.3 NMIBC患者TURBT后BCG治疗应答的单因素分析

无应答组肿瘤数量(多发)、肿瘤直径 ≥ 3 cm、病理分级(高级别)所占比例均大于应答组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 血清KLF7、B7-H4水平对NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度	灵敏度
KLF7	0.783	0.780~0.836	1.58 ng/mL	0.553	0.936
B7-H4	0.891	0.838~0.944	79.44 μg/L	0.613	0.915
二者联合	0.909	0.856~0.962		0.893	0.894

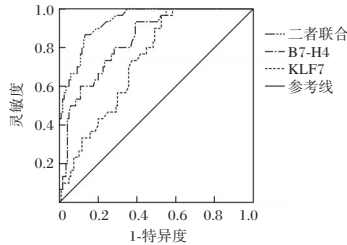


图1 ROC曲线图

表3 NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	应答组 (n=103)	无应答组 (n=47)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	70(67.96)	31(65.96)	0.059	0.808
女	33(32.04)	16(34.04)		
年龄				
<60岁	40(38.83)	12(25.53)	2.522	0.112
≥60岁	63(61.17)	35(74.47)		
体质量指数(kg/m ²)	23.17±3.42	22.94±3.37	0.384	0.702
吸烟史				
有	40(38.83)	22(46.81)	0.846	0.358
无	63(61.17)	25(53.19)		
饮酒史				
有	35(33.98)	18(38.30)	0.263	0.608
无	68(66.02)	29(61.70)		
高血压史				
有	25(24.27)	10(21.28)	0.162	0.687
无	78(75.73)	37(78.72)		
糖尿病史				
有	18(17.48)	9(19.15)	0.061	0.805
无	85(82.52)	38(80.85)		
肿瘤数量				
单发	69(66.99)	20(42.55)	7.987	0.005
多发	34(33.01)	27(57.45)		
肿瘤直径				
<3cm	71(68.93)	22(46.81)	6.705	0.010
≥3cm	32(31.07)	25(53.19)		
T分期				
Ta	45(43.69)	18(38.30)	0.989	0.610
T1	48(46.60)	22(46.81)		
Tis	10(9.71)	7(14.89)		
病理分级				
低级别	77(74.76)	25(53.19)	6.898	0.0009
高级别	26(25.24)	22(46.81)		

2.4 NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答的多因素Logistic逐步回归分析

以NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答情况为因变量(治疗应答=0;治疗无应答=1),以单因素分析中P<0.05的指标、KLF7、B7-H4为自变量,多因素分析显示,肿瘤直径≥3 cm、病理分级(高级别)、KLF7高表达、B7-H4高表达是NMIBC患者TUBRT后BCG治疗无应答的危险因素(P<0.05)。见表4。

表4 NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答的多因素Logistic逐步回归分析

变量	赋值	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR(95% CI)值	P值
肿瘤直径	<3 cm=0; ≥3 cm=1	0.635	0.156	16.569	1.887(1.390~2.562)	<0.001
病理分级	低级别=0;高级别=1	0.824	0.196	17.674	2.280(1.552~3.347)	<0.001
KLF7	<1.58 ng/mL=0; ≥1.58 ng/mL=1	0.902	0.205	19.360	2.465(1.649~3.683)	<0.001
B7-H4	<79.44 μg/L=0; ≥79.44 μg/L=1	1.031	0.217	22.573	2.804(1.832~4.290)	<0.001

3 讨论

NMIBC属于临床常见泌尿系统恶性肿瘤,治疗以TUBRT为主,通过尿道置入电切镜,实现对肿瘤组织的精确切除^[8]。然而,单纯接受TURBT治疗的患者术后复发率较高。而BCG膀胱灌注治疗作为重要的辅助疗法,可激活局部免疫反应,有效降低复发率,但部分患者对BCG治疗无应答。因此,寻找与BCG治疗应答相关的预测标志物具有重要的临床价值。

KLF7是锌指蛋白家族18个已知成员之一,不仅参与调控肿瘤细胞的增殖与分化过程,同时可通过调控上皮-间质转化增强肿瘤细胞的侵袭能力,驱动恶性肿瘤进展^[9]。李想等^[10]的研究发现,在原发性肝细胞癌组织中,KLF7高表达与患者3年总生存率显著降低有关。王瑾等^[11]报道显示,血清KLF7水平在宫颈癌患者中升高,且可作为患者预后的重要预测标记物。本研究结果显示,无应答组血清KLF7水平高于应答组,提示血清KLF7水平升高可能与NMIBC患者TUBRT后BCG治疗无应答密切相关。其潜在机制可能包括:KLF7异常高表达可通过上调细胞周期相关蛋白促进肿瘤细胞增殖,调控凋亡相关因子抑制肿瘤细胞凋亡,从而增强肿瘤细胞的恶性生物学行为,降低BCG对肿瘤细胞的杀伤效能,最终导致治疗失败。此外,KLF7还可诱导NMIBC细胞发生上皮-间质转化,促进肿瘤干细胞样细胞形成。而肿瘤干细胞具有自我更新能力和较强的治疗抵抗性,能够在BCG治疗后持续存活并增殖,从而增加治疗无应答的风险。

B7-H4属于B7家族成员,是一种具有免疫调节功能的I跨膜蛋白,可通过负向调控T细胞免疫应答,介导肿瘤免疫逃逸过程^[12]。Raja等^[13]的研究表明,膀胱尿路上皮癌患者外周血CD8⁺T细胞表面B7-H4表达水平升高;而下调B7-H4表达可显著增强功能性T细胞的免疫应答能力。马云芳等^[14]报道显示,血清B7-H4水平在上皮性卵巢癌患者中升高,可作为评估预后的潜在生物标志物。本研究结果显示,无应答组血清B7-H4水平高于应答组,提示血清B7-H4水平升高可能与NMIBC患者TUBRT后BCG治疗无应答密切相关。其原因可能是,B7-H4高表达可通过抑制T细胞的活化与功能,削弱机体对肿瘤细胞的免疫清除作用,从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[15]。在此情况下,即使接受BCG治疗,其所诱导的免疫应答也可能被肿瘤微环境中存在的多重抑制机制所阻断,导致无法有效清除残留肿瘤细胞,从而增加治疗无应答风险。

进一步ROC分析显示,血清KLF7、B7-H4单独用于预测NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答时,其AUC分别为0.783、0.891,而二者联合预测的AUC为0.909。提示血清KLF7、B7-H4在预测NMIBC患者TUBRT后BCG治疗应答

方面均具有一定价值,且二者联合展现出更高的预测效能。多因素分析显示,肿瘤直径 $\geq 3\text{cm}$ 、病理分级(高级别)、KLF7高表达、B7-H4高表达是NMIBC患者TUBRT后BCG治疗无应答的危险因素。进一步证实血清KLF7、B7-H4是NMIBC患者TUBRT后BCG治疗无应答的独立预测因子。因此,临床实践中应整合上述指标进行综合风险分层,为高风险无应答患者制定个体化的替代治疗或联合治疗方案,从而改善患者预后。

综上所述,血清KLF7、B7-H4水平升高与NMIBC患者TUBRT后BCG治疗无应答风险增加有关,二指标可作为预测BCG治疗应答的潜在生物标记物。

参考文献

- [1] 闫家文,谢英瑛,卫姝岑.补中益气汤加味联合吉西他滨在非肌层浸润性膀胱癌术后的应用[J].转化医学杂志, 2024, 13(3):455-458.
- [2] 钟成跃,魏海利,周辉.全身麻醉复合硬膜外麻醉对肌层浸润性膀胱癌患者术中血管应激反应及术后血清T淋巴细胞亚群水平的影响[J].感染、炎症、修复, 2019, 20(2):96-100.
- [3] 解坤鹏,张天宇,刘东来,等.白蛋白与碱性磷酸酶比值联合改良Glasgow预后评分对非肌层浸润性膀胱癌患者膀胱内灌注卡介苗治疗响应和预后的评估价值[J].现代泌尿外科杂志, 2025, 30(10):881-888.
- [4] 唐燕雷,詹嘉铭,马俊,等.肺腺癌中Krüppel样因子7的表达及与患者临床特征和预后的相关性[J].癌症进展, 2023, 21(1):34-36.
- [5] Liu Z, Jin K, Zeng H, et al. B7-H4 correlates with clinical outcome and immunotherapeutic benefit in muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur J Cancer, 2022, 171(12):133-142.
- [6] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组,叶定伟.膀胱癌早诊早治专家共识(2024年版)[J].中国癌症杂志, 2024, 34(6):607-618.
- [7] 张成波,刘佳杰,王以金,等.血清sB7-H3与非肌层浸润性膀胱癌患者TUBRT后膀胱内注射卡介苗治疗应答和预后的关系[J].临床肿瘤学杂志, 2024, 29(11):1074-1079.
- [8] 朱翠雯,柳家翠,王萍,等.基于TCGA数据库分析DARS2在膀胱癌中的临床意义[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7):1212-1216.
- [9] 王嘉玥,周喜汉,黎秋麟,等. KLF7在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J].中国医学创新, 2024, 21(6):160-165.
- [10] 李想,孙实,权胜伟.原发性肝细胞癌患者组织中OXSR1和KLF7表达与临床病理特征参数及预后的关系[J].中西医结合肝病杂志, 2025, 35(7):843-847.
- [11] 王瑾,刘淑君,蒋天从.血清KLF7、CA15-3在宫颈癌诊断及预后评估中的临床意义[J].临床肿瘤学杂志, 2025, 30(2):156-160.
- [12] 邵强祖,邓君阁,黄泽平.免疫检查点B7-H4在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J].中国肿瘤临床, 2024, 51(9):467-471.
- [13] Raja D, Singh A, Kurra S, et al. Clinical significance of blocking novel immune checkpoint B7-H4 in urothelial carcinoma of bladder as a potential therapeutic target[J]. Med Oncol, 2024, 41(3):74.
- [14] 马云芳,史昭,张慧,等.上皮性卵巢癌患者血清IGF-1、B7-H4、miR-362水平与ROMA指数和预后的关系[J].检验医学与临床, 2025, 22(18):2504-2509.
- [15] 朱琳,杨柳,下军,等.血清HE4、B7H4表达水平及全身免疫炎症指数与卵巢癌患者临床病理特征及肿瘤转移的关系[J].现代生物医学进展, 2024, 24(18):3460-3464.

(上接第963页)

参考文献

- [1] Markovina S, Rendle KA, Cohen AC, Kuroki LM, et al. Improving cervical cancer survival-A multifaceted strategy to sustain progress for this global problem [J]. Cancer, 2022, 128(23):4074-4084.
- [2] Davies-Oliveira JC, Smith MA, Grover S, et al. Eliminating cervical cancer: progress and challenges for high-income countries[J]. Clin Oncol, 2021, 33(9):550-559.
- [3] 谢辛,孔北华,段涛,等.妇产科学[M]. 9版.北京:人民卫生出版社. 2019:295-303.
- [4] 吴艳,赵倩,康丽宏,等. HPV E7蛋白, sHLA-G, STNFR在宫颈癌及癌前病变中检测价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6):928-932.
- [5] 王晓玲,刘飞.血清sTNFR-I, CEACAM6, BK在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者中的水平及意义[J].检验医学与临床, 2025, 22(5):645-650.
- [6] 王萍,耿江.血清M-CSF, sTNFR I在宫颈上皮内瘤变与宫颈癌鉴别诊断中的作用[J].川北医学院学报, 2023, 38(8):1102-1105.
- [7] 黄琼琼,许晓佳.人乳头状瘤病毒E6/E7诊断宫颈瘤的应用价值[J].深圳中西医结合杂志, 2022, 32(1):80-82.
- [8] 冯慧敏,张海凤,孙永红,等. HPV E6/E7 mRNA原位杂交技术在HPV分型检测阴性的子宫颈腺癌中的研究[J].实用妇产科杂志, 2023, 39(2):154-157.
- [9] 董丽杰,王莉. HPV E6/E7 mRNA P53及P16在宫颈脱落细胞中的表达与在ASCUS分层管理中的应用[J].中国妇幼保健, 2022, 37(2):320-322.
- [10] 曾锐敏.同型半胱氨酸与肿瘤的研究进展[J].湘南学院学报(医学版), 2020, 22(3):76-79.
- [11] 蒋励帅,王玉婷,朱海娟.白蛋白,高密度脂蛋白及同型半胱氨酸与宫颈癌患者病情进展的相关性[J].临床和实验医学杂志, 2022, 21(6):636-639.
- [12] 刘娜.血清同型半胱氨酸、一氧化氮、半乳糖凝集素-9水平与宫颈病变分级的相关性研究[J].齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(2):138-141.
- [13] 尹俊杨,叶元.维生素D及其受体在妇科癌症中的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2022, 30(6):1129-1133.
- [14] 刘丽丽,杨莉莉,吴风华.血清糖类抗原125和25-羟维生素D对宫颈癌患者预后的评估价值[J].肿瘤基础与临床, 2023, 36(6):483-486.
- [15] 周勇,邱浩.宫颈癌患者血清中1,25-二羟维生素D3表达与患者预后的关系[J].实用中西医结合临床, 2022, 22(24):84-86.
- [16] 陈海燕.宫颈癌患者血清Gal-9水平变化及其与临床病理特征的关系分析[J].妇儿健康导刊, 2025, 4(4):31-34.
- [17] 蒋红梅,邓勇,吴冬梅.不同宫颈疾病患者HPV感染后T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3与半乳糖凝集素9表达的差异化探讨[J].中国实用乡村医生杂志, 2023, 30(12):56-60.
- [18] 张冬丽,李艳云,孙桂霞,等.老年宫颈癌患者血清一氧化氮、半乳糖凝集素-9表达及其与细胞凋亡的相关性[J].中国老年学杂志, 2020, 40(4):733-735.

基于侧流免疫层析技术快速检测 HPV16 DNA 的研究

郑玉君 肖焕欣 赵肃清*

[摘要] 目的 本研究旨在开发一种基于胶体金纳米颗粒的侧流免疫层析分析方法,用于 HPV16 DNA 的快速定性及半定量检测。方法 采用竞争型免疫层析技术,制备一种快速检测 HPV16 DNA 的试纸条,优化其检测条件,并对其灵敏度、特异性及可行性进行评价。结果 K_2CO_3 (0.2M)最佳用量为 2 μ L,偶联 AuNPs 的 mAb S9.6 用量优选 6 μ L。C 线优化浓度为 1 mg/mL, T 线的优化稀释倍数为 16 倍,则本法的定性视觉检测限(vLOD)为 1.56 nM,半定量检测限(qLOD)可达到 0.35 nM,线性范围在 0.69~7.17 nM 之间,人工血清样品的加标回收率为 77.5%~108.6%。结论 本研究所建立的免疫层析法操作简单、快速、灵敏度高、准确性好,在提高宫颈癌早期诊断的可及性和有效性方面具有较大的潜力。

[关键词] 人乳头瘤病毒;免疫层析法;DNA-RNA 杂合体;核酸检测

Rapid detection of HPV16 DNA based on lateral flow immunochromatography

ZHENG Yujun, XIAO Huanxin, ZHAO Suqing*

(School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China, 510006)

[ABSTRACT] **Objective** To propose a lateral flow immunoassay (LFIA) method based on Au nanoparticles for the rapid qualitative and semi-quantitative detection of HPV16 DNA. **Methods** A new test strip for the rapid detection of HPV16 DNA was developed using competitive immunochromatography. The detection conditions were optimized, and the sensitivity, specificity and feasibility were evaluated. **Results** In this study, the optimal dosage of K_2CO_3 (0.2M) was determined to be 2 μ L, while mAb S9.6 coupled with AuNPs was optimized at 6 μ L. The optimal concentration of line C was found to be 1 mg/mL, and the optimal dilution of line T was determined to be 16 times, as a result, the qualitative visual limit of detection (vLOD) for HPV16 was established at 1.56 nM. Meanwhile, the semi-quantitative limit of detection (qLOD) was achieved at 0.35 nM, with a linear range from 0.69 to 7.17 nM. The recovery levels in artificial serum were observed to range from 77.5% to 108.6%. **Conclusion** Our developed approach is simple, rapid, sensitive and accurate, with the potential to enhance accessibility and effectiveness in the early diagnosis of cervical cancer.

[KEY WORDS] Human papillomavirus (HPV); Lateral flow immunoassay (LFIA); DNA-RNA hybrid; Nucleic acid detection

人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV),是一种无包膜的环状双链DNA病毒,有200多种基因型,根据其致癌风险可分为高危亚型和低危亚型^[1]。研究表明^[2],高危型HPV的持续感染与宫颈癌(Cervical cancer, CC)的发生发展密切相关,也是导致CC的主要诱因,其中浸润性宫颈癌患者的HPV检出率高达90.4%^[3]。CC的发展通常是一个缓慢的过程,在感染高危型HPV后,需要经历10~30年才会发展为CC^[4],故高危型HPV感染的早期筛查是预防宫颈癌的关键之一。

据多项HPV感染的流行病学研究显示^[5-7],HPV16型是感染率最高及致癌能力最强的亚型。故本研究采用柠檬酸三钠还原法合成AuNPs,并将其与单克隆抗体S9.6(mAb S9.6)偶联,制备AuNPs-mAb探针,利用竞争法原理建立一

种快速检测HPV16 DNA的侧流免疫层析分析(Lateral flow immunoassay, LFIA)方法,以期提供一种新的高效便捷的HPV筛查方案。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

四氯金酸($HAuCl_4 \cdot 3H_2O$),购自Sigma公司;链霉亲和素(SA),购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;S9.6单克隆抗体,为实验室前期制备;人工血清,购自湖州英创生物科技有限公司;核酸序列委托生工生物工程(上海)股份有限公司合成。见表1。硝酸纤维素膜(NC膜)、样品垫(NJ-Y2)、结合垫(Ahlstrom 8964)、吸收垫(H5072)及塑料背板(DB-6),

基金项目:广东省自然科学基金(2021A1515220016)

作者单位:广东工业大学生物医药学院,广东,广州510006

*通信作者:赵肃清, E-mail: sqzhao@gdut.edu.cn

均购自上海杰一生物技术有限公司。

XYZ 三维划膜喷金仪,购自上海金标生物科技有限公司;Zeta 电位及粒度分析仪,购自英国 Malvern 公司;Varioskan LUX 多功能酶标仪,购自广州联波生物科技有限公司;HT7700 透射电子显微镜 (TEM),购自日本 Hitachi 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 胶体金的制备与表征

采用柠檬酸三钠还原法制备 AuNPs。将 99 mL 超纯水和 1 mL 1% (m/v) 四氯金酸溶液加入到圆底烧瓶中,加热搅至溶液沸腾,迅速加入 2 mL 1% (m/v) 柠檬酸三钠。溶液逐渐由浅黄色变为灰黑色,再变为透明的酒红色,而后继续搅拌 15 min,自然冷却至室温,4℃保存备用。采用紫外扫描法及 TEM 对 AuNPs 进行表征。

1.2.2 胶体金标记探针的制备与表征

mAb S9.6 是一种抗 DNA-RNA 杂合体的特异性抗体,在 R-loop 的检测研究上具有稳定的性能^[8-9]。采用静电吸附法将 AuNPs 与 mAb S9.6 偶联制备 AuNPs-mAb 探针。将 6 μL mAb 加入到 1 mL AuNPs 中,室温搅拌 1 h,加入 100 μL 100 mg/mL BSA 封闭液,室温搅拌 1 h。最后,置于离心机中 4℃,10 000 rpm 离心 10 min,弃去上清,再用 20 μL PBS 缓冲液重悬,4℃保存备用。

分别将 AuNPs 和 AuNPs-mAb 应用于试纸条上,验证 AuNPs-mAb 的合成及其有效性。此外,测定 AuNPs 和 AuNPs-mAb 的 zeta 电位,验证其电荷变化。

1.2.3 HPV16 DNA-RNA-biotin-SA 偶联物的制备

由于核酸分子无法很好地固定于 NC 膜上,故将生物素标记的 HPV16 DNA-RNA 杂合体 (HPV16 DNA-RNA-biotin) 与大分子蛋白质 SA 偶联,使其得以包被在 NC 膜上作为固相抗原。将 20 nM HPV16 DNA-RNA-biotin 与 2 mg/mL SA 等体积混合,室温下搅拌 1 h,二者通过生物素-链霉亲和素相互作用而形成 DNA-RNA-biotin-SA 偶联物,-20℃保存备用。

1.2.4 免疫层析法的建立

1.2.4.1 免疫层析试纸条的组装 免疫层析试纸条主要由样品垫、结合垫、NC 膜与吸收垫四个部分组成。其中,AuNPs-mAb 储存在结合垫中。NC 膜上划有两条相隔 5 mm 的线,分别为测试线 (T 线) 与质控线 (C 线)。使用划膜仪把 HPV16 DNA-RNA-biotin-SA 以 1 μL/cm 的速率划于 NC 膜上作为 T 线,并以同样的方式将羊抗鼠二抗固定于 NC 膜上作为 C 线,室温晾干。最后,将以上四个部分按顺序依次交叠约 2 mm 粘贴在塑料背板上,裁剪为约 5 mm 宽的试纸

条,4℃保存备用。

1.2.4.2 免疫层析试纸条的检测步骤及原理 本方法对于 HPV16 DNA 的检测均基于所设计的 RNA 探针与 HPV16 DNA 杂交。在样品垫上滴入 60 μL 样本溶液,液体依次流经结合垫、T 线和 C 线。见图 1。当样本中不含 HPV16 DNA-RNA 杂合体时,AuNPs-mAb 与 T 线上的固相抗原结合,形成 AuNPs-mAb@DNA-RNA-biotin-SA 结构,进而 T 线显色,未结合的 AuNPs-mAb 继续随着样本溶液流经 C 线时,与 C 线上的羊抗鼠二抗结合,C 线显色,检测结果呈阴性。当样本中含有 HPV16 DNA-RNA 杂合体时,样本中的液相抗原与 T 线上的固相抗原竞争结合 AuNPs-mAb,导致 T 线显色减弱或不显色,检测结果呈阳性。

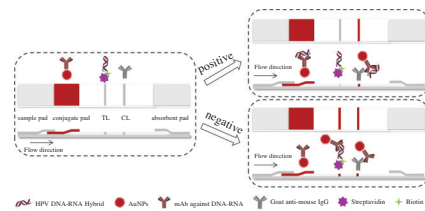


图 1 免疫层析试纸条的检测原理图

1.2.5 试纸条检测条件的优化

AuNPs-mAb 探针制备时反应体系的 pH 及其修饰抗体的量对检测灵敏度有着直接而关键的影响。因此,在 1 mL AuNPs 体系中分别加入不同体积的 0.2 M K₂CO₃ (0 μL、2 μL、4 μL、6 μL、8 μL 和 10 μL) 以及 mAb S9.6 (2 μL、4 μL、6 μL 和 8 μL), 测试其影响以探索制备探针的最佳条件。

T 线与 C 线的浓度同样对试纸条的检测效果有重要的影响。因此测试了一系列 T 线浓度 (2、4、8、16 及 32 倍稀释的 HPV16 DNA-RNA-biotin-SA) 及 C 线浓度 (0.6 mg/mL、0.8 mg/mL 和 1.0 mg/mL 羊抗鼠二抗) 以探究影响。

1.2.6 试纸条的性能评价

1.2.6.1 灵敏度评价 在最佳检测条件下,采用系列浓度的 HPV16 DNA-RNA 杂合体标准溶液 (0.39 nM、0.78 nM、1.56 nM、3.13 nM、6.25 nM、12.5 nM、25 nM、50 nM、100 nM 和 200 nM), 以 PBS 缓冲液作为阴性组,对试纸条的灵敏度进行评价。通过目测进行定性检测,并通过 image J 软件提取试纸条 T 线的灰度值,以 HPV16 DNA-RNA 杂合体浓度为横坐标,阳性组 T 线的灰度值与阴性组 T 线灰度值之比 (T/T₀) 作为纵坐标,使用 origin 2021 软件进行曲线拟合得到标准曲线,来实现半定量检测。

表 1 核酸序列

名称	序列 (5'-3')
HPV16 DNA-RNA_F	GGACAAAAAGCAAAGATTCCATAATATAAGGGGTCG
HPV16 DNA-RNA_R	CGACCCCUUAUAUUAUGGAAUCUUUGCUUUUUGUCC
HPV16 DNA-RNA-biotin_F	GGACAAAAAGCAAAGATTCCATAATATAAGGGGTCG
HPV16 DNA-RNA-biotin_R	biotin-CGACCCCUUAUAUUAUGGAAUCUUUGCUUUUUGUCC
dsRNA_F	GGACAAAAAGCAAAGAUUCCAUAUAUAAGGGGUCG
dsRNA_R	CGACCCCUUAUAUUAUGGAAUCUUUGCUUUUUGUCC
ssRNA	GGACAAAAAGCAAAGAUUCCAUAUAUAAGGGGUCG

1.2.6.2 特异性评价 mAb S9.6 虽已广泛用于 R-loop 的免疫检测,但其与富含 AU 碱基的 dsRNA 有交叉反应^[9]。因此,需探究本法杂交 HPV16 DNA 所引入的 RNA 序列的对检测结果的影响检测结果。使用 PBS 缓冲液将阳性样品 (HPV16 DNA-RNA) 及各类似物 (ssRNA 和 dsRNA) 分别配置成终浓度为 100 nM 的待测物,以试纸条进行检测。

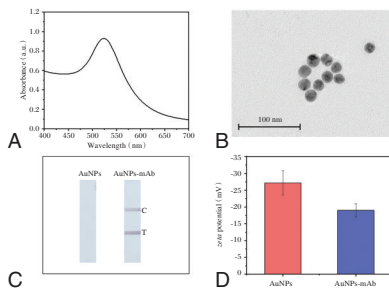
1.2.6.3 加标回收实验 在不含被测物质的基质中加入一定量的靶标,研究所开发试纸条在生物样品中检测靶标的可行性。即在 100× 稀释的人工血清中加入一定浓度的 HPV16 DNA-RNA 杂合体标准溶液,用试纸条对其进行分析,检测步骤与 1.2.4.2 所述相同。

2 结果

2.1 胶体金及胶体金标记探针的表征

AuNPs 在 524 nm 处有最大吸收峰。见图 2A。胶体金颗粒呈较规则的圆形,粒径约 20 nm,大小均匀,分散性好。见图 2B。上述表明 AuNPs 成功合成。

在 AuNPs 表面修饰 mAb 以合成 AuNPs-mAb 探针, mAb S9.6 通过抗原抗体特异性识别作用与 T 线和 C 线结合可使得试纸条显色,而单独的 AuNPs 无法使试纸条显色。见图 2C。AuNPs 的 zeta 电位值为 -27.2 mV, mAb S9.6 修饰后的 AuNPs-mAb 的 zeta 电位值为 -19.0 mV。见图 2D。上述表明 AuNPs 与 mAb S9.6 成功偶联。



注:A. 胶体金的紫外光谱图; B. 胶体金的透射电镜图; C. AuNPs-mAb 探针和 AuNPs 的试纸条图; D. zeta 电位的表征结果。

图 2 胶体金及金标探针的表征

2.2 试纸条的条件优化

2.2.1 胶体金标记探针偶联条件的优化

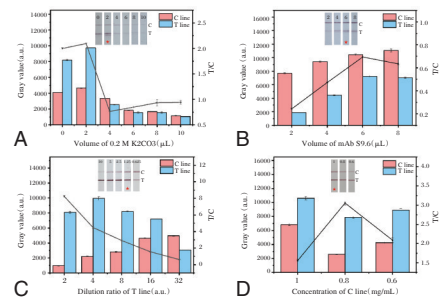
当 K_2CO_3 (0.2 M) 加入量为 2 μ L 时, T 线和 C 线颜色最深, 表明 AuNPs 对 mAb S9.6 的吸附在加入 2 μ L K_2CO_3 时最佳。见图 3A。

在最优的 2 μ L K_2CO_3 (0.2 M) 条件下, 随着 mAb S9.6 体积从 2 μ L 到 6 μ L 的增加, T 线颜色逐渐增强, 而当其体积继续提升时, T 线颜色几乎不变。

2.2.2 T 线与 C 线浓度的优化

当 T 线抗体稀释倍数为 16 倍时, T 线显色均匀、清晰明显, 且颜色较 C 线略深, 是理想的 T 线状态。见图 3C。当 C 线抗体浓度为 1 mg/mL 时显色情况最佳, 其颜色明显且

较 T 线略浅, 而其浓度为 0.8 mg/mL 和 0.6 mg/mL 时, C 线显色太浅, 不利于结果判断。见图 3D。



注:A. 抗体用量优化; B. 碳酸钾用量优化; C. T 线稀释倍数优化; D. C 线浓度优化。

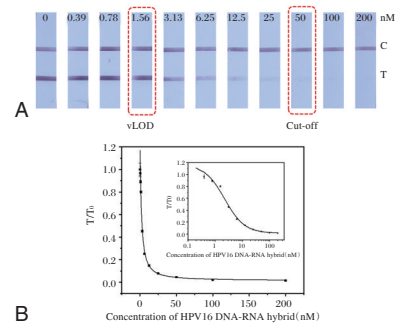
图 3 试纸条检测条件的优化

2.3 试纸条的性能评价

2.3.1 灵敏度分析

随 HPV16 DNA-RNA 杂合体标准溶液含量的增高, T 线的颜色逐渐变浅。当浓度低于 0.78 nM 时, T 线显色强度与空白 PBS 相当。当浓度为 1.56 nM 时, T 线颜色比对照组 PBS 试纸条浅。当浓度提升至 50 nM 时, T 线颜色几乎消失。即试纸条的视觉检测限 (vLOD) 为 1.56 nM, 截断值 (Cut-off) 为 50 nM。见图 4A。

软件 origin 2021 所做标准曲线的拟合方程为 $y = 0.01447 + 1.15458 / (1 + x / 2.2207)^{1.18268}$, 线性相关系数 (R^2) 为 0.990。当半定量检测限 (qLOD) 的定义为达到 10% 抑制率 (IC_{10}) 时分析物的浓度; IC_{10} 到 IC_{50} 的分析物浓度范围定义为线性范围, 本文所建立试纸条对于 HPV16 DNA-RNA 杂合体半定量检测的 qLOD 为 0.35 nM, 线性范围为 0.69~7.17 nM。见图 4B。



注:A. 定性检测 PBS 中 HPV16 DNA-RNA 杂合体的结果; B. 半定量检测 PBS 中 HPV16 DNA-RNA 杂合体的结果。

图 4 免疫层析试纸条的灵敏度分析

2.3.2 特异性分析

在 100 nM 的浓度下, 只有 HPV16 DNA-RNA 杂合体会使得 T 线显色变浅, 而 ssRNA 和 dsRNA 组的 T 线显色与阴性对照组相当。见图 5。上述结果表明 mAb S9.6 与杂交所需引入的 RNA 无交叉反应。

2.3.3 加标回收

在低浓度 (1 nM)、中浓度 (6 nM) 以及高浓度 (20 nM) 三

个水平下,回收率在77.5%~108.6%之间,变异系数为5.0%~8.2%。见表2。其结果均在可接受范围内,表明本研究所开发的方法具有较高的准确性,可用于生物样本的检测。

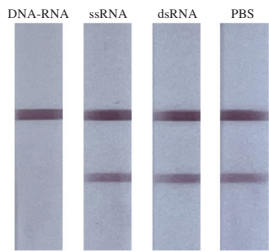


图5 免疫层析试纸条的特异性分析

表2 人工血清加标回收结果

加标水平(nM)	检测水平(nM)	回收率(%)	变异系数(%)
1	0.775	77.5	8.2
6	6.513	108.6	5.0
20	18.853	94.3	5.9

3 讨论

目前,以巴氏涂片、液基薄层细胞检测和阴道镜组织活检等^[10-11]为主的CC的筛查方法,所能获得的HPV分子信息十分有限;以实时荧光PCR技术、核酸杂交信号放大技术、新兴的下一代测序技术和原位杂交技术等^[12-13]为代表的HPV分子检测技术,则存在耗时长、费用高、依赖仪器等缺点,不利于大规模筛查。而侧流免疫层析法(Lateral flow immunoassay, LFIA)作为最重要的即时检测技术之一,很好地降低了分子检测耗时长、费用高、需要专业人员操作等的门槛,已被广泛应用于病原体检测、药物检测、食品安全监测等领域^[14]。胶体金(AuNPs)作为LFIA应用最广泛的信号标签,尤其是随着近年来新冠病毒的快速检测^[15-16]的开发,其实际应用也愈加成熟。综上,本研究开发建立了一种基于AuNPs的快速检测HPV16 DNA的免疫层析分析方法,该策略简单、价低、高效,具有推广的意义。

在本研究中,抗体用量、T线和C线的包被浓度均是影响试纸条性能的关键因素。比如mAb抗体使用量过多,游离的抗体会与AuNPs-mAb竞争结合靶标,导致假阴性。抗体使用量过少,则AuNPs偶联的抗体不足,使试纸条显色过浅,不利于结果判读。因此综合考虑经济效益与灵敏度后,本研究选用6 μ L为最佳mAb抗体体积用量,得出最佳C线浓度则为1 mg/mL,最佳T线稀释浓度为16倍。

在本方法检测性能评价的研究中,视觉检测限为1.56 nM,截断值为50 nM,半定量检测限为0.35 nM,线性范围为0.69~7.17 nM,特定杂交所需引入的RNA不会对检测造成干扰,加标人工血清样品收率在77.5%~108.6%之间,该法具有较宽的检测限、较宽的线性范围,以及合理的特异性与准确性。

高危型HPV按致癌性风险可依次分组为HPV16最高风险、HPV18/45高风险、HPV33/31/52/58/35中风险,其余为较低风险(39/51/59/56/68)^[17]。本研究只涉及HPV16分型检测,在HPV相关疾病诊断中存在一定高频漏诊风险,距离实

际应用还有改进空间。但本法针对HPV检测的策略核心在于杂交RNA的设计,后续可针对其他亚型设计出带有不同标记物的特异性RNA探针,可实现在同一试纸条上HVP分型检测,进一步降低漏检风险。

参考文献

- [1] Zhang B, Song Y, Sun S, et al. Human Papillomavirus 11 Early Protein E6 Activates Autophagy by Repressing AKT/mTOR and Erk/mTOR [J]. *J Virol*, 2019, 93(12): e00172-19.
- [2] Lasso G, Mayer SV, Winkelmann ER, et al. A Structure-Informed Atlas of Human-Virus Interactions [J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1526-1541.e16.
- [3] Zhang L, Bi Q, Deng H, et al. Human papillomavirus infections among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 107.
- [4] Randall TC, Ghebre R. Challenges in Prevention and Care Delivery for Women with Cervical Cancer in Sub-Saharan Africa [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 160.
- [5] Uusküla A, Oja M, Tamm S, et al. Prevalence of Type-Specific Human Papillomavirus Infection by Grade of Cervical Cytology in Estonia [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e2254075.
- [6] Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6): 1329-1337.
- [7] Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, et al. Cervical cancer screening: A review [J]. *JAMA*, 2023, 330(6): 547-558.
- [8] Wei E, Bou-Nader C, Perry ML, et al. S9.6 Antibody-Enzyme Conjugates for the Detection of DNA-RNA Hybrids [J]. *Bioconjug Chem*, 2023, 34(5): 834-844.
- [9] Bou-Nader C, Bothra A, Garboczi DN, et al. Structural basis of R-loop recognition by the S9.6 monoclonal antibody [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1641.
- [10] Pulkkinen J, Huhtala H, Kholová I. The role of Pap smear in the diagnostics of endocervical adenocarcinoma [J]. *APMIS*, 2021, 129(4): 195-203.
- [11] Liu Y, Zhang L, Zhao G, et al. The clinical research of Thinprep Cytology Test (TCT) combined with HPV-DNA detection in screening cervical cancer [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)*, 2017, 63(2): 92-95.
- [12] Harlé A, Guillet J, Thomas J, et al. Evaluation and validation of HPV real-time PCR assay for the detection of HPV DNA in oral cytobrush and FFPE samples [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11313.
- [13] Rostami A, Bratman SV, Han K. Liquid Biopsy Goes Viral: Next-Generation Sequencing to Enhance HPV Detection [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(19): 5158-5160.
- [14] Su L, Hu H, Tian Y, et al. Highly Sensitive Colorimetric/Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Immunoassay Relying on a Metallic Core-Shell Au/Au Nanostar with Clenbuterol as a Target Analyte [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(23): 8362-8369.
- [15] Jelen Ž, Majerič P, Zdravec M, et al. Study of gold nanoparticles' preparation through ultrasonic spray pyrolysis and lyophilisation for possible use as markers in LFIA tests [J]. *NTREV*, 2021, 10(1): 1978-1992.
- [16] Panferov VG, Byzova NA, Biketov SF, et al. Comparative Study of In Situ Techniques to Enlarge Gold Nanoparticles for Highly Sensitive Lateral Flow Immunoassay of SARS-CoV-2 [J]. *Biosensors*, 2021, 11(7): 229.

血清 FGF21、ANGPTL4 水平及 APACHE II 评分与 COPD 合并呼吸衰竭患者病情严重程度及预后的关系

张露伟* 曹煜晴

【摘要】目的 探讨血清成纤维细胞生长因子 21(FGF)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL)及急性生理与慢性健康状况(APACHE) II 评分与慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并呼吸衰竭(RF)患者病情程度及预后的关系。**方法** 将民航总医院2023年5月至2025年4月收治的195例COPD合并RF患者设为COPD合并RF组,将168例单纯COPD患者为单纯COPD组,另将146名健康志愿者设为健康组。根据28 d预后情况,将COPD合并RF患者分为存活组($n=154$)和死亡组($n=41$)。采用ELISA检测血清FGF21、ANGPTL4水平;采用多因素 Logistic 回归法分析 COPD 合并 RF 患者预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)和临床决策曲线(DCA)分别评估血清 FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分预测 COPD 合并 RF 患者预后的效能和临床应用价值。**结果** COPD 合并 RF 组血清 FGF21、ANGPTL4 水平、APACHE II 评分均显著高于单纯 COPD 组,且单纯 COPD 组亦高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在 COPD 合并 RF 患者中,血清 FGF21、ANGPTL4 水平及 APACHE II 评分均与 RF 严重程度有关($P<0.05$)。相比存活组,死亡组 FGF21 水平、ANGPTL4 水平、APACHE II 评分和重度 RF 的占比均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归结果显示,FGF21 水平、ANGPTL4 水平、APACHE II 评分和 RF 严重程度均为 COPD 合并 RF 患者预后的影响因素($P<0.05$)。ROC 分析显示,FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分联合预测 COPD 合并 RF 患者预后的 AUC (0.930)显著高于各单一指标的预测效能($P<0.05$)。**结论** 血清 FGF21、ANGPTL4 水平及 APACHE II 评分与 COPD 合并 RF 患者病情严重程度和预后均密切相关,且对其预后预测具有一定参考价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭;成纤维细胞生长因子 21;血管生成素样蛋白 4;急性生理与慢性健康状况 II 评分

Relationship between serum FGF21, ANGPTL4 levels and APACHE II scores and the severity and prognosis of COPD patients with respiratory failure

ZHANG Luwei*, CAO Yuqing

(Department of Emergency Medicine, Civil Aviation General Hospital, Beijing, China, 100123)

【ABSTRACT】Objective To explore the relationship between serum fibroblast growth factor 21 (FGF), angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL), and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score and the severity and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with respiratory failure (RF). **Methods** From May 2023 to April 2025, 195 patients with COPD and concurrent RF were admitted to Civil Aviation General Hospital and labeled as the COPD and concurrent RF group. Additionally, 168 patients with COPD alone were designated as the COPD group, while 146 healthy volunteers were assigned to the health control group. Based on the 28-day prognosis, patients with COPD and concurrent RF were divided into a survival group ($n=154$) and a death group ($n=41$). Levels of FGF21 and ANGPTL4 were measured using ELISA. Multivariate logistic regression was used to analyze factors influencing the prognosis of patients with COPD and concurrent RF. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the efficacy and clinical value of serum FGF21, ANGPTL4, and APACHE II scores in predicting the prognosis of patients with COPD and concurrent RF. **Results** The levels of serum FGF21 and ANGPTL4, as well as the APACHE II score in the COPD combined with RF group were significantly higher than those in the COPD group, and the COPD group was also higher than the healthy group ($P<0.05$). The differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum FGF21, ANGPTL4, and APACHE II score in patients with COPD and concurrent RF were all associated with the severity of RF ($P<0.05$). Compared to the survival group, the levels of FGF21, ANGPTL4, APACHE II score, and

作者单位:民航总医院急诊内科,北京 100123

*通信作者:张露伟, E-mail: zlw9865@126.com

the proportion of severe RF were all higher in the death group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that FGF21, ANGPTL4, APACHE II score, and severity of RF were all factors affecting the prognosis of patients with COPD and concurrent RF ($P<0.05$). ROC analysis showed that the combination of FGF21, ANGPTL4, and APACHE II scores for the prognosis of COPD patients with RF had an AUC of 0.930, significantly higher than the predictive efficacy of each single indicator alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum FGF21, ANGPTL4, and APACHE II score are closely associated with the severity and prognosis of patients with COPD and concurrent RF. They provide meaningful reference value for predicting patient outcomes.

[KEY WORDS] Chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure; Severity of disease; Prognosis; Fibroblast growth factor 21; Angiopoietin like protein 4; Acute physiology and chronic health evaluation II score

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一类以持续性气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病,其发生与年龄、遗传、吸烟、反复呼吸道感染以及不良居住/工作环境等因素密切相关^[1]。呼吸衰竭(respiratory failure, RF)是慢阻肺常见且严重的并发症之一,其发生机制与肺泡破坏、呼吸肌疲劳、炎症反应增强等因素有关^[2]。COPD合并RF患者预后普遍较差,寻找与患者预后相关的生物标记物对于疾病评估和临床管理具有重要意义。已有研究报道,成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor21, FGF)和血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL)在肺炎及COPD的发生中发挥一定作用^[3-4]。急性生理与慢性健康状况II(Acute Physiology and Chronic Health Status, APACHE II)评分主要用于评估重症患者病情,也能够一定程度上预测患者预后^[5]。因此,本研究旨在探讨FGF21、ANGPTL4水平及APACHE II评分与COPD合并RF患者病情和预后的关系,以期临床诊疗和预后改善提供新的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取民航总医院2023年5月至2025年4月收治的195例COPD合并RF患者为研究对象,设为COPD合并RF组,同时选组同期168例单纯COPD患者为单纯COPD组。收集所有COPD(伴或不伴RF)患者入院就诊时(健康组体检时)采集的血清标本(由静脉血离心而得),纳入标本标准:①研究组同时符合COPD和II型RF诊断标准^[6-7];②对照组符合COPD诊断标准^[6];③病历资料完整。排除标本标准:①合并恶性肿瘤;②合并肺结核等其他呼吸系统疾病;③伴心脑血管疾病;④其他原因引起的呼吸衰竭;⑤伴自身免疫性疾病;⑥存在沟通障碍。剔除标本标准:中途转院或随访时间不足。另选取146名健康志愿者为健康组。本研究经医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 FGF21、ANGPTL4水平检测

采用ELISA试剂盒检测血清FGF21、ANGPTL4, FGF21(货号:EH0130)和ANGPTL4(货号:EH0038)试剂盒均购自武汉菲恩生物公司。

1.2.2 APACHE II评分评定

APACHE II评分系统总分为71分^[8],所有COPD患者于入院第1d评定APACHE II评分。

1.2.3 RF严重程度和预后评估

RF严重程度根据动脉血氧分压(Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood, PaO₂)分为轻度(PaO₂: 40 mmHg~60 mmHg, $n=71$)、中度(PaO₂: 35 mmHg~39 mmHg, $n=86$)和重度(PaO₂<35 mmHg, $n=38$)^[9]。根据入院起至第28d期间的生存情况分为存活组($n=154$)和死亡组($n=41$)。

1.3 统计学分析

SPSS 25.0处理数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验/单因素方差分析,事后检验采用 q 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。COPD合并RF患者预后的影响因素通过多因素Logistic回归分析;血清FGF21、ANGPTL4及APACHE II评分预测COPD合并RF患者预后的效能和临床价值分别通过受试者工作特征(ROC)和临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)分析, DCA曲线在R软件(4.3.1)中绘制。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料、血清FGF21、ANGPTL4水平比较

FGF21及ANGPTL4水平比较结果:健康组<单纯COPD组<COPD合并RF组($P<0.05$), COPD合并RF组APACHE II评分均高于单纯COPD组($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同RF严重程度的COPD患者血清FGF21、ANGPTL4及APACHE II评分比较

FGF21、ANGPTL4水平及APACHE II评分结果为:轻度患者<中度<重度,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同预后COPD合并RF患者血清FGF21、ANGPTL4及APACHE II评分比较

相比存活组,死亡组血清FGF21、ANGPTL4水平及APACHE II评分均较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 不同预后COPD合并RF患者临床资料比较

存活组与死亡组在RF严重程度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表1 对比三组一般资料、血清 FGF21、ANGPTL4 水平 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	健康组(n=146)	单纯 COPD 组(n=168)	COPD 合并 RF 组(n=195)	F/ χ^2 值	P 值
性别					
男	76(52.05)	97(57.74)	118(60.51)	2.472	0.291
女	70(47.95)	71(42.26)	77(39.49)		
年龄(岁)	66.54±7.13	65.97±6.82	67.06±6.69	1.139	0.321
体重指数(kg/m ²)	22.82±2.43	23.25±2.51	23.10±2.65	1.140	0.320
高血压					
有		48(28.57)	69(35.38)	1.918	0.166
无		120(71.43)	126(64.62)		
糖尿病					
有		41(24.40)	55(28.21)	0.670	0.413
无		127(75.60)	140(71.79)		
高脂血症					
有		43(25.60)	62(31.79)	1.687	0.194
无		125(74.40)	133(68.21)		
FGF21(pg/mL)	215.98±35.87	372.64±66.43 ^a	562.57±106.98 ^{ab}	822.733	<0.001
ANGPTL4(ng/mL)	9.52±1.70	15.41±2.82 ^a	22.97±4.31 ^{ab}	731.393	<0.001
APACHE II 评分(分)		14.93±2.68	20.15±3.09 ^{b?}	17.056	<0.001

注:与健康组比较,^aP<0.05;与单纯 COPD 组比较,^bP<0.05。

表2 对比不同 RF 严重程度的 COPD 患者血清 FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF21(pg/mL)	ANGPTL4 (ng/mL)	APACHE II 评分(分)
轻度	71	519.46±83.62	18.92±3.14	17.86±2.49
中度	86	552.73±95.41 ^a	24.15±3.69 ^a	20.60±2.71 ^a
重度	38	665.38±102.25 ^{ab}	27.85±3.82 ^{ab}	23.42±2.8 ^{ab}
F 值		31.530	88.031	56.418
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,^aP<0.05;与中度比较,^bP<0.05。

表3 对比不同预后 COPD 合并 RF 患者血清 FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF21 (pg/mL)	ANGPTL4 (ng/mL)	APACHE II 评分(分)
存活组	154	536.70±91.74	21.93±3.77	19.37±2.62
死亡组	41	659.73±105.18	26.91±3.93	23.10±2.94
t 值		7.394	7.450	7.892
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 COPD 合并 RF 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以 COPD 合并 RF 患者预后(存活=0,死亡=1)为因变量,以血清 FGF21(连续变量)和 ANGPTL4 水平(连续变量)、APACHE II 评分(连续变量)和 RF 严重程度(轻度=0、中度=1、重度=2)进行 Logistic 回归,结果显示,FGF21 水平、ANGPTL4 水平、APACHE II 评分和 RF 严重程度均与 COPD 合并 RF 患者预后有关(P<0.05)。见表5。

2.6 血清 FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分预测 COPD 合并 RF 患者预后的效能及临床价值

ROC 分析显示,FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分联合预测 COPD 合并 RF 患者预后(28 d 内死亡)的 AUC 为 0.930,DeLong 检验显示,高于单独预测(P<0.05)。见表6、图1。DCA 曲线显示,高风险阈值在 0.05~0.47 及 0.60~0.90 范围内时,联合预测的临床净获益高于各个指标单独预测,即临床价值更高。见图2。

3 讨论

本研究纳入的 195 例 COPD 合并 RF 患者中,共有 41 例

表4 对比不同预后 COPD 合并 RF 患者临床资料 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	存活组 (n=154)	死亡组 (n=41)	t/ χ^2 值	P 值
性别				
男	91(59.09)	27(65.85)	0.620	0.431
女	63(40.91)	14(34.15)		
年龄(岁)	66.72±6.58	68.34±6.76	1.393	0.165
体重指数(kg/m ²)	23.16±2.67	22.87±2.61	0.621	0.535
高血压				
有	53(34.42)	16(39.02)	0.301	0.583
无	101(65.58)	25(60.98)		
糖尿病				
有	42(27.27)	13(31.71)	0.314	0.575
无	112(72.73)	28(68.29)		
高脂血症				
有	48(31.17)	14(34.15)	0.132	0.716
无	106(68.83)	27(65.85)		
RF 严重程度				
轻度	65(42.21)	6(14.63)	30.287	<0.001
中度	71(46.10)	15(36.59)		
重度	18(11.69)	20(48.78)		
心率(次/min)	102.74±8.53	105.20±8.62	1.637	0.103
呼吸频率(次/min)	27.95±2.49	28.68±2.74	1.633	0.104
COPD 病程(年)	5.13±0.86	5.36±0.89	1.511	0.132
住院时间(d)	10.52±2.41	11.24±2.57	1.676	0.095

表5 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
血清 FGF21	0.015	0.003	20.641	1.016	1.009~1.022	<0.001
血清 ANGPTL4	0.406	0.095	18.229	1.501	1.246~1.808	<0.001
APACHE II 评分	0.461	0.103	20.075	1.586	1.296~1.940	<0.001
RF 严重程度	0.969	0.201	23.235	2.635	1.777~3.907	<0.001

自入院起 28 d 内死亡,病死率 21.03%,略高于叶梦斐等^[10]报道的 15.94%(40/251)。造成这种差异的原因可能与本研究中纳入的患者病情更严重、基础疾病负担更重或急性加重程度更高有关。

FGF21 主要由肝脏分泌,在与 β -Klotho 共受体结合后可激活多条下游信号通路,参与能量代谢调节、炎症反应及抗氧

表6 ROC分析结果

变量	AUC	截数值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
血清 FGF21	0.803	>588.12 pg/mL	0.740~0.857	75.61	71.43	0.470
血清 ANGPTL4	0.817	>24.65 ng/mL	0.756~0.869	75.61	76.62	0.522
APACHE II 评分	0.824	>21分	0.763~0.874	73.17	79.22	0.524
联合预测	0.930		0.884~0.961	85.37	85.71	0.711

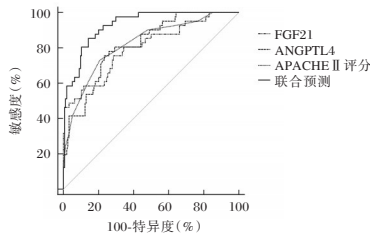


图1 ROC曲线图

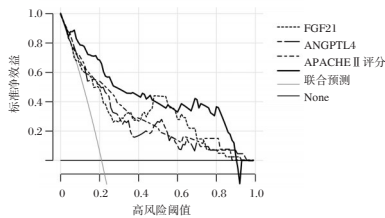


图2 DCA曲线图

化等过程^[10]。本研究中,COPD患者血清 FGF21 水平显著高于健康人群,与陈伟伟等^[11]的报道较为一致,提示 FGF21 可能与 COPD 的发生发展有关。此外,COPD 合并 RF 患者血清 FGF21 水平高于单纯 COPD 患者,提示其可能参与 COPD 患者 RF 的发生过程。进一步比较显示,随着 RF 严重程度从轻度到中度再到重度进展,血清 FGF21 水平也呈持续升高趋势,提示其与 RF 严重程度密切相关。进一步比较显示,死亡患者 FGF21 水平显著高于存活患者,且 Logistic 回归结果表明,较高水平的 FGF21 是 COPD 合并 RF 患者 28 d 内死亡的危险因素,推测其可能通过加剧肺部炎症反应或氧化应激导致不良预后。ROC 分析显示,血清 FGF21 预测 COPD 合并 RF 患者 28 d 预后的 AUC 为 0.803,提示其具有一定预测价值。

ANGPTL4 是一种由 406 个氨基酸组成的分泌蛋白,在脂质代谢、炎症反应与免疫调控中发挥一定作用^[12]。本研究显示,相比健康者,COPD 患者血清 ANGPTL4 水平显著升高;且 COPD 合并 RF 患者的 ANGPTL4 水平高于单纯 COPD 患者,提示 ANGPTL4 可能与 COPD 及 RF 的发生发展有关。陈佩等^[13]的研究也报道,COPD 急性加重期患者血清 ANGPTL4 水平高于稳定期患者,与本研究结果一致。本研究还显示,COPD 患者 ANGPTL4 水平随其 RF 严重程度的加重呈现逐渐升高趋势,提示其可能与 RF 严重程度密切相关。唐熔等^[14]研究显示,在细菌性肺炎患儿中,血清 ANGPTL4 随病情加重而升高,推测其可能通过调节氧化应激和炎症反应影响疾病进展。在本研究中,且 Logistic 回归结果提示 ANGPTL4 水平越高,28 d 内死亡风险越高,推

测高水平 ANGPTL4 可能通过加剧氧化应激、炎症因子浸润导致不良预后。ROC 分析结果表明,ANGPTL4 在预测 COPD 合并 RF 患者 28 d 预后上具有较高的预测价值。

本研究中,COPD 合并 RF 患者 APACHE II 评分显著高于单纯 COPD 患者,且 RF 严重程度越高,APACHE II 评分也越高,提示 APACHE II 评分与病情进展密切相关。李宁宁等^[15]的研究也报道,APACHE II 评分是 COPD 合并 RF 患者预后的重要危险因素,本研究与其结果基本一致。ROC 分析提示 APACHE II 评分预测 COPD 合并 RF 患者生存结局的区分度较高。进一步分析发现,FGF21、ANGPTL4 及 APACHE II 评分联合预测的 AUC 和敏感度均较单一指标高,且 DCA 曲线也表明联合预测时临床获益更大,应用价值更高。此外,本研究还发现 RF 严重程度也与 COPD 合并 RF 患者预后密切相关。因此,临床实践中可结合血清标记物、APACHE II 评分、RF 严重程度,构建综合预测模型,以提升对患者预后的评估准确性。

综上所述,COPD 合并 RF 患者血清 FGF21、ANGPTL4 水平及 APACHE II 评分均显著升高。三个指标联合应用在患者预后预测方面表现出较高的效能和临床价值。

参考文献

- [1] Lin P, Shen C, Li Q, et al. A systematic review and meta-analysis of chronic obstructive pulmonary disease in asia: risk factors for readmission and readmission rate [J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1):388-396.
- [2] Yibulayin M, Wang H, Zhang Y, et al. Efficacy of noninvasive ventilator treatment in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) type II respiratory failure [J]. Am J Transl Res, 2024, 16(9):4920-4927.
- [3] Amado CA, Martín-Audera P, Agüero J, et al. Associations between serum mitokine levels and outcomes in stable COPD: an observational prospective study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17315.
- [4] Liu H, Wang XX, Chen P. Angiopoietin-like 4 knockdown attenuates cigarette smoke extract-induced oxidative stress and apoptosis in lung bronchial epithelial cells by inhibiting NADPH oxidase [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(5):47-56.
- [5] Zhang S, Sun P. Correlations of platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil - to - lymphocyte ratio and acute physiology, and chronic health evaluation II score with prognosis of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(8):3751-3758.
- [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] Lamba TS, Sharara RS, Singh AC, et al. Pathophysiology and Classification of Respiratory Failure [J]. Crit Care Nurs Q, 2016, 39(2):85-93.
- [8] Moreno-Lopez M, Louvet I, Delalleau N, et al. The role of the glucagon-FGF21 axis in improving beta cell function dur-

腰椎间盘突出患者椎间盘组织 *PINK1*、*Parkin* 表达水平与退变程度的相关性

庞久亚^{1*} 刘建生² 褚辉¹ 刘露¹

[摘要] **目的** 研究腰椎间盘突出患者椎间盘组织 PTEN 诱导假定激酶 1 (*PINK1*)、*Parkin* 表达水平与退变程度的相关性。**方法** 选择 2022 年 6 月至 2025 年 6 月唐山市第二医院收治的 85 例腰椎间盘突出患者作为观察组,根据 Pfirrmann 分级分为 II 级 ($n=26$)、III 级 ($n=34$)、IV 级 ($n=25$),采用改良日本骨科协会腰痛评分表 (JOA) 分为中度疼痛亚组 ($n=45$)、20~30 分为重度疼痛亚组 ($n=40$),采用 Oswestry 功能障碍指数 (ODI) 分为中度腰椎功能丧失亚组 ($n=37$)、 ≥ 24 分为重度腰椎功能丧失亚组 ($n=48$)。选取同期在本院接受前路减压手术并留取正常椎间盘组织的 54 例脊柱骨折患者作为对照组。比较两组以及观察组不同腰椎间盘退变程度患者、不同腰疼程度患者、不同腰椎功能丧失程度患者椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* mRNA 表达水平,比较两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平的差异,分析 *PINK1*、*Parkin* mRNA 表达水平与 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 水平的相关性。**结果** 观察组椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* 的 mRNA 表达水平低于对照组,IL- 1β 、IL-6、TNF- α 的水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。观察组根据 Pfirrmann 分级分为 II 级 ($n=26$)、III 级 ($n=34$)、IV 级 ($n=25$),*PINK1*、*Parkin* 的 mRNA 表达水平比较: II 级>III 级>IV 级;根据改良日本骨科协会腰痛评分表分为中度疼痛亚组 ($n=45$)、20~30 分为重度疼痛亚组 ($n=40$),*PINK1*、*Parkin* 的 mRNA 表达水平比较:重度疼痛亚组低于中度疼痛亚组;根据 Oswestry 功能障碍指数分为中度腰椎功能丧失亚组 ($n=37$) 和重度腰椎功能丧失亚组 ($n=48$),*PINK1*、*Parkin* 的 mRNA 表达水平比较:重度腰椎功能丧失亚组低于中度腰椎功能丧失亚组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);腰椎间盘突出患者椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* 的 mRNA 表达水平与 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 的水平呈负相关 ($P<0.05$)。**结论** 腰椎间盘突出患者椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* 表达水平降低且与退变程度加重、炎症因子增多相关。

[关键词] 腰椎间盘突出;PTEN 诱导假定激酶 1;*Parkin*;炎症因子

Correlation between the levels of *PINK1* and *Parkin* in the intervertebral disc tissue and the degree of degeneration of patients with lumbar disc herniation

PANG Jiuya^{1*}, LIU Jiansheng², CHU Hui¹, LIU Lu¹

(1. Outpatient Department, Tangshan No. 2 Hospital, Tangshan City, Hebei Province, Tangshan, Hebei, China, 063000; 2. Department of Spinal Surgery 2, Tangshan Second Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between the expression levels of PTEN-induced kinase 1 (*PINK1*), *Parkin* in the intervertebral disc tissue and the degree of degeneration of patients with lumbar disc herniation. **Methods** A total of 85 patients with lumbar disc herniation admitted to Tangshan Second Hospital from June 2022 to June 2025 were selected as the observation group. 54 patients with spinal fractures who underwent anterior decompression surgery and had normal lumbar intervertebral disc tissues retained in our hospital during the same period were taken as the control group. The differences in mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin*, as well as the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β), and interleukin-6 (IL-6) in intervertebral disc tissues between the two groups were compared. The correlation between the mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin* and the levels of IL- 1β , IL-6, and TNF- α were analyzed. **Results** The mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin* in the intervertebral disc tissue of the observation group were lower than those of the control group, while the levels of IL- 1β , IL-6, and TNF- α were higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The observa-

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20210575)

作者单位:1. 河北省唐山市唐山市第二医院门诊科,河北,唐山 063000

2. 唐山市第二医院脊柱二科,河北,唐山 063000

*通信作者:庞久亚, E-mail:18975367@qq.com

tion group was classified into grade II ($n=26$), Grade III ($n=34$), and grade IV ($n=25$) according to the Pfirrmann classification. The comparison of mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin* showed that Grade II > Grade III > Grade IV. They were also classified into the moderate pain subgroup ($n=45$) and the severe pain subgroup ($n=40$) according to the Japanese Orthopaedic Association score. The comparison of mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin* showed that the severe pain subgroup was lower than the moderate pain subgroup. Additionally, they were classified into the moderate lumbar loss of function subgroup ($n=37$) and the severe lumbar loss of function subgroup ($n=48$) according to the Oswestry Disability Index. The comparison of mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin* showed that the severe lumbar loss subgroup was lower than the moderate lumbar loss subgroup, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Furthermore, the mRNA expression levels of *PINK1* and *Parkin* in the intervertebral disc tissue of patients with lumbar intervertebral disc protrusion were negatively correlated with the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of *PINK1* and *Parkin* in the intervertebral disc tissue of patients with lumbar disc herniation decrease and are correlated to the worsening of degeneration and the increase of inflammatory factors.

[KEY WORDS] Lumbar disc herniation; PTEN-induced kinase1; Parkin; Inflammatory factors

腰椎间盘突出是常见的脊柱退行性疾病, 腰椎间盘突出、神经根受压会引起腰痛、腰椎功能障碍。椎间盘组织中髓核细胞的衰老和损伤是导致椎间盘退行性改变的重要生物学因素^[1-2]。线粒体自噬是近些年新发现的细胞衰老和损伤调控机制, 该机制能够清除细胞内损伤的细胞器、维持内环境稳定、增强线粒体功能, 进而在多种病理环境下延缓细胞衰老、减轻细胞损伤^[3-4]。PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced kinase1, PINK1) 是靶向线粒体的丝氨酸/苏氨酸激酶, 通过调控 Parkin 表达激活线粒体自噬。腰椎间盘突出相关的基础研究显示: 椎间盘退变髓核细胞模型中自噬水平降低、PINK1 和 Parkin 表达下调, 增加 PINK1 和 Parkin、激活线粒体自噬对椎间盘退变髓核细胞模型具有保护作用^[5]。因此, 本研究旨在分析腰椎间盘突出患者椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平与退变程度的相关性, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 6 月至 2025 年 6 月唐山市第二医院收治的 85 例腰椎间盘突出患者作为观察组, 纳入标准: ①符合腰椎间盘突出的诊断^[6]; ②行手术治疗; ③术中留取椎间盘组织备用; ④临床资料完整; ⑤疼痛程度为中度和重度, 腰椎功能丧失为中度和重度。排除标准: ①存在手术治疗禁忌症; ②既往有脊柱手术、脊柱骨折、骨肿瘤等病史; ③合并血液疾病、免疫疾病; ④无法配合完成腰疼程度和腰椎功能丧失程度评估。另取同期在本院接受前路减压手术并留取正常椎间盘组织的 54 例脊柱骨折患者作为对照组, 所有患者均在伤后 12 h 内入院, 术中可见椎间盘组织未受损。观察组中男性和女性分别 46 和 39 例, 平均年龄 (48.71 \pm 6.41) 岁, 平均体质指数 (23.29 \pm 3.15) kg/m²; 对照组中男性和女性分别 30 和 24 例, 平均年龄 (47.98 \pm 6.55) 岁, 平均体质指数 (23.41 \pm 3.22) kg/m²。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究获得医院临床伦理委员会批准, 入组患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平检测

取椎间盘的髓核组织约 10 mg, 采用 Trizol 法 (赛默飞

世尔科技公司) 提取 RNA, 在分光光度计中检测 RNA 溶液 260 nm 和 280 nm 处的光密度 (OD), OD260/OD280 比值在 1.8~2.0 符合要求、用于后续实验。采用逆转录试剂盒 [翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司] 将 RNA 逆转录为第一链 cDNA, 采用 qPCR SYBR Green Master Mix [翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司] 进行荧光定量 PCR 反应, 目的基因为 *PINK1*、*Parkin*, 内参基因为 β -actin。*PINK1* 上游引物: 5'-atgacattatgcatagcta-3'、下游引物: 5'-ataagcatgcatgcatgctc-3', *Parkin* 上游引物: 5'-gtattattcgtgtagta-3'、下游引物: 5'-atgaacggattgtagta-3', β -actin 上游引物: 5'-ctgagctatgctagctaac-3'、下游引物: 5'-gcatttagcatgcatgcta-3', PCR 反应体系: cDNA 1 μ L、上游引物溶液 (10 μ mol/L) 0.4 μ L、下游引物溶液 (10 μ mol/L) 0.4 μ L、反应混合物 10 μ L、去离子水 8.2 μ L。反应程序为 95 $^{\circ}$ C 3 min, 而后 95 $^{\circ}$ C 5 s、60 $^{\circ}$ C 34 s 并循环 40 次。得到荧光定量 PCR 的扩增曲线及循环阈值 (Ct), 按照 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 *PINK1*、*Parkin* 的 mRNA 表达水平。

1.2.2 椎间盘组织中炎症因子水平检测

取椎间盘的髓核组织约 10 mg, 加入磷酸盐缓冲液 0.1 mL 并在冰浴中进行匀浆, 组织匀浆液按照 4 $^{\circ}$ C、离心半径 10 cm、12 000 r \cdot min⁻¹ 离心 10 min, 取上清, 采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 浓度。酶联免疫吸附法试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 退变程度评价及分组

采用 Pfirrmann 分级评价腰椎间盘退变程度, 髓核结构均匀, 高信号强度、椎间隙高度正常为 II 级; 髓核结构不均匀、与纤维环界限不清晰, 中等信号强度、椎间隙轻度下降为 III 级; 髓核结构不均匀、与纤维环界限消失, 中等至低强度信号、椎间隙中度下降为 IV 级^[7], 根据 Pfirrmann 分级分为 II 级 ($n=26$)、III 级 ($n=34$)、IV 级 ($n=25$)。采用改良日本骨科协会腰痛评分表 (JOA)^[6] 评价腰椎间盘突出患者的疼痛程度, 总分 0~30 分, 10~20 分为中度疼痛亚组 ($n=45$)、20~30 分为重度疼痛亚组 ($n=40$)。采用 Oswestry 功能障碍指数 (ODI)^[6] 评价腰椎间盘突出患者的腰椎功能丧失程度, 14~24 分为中度腰椎功能丧失亚组 ($n=37$)、 ≥ 24 分为重度腰椎功能丧失亚

组($n=48$)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较行 t 检验, 三组间比较行方差分析并通过 LSD- t 检验进行两两比较; 相关性分析行 Pearson 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较

观察组椎间盘组织中 PINK1、Parkin 的 mRNA 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PINK1	Parkin
观察组	85	0.62±0.09	0.65±0.08
对照组	54	1.00±0.13	1.00±0.14
t 值		20.359	18.750
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同腰椎间盘退变程度的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较

不同 Pfirrmann 分级的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 的 mRNA 表达水平比较: II 级>III 级>IV 级, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同腰椎间盘退变程度的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Pfirrmann 分级	n	PINK1	Parkin
II 级	26	0.81±0.15	0.84±0.14
III 级	34	0.62±0.09	0.65±0.09
IV 级	25	0.42±0.07	0.45±0.06
F 值		83.982	88.517
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同腰疼程度的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较

重度疼痛亚组的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 的 mRNA 表达水平低于中度疼痛亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同腰疼程度的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

腰疼程度	n	PINK1	Parkin
中度疼痛亚组	45	0.78±0.12	0.80±0.13
重度疼痛亚组	40	0.44±0.07	0.48±0.07
t 值		15.696	13.876
P 值		<0.001	<0.001

2.4 不同腰椎功能丧失程度的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较

重度腰椎功能丧失亚组的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 的 mRNA 表达水平低于中度腰椎功能丧失亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同腰椎功能丧失程度的椎间盘组织中 PINK1、Parkin 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

腰疼程度	n	PINK1	Parkin
中度腰椎功能丧失亚组	37	0.79±0.13	0.78±0.12
重度腰椎功能丧失亚组	48	0.49±0.08	0.54±0.09
t 值		13.102	10.540
P 值		<0.001	<0.001

2.5 两组椎间盘组织中炎症细胞因子比较

观察组椎间盘组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组椎间盘组织中炎症细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β (pg/mg)	IL-6(ng/mg)	TNF- α (ng/mg)
观察组	85	215.69±36.57	4.52±0.62	2.87±0.43
对照组	54	152.44±22.61	3.09±0.47	1.91±0.29
t 值		11.395	14.500	14.443
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 椎间盘组织中 PINK1、Parkin 与炎症细胞因子的相关性

腰椎间盘突出患者椎间盘组织中 PINK1、Parkin 的 mRNA 表达水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平成负相关($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 椎间盘组织中 PINK1、Parkin 与炎症细胞因子的相关性

指标	PINK1		Parkin	
	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-1 β	-0.395	0.016	-0.411	0.014
IL-6	-0.351	0.020	-0.339	0.025
TNF- α	-0.428	0.012	-0.436	0.009

3 讨论

腰椎间盘突出是腰腿痛的常见病因之一, 患者会出现腰痛、腰椎功能下降或丧失等临床表现, 对患者的日常工作和生活均造成不利影响^[8-9]。目前, 临床实践中对腰椎间盘突出主要采用对症治疗策略, 但疾病的生物学机制及防治的分子靶点尚有待深入研究。

髓核细胞衰老、损伤和退化是导致腰椎间盘退行性改变的关键生物学因素。线粒体自噬是近些年受到广泛关注的细胞衰老和损伤调控机制。线粒体在病理因素作用下发生功能障碍一方面会影响细胞能量代谢, 另一方面会增加活性氧、炎症因子释放并激活氧化应激反应和炎症反应, 两方面共同作用导致细胞损伤。线粒体自噬能够通过形成自噬体的方式包裹受损线粒体、与溶酶体融合并进行降解, 及时清除受损线粒体, 有助于维持细胞内环境稳定、保护线粒体功能^[10-11]。PINK1 和 Parkin 是目前已知调控线粒体自噬的关键分子, 前者表达于线粒体膜表面并招募 Parkin, 两者共同作用使受损线粒体向自噬结构聚集并启动线粒体自噬^[12-13]。腰椎间盘突出的细胞实验研究显示^[5]: 人髓核细胞椎间盘退变模型中 PINK1 和 Parkin 表达下降, 使用小檗碱激活线粒体自噬、上调 PINK1 和 Parkin 表达可显著减轻人髓核细胞椎间盘退变模型的损伤程度。本研究对腰椎间盘突出

患者椎间盘组织进行检测,结果显示:与正常椎间盘组织比较,腰椎间盘突出椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* 的表达水平升高,与细胞实验的结果吻合^[5]。进一步分析 *PINK1*、*Parkin* 表达与腰椎间盘退变程度的关系,结果显示:退变分级越高、疼痛和腰椎功能丧失越显著,椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* 的表达水平越低。上述结果提示线粒体自噬减弱与椎间盘退变程度加重相关,可能原因是线粒体自噬减弱使髓核细胞损伤加重,进而引起椎间盘退变程度加重。

线粒体自噬对细胞的保护作用与改善线粒体功能、减轻炎症反应和氧化应激反应相关。腰椎间盘突出椎间盘组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17、IL-23 等多种促炎细胞因子的表达水平升高,且与椎间盘退变程度、疼痛程度、腰椎功能丧失程度的加重相关^[14]。刘涛的细胞实验研究结果显示^[5]:人髓核细胞椎间盘退变模型中激活线粒体自噬对 IL-6、TNF- α 等多种炎症细胞因子的释放具有抑制作用。本研究结果显示,与正常椎间盘组织比较,腰椎间盘突出椎间盘组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平升高,且与线粒体自噬分子 *PINK1*、*Parkin* 的表达呈负相关。上述结果表明,椎间盘退变过程中存在炎症反应激活,椎间盘退变过程中线粒体自噬减弱与炎症反应激活相关,线粒体自噬减弱可能通过激活炎症反应的途径引起髓核细胞损伤、参与椎间盘突出的发生发展。

综上所述,腰椎间盘突出患者椎间盘组织中 *PINK1*、*Parkin* 表达水平降低,且与退变程度加重、炎症因子增多相关。本研究存在的不足之处是选择脊柱骨折患者的腰椎间盘组织,外伤可能影响腰椎间盘组织中线粒体自噬及炎症水平。

参考文献

- [1] Meng Z, Tan J, Ouyang X, et al. The relationship between biomechanical factors and intervertebral disc degeneration: a review[J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(5):3575-3585.
- [2] Fan H, Chen Z, Tang HB, et al. Necroptosis of nucleus pulposus cells involved in intervertebral disc degeneration through MyD88 signaling[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 21(13): 994307.
- [3] Luo L, Lechuga-Vieco AV, Sattentau C, et al. Dysfunctional mitochondria in ageing T cells: a perspective on mitochondrial quality control mechanisms[J]. *EMBO Rep*, 2025, 26(18): 4402-4418.
- [4] Panfilova A, Zubareva T, Mironova E, et al. Mitochondrial proteins as biomarkers of cellular senescence and age-associated diseases[J]. *Aging*, 2025, 17(9):2430-2448.
- [5] 刘涛,郝清海.小檗碱调节 *PINK1*/*Parkin* 信号通路对人椎间盘退变髓核细胞自噬和凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(17): 4261-4265.
- [6] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组,中华医学会骨科学分会骨科康复学组.腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(8): 477-487.
- [7] Baur D, Bieck R, Berger J, et al. Automated Three-Dimensional Imaging and Pfirrmann Classification of Intervertebral Disc Using a Graphical Neural Network in Sagittal Magnetic Resonance Imaging of the Lumbar Spine[J]. *J Imaging Inform Med*, 2025, 38(2):979-987.
- [8] Xiang M, Peng Q, Dai F, et al. Machine learning-enabled identification of nucleus pulposus senescence-associated genes as potential biomarkers for intervertebral disc degeneration[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1):887.
- [9] Chang SJ, Xu HW, Zhang SB, et al. Excessive cholesterol accelerates intervertebral disc degeneration by promoting the polarization of M1 macrophages[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 305.
- [10] Li D, Liu Q, Fan X, et al. Hydrogen promoted mitochondrial autophagy and alleviated CIH-induced vascular endothelial cell senescence by regulating oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 15(1005): 178078.
- [11] Wei P, Zhang X, Yan C, et al. Mitochondrial dysfunction and aging: multidimensional mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Biogerontology*, 2025, 26(4):142.
- [12] Cheng T, Du S, Cao Y, et al. Neuroprotection in neonatal Hypoxia-ischaemia: melatonin targets NXC1 to inhibit mitochondrial autophagy via the *PINK1*-*Parkin* pathway[J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(5):313.
- [13] Liu P, Xu T, Luo Y, et al. SIRT3 attenuates sepsis-induced EndMT and cardiac remodeling by facilitating mitophagy process via *PINK1*/*Parkin* signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 30(164): 115377.
- [14] 杨朔,刘智伟,白晓亮,等. PTED 治疗 LDH 后 IL-10、IL-8 及 SP 水平变化及其与神经功能恢复的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(10): 1827-1831.

(上接第 975 页)

- ing glucose intolerance and SGLT2 inhibition[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(2):885-898.
- [9] YE Zhou, 陶玲, FAN Zhao-pu, 等. 改良急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分在急诊危重患者中的建立和应用[J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(8):476-478.
- [10] 叶梦斐,武晓雷,张兴霞.慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者血清 sTM、sIL-2R 与短期预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2025, 25(11):1895-1904.
- [11] 陈伟伟,高蒙蒙,刘月,等.血清 Gal-3、FGF-21 与 COPD 患者肺功能及 mMRC 评分的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(10):1212-1215.
- [12] Chen S, Jiang J, Su M, et al. A nomogram based on the ex-

- pression level of angiotensin-like 4 to predict the severity of community-acquired pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1):677-687.
- [13] 陈佩,吴朔,徐溪,等. COPD 患者血清 IL-38、sRAGE、TLR4、ANGPTL4 变化及与疾病严重程度、预后的关系分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(21):2967-2971.
- [14] 唐熔,葛晓风,倪佳,等.细菌性肺炎患儿血清 LCN2、ANGPTL4、FKN 表达与肺损伤程度及预后的关系[J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(6):734-738.
- [15] 李宁宁,翟展艺,李春苗,等.血清降钙素原、磷评估老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者预后的价值[J]. *福建医科大学学报*, 2024, 58(6):402-406.

1 221例小儿支气管肺炎的流行病学分析及诊断价值

曹宪振¹ 张彤¹ 阮俊杰² 马杰彦² 刘维强^{1*}

[摘要] **目的** 分析小儿支气管肺炎的病原谱特征及探讨C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)四种炎性指标水平对小儿支气管肺炎的诊断价值。**方法** 选取2022年11月至2023年10月于深圳市龙岗区妇幼保健院收治的1 221例支气管肺炎患儿为病例组,另选取同期入院体检的1 233名健康儿童为对照组,同时,按年龄分为婴儿期组、幼儿期组、学龄前期组和学龄期组,比较病例和对照两组CRP、WBC、NLR、PLR的水平,分析其对支气管肺炎的诊断价值及预后因素,并根据不同年龄组、季节分析支气管肺炎患儿的流行病学特征及肺炎支原体(MP)阳性占比情况。**结果** 与对照组相比,病例组患儿的CRP、WBC、NLR、PLR水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。病例组的肺炎支原体(MP)阳性占比为24.16%。5~14岁(74.77%)、夏季与秋季为支气管肺炎患儿的多发因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。CRP、WBC、NLR、PLR单独检测的面积分别为0.710、0.526、0.547、0.578,各指标联合检测的面积为0.723。四者联合的预测价值较高,敏感度为80.50%,特异度为55.80%。CRP和PLR是影响支气管肺炎患儿预后的独立影响因素($P<0.001$)。**结论** 5~14岁及夏秋季节为支气管肺炎患儿感染的多发时期,CRP、WBC、NLR、PLR四种炎性指标联合检测对小儿支气管肺炎具有一定的诊断价值。

[关键词] C反应蛋白;白细胞计数;中性粒细胞/淋巴细胞比值;血小板/淋巴细胞比值;小儿支气管肺炎

Epidemiological and diagnostic value of 1,221 cases of bronchopneumonia in children

CAO Xianzhen¹, ZHANG Tong¹, RUAN Junjie², MA Jieyan², LIU Weiqiang^{1*}

[1. Central Laboratory; 2. Clinical Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City (Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College), Shenzhen, Guangdong, China, 518172]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the pathogen spectrum characteristics of bronchopneumonia in children and explore the diagnostic value of four inflammatory indicators, including C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and platelet/lymphocyte ratio (PLR). **Methods** A total of 1 221 children with bronchopneumonia admitted to Longgang Maternal and Child Health Hospital of Shenzhen City from November 2022 to October 2023 were selected as the case group. Additionally, 1 233 healthy children admitted to the hospital for physical examinations during the same period were chosen as the control group. The children were further divided into infant, early childhood, pre-school ages, and school age groups based on their ages. The levels of CRP, WBC, NLR, and PLR in both the case and control groups were compared to analyzing their diagnostic value and prognostic factors for bronchopneumonia. Furthermore, the epidemiological characteristics and the proportion of children with bronchopneumonia who tested positive for *Mycoplasma pneumoniae* (MP) were analyzed based on different ages and seasons. **Results** Compared to the control group, CRP, WBC, NLR and PLR levels in the case group increased significantly ($P<0.05$). The positive rate of MP in the case group was 24.16%, and there was a statistically significant difference ($P<0.05$). Children aged between 5-14 years old (74.77%), during summer and autumn were identified as risk factors for bronchopneumonia. The individual areas under the curve for CRP, WBC, NLR, and PLR were 0.710, 0.526, 0.547 and 0.578, respectively. The combined area under the curve for all four indices was 0.723. The combined predictive value of all four indices was higher, with a sensitivity of 80.50%, and specificity of 55.80%. CRP and PLR were identified as independent factors affecting the prognosis of children with bronchial pneumonia ($P<0.001$). **Conclusion** Children between the ages of 5 and 14, as well as the summer and autumn seasons, are risk factors for infection in children with bronchopneumonia. The combined detection of CRP, WBC, NLR, and PLR has a certain diagnostic value for bronchopneumonia in children.

[KEY WORDS] C-reactive protein; White blood cell count; Neutrophil/lymphocyte ratio; Platelet/lymphocyte ratio; Bronchial pneumonia in children

基金项目:深圳市龙岗区医疗卫生科技计划项目(LGWJ2021-69);深圳市龙岗区出生缺陷预防重点实验室项目(LGKCZSYS2018000010)

作者单位:1. 深圳市龙岗区妇幼保健院(汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院)中心实验室,广东,深圳 518172

2. 深圳市龙岗区妇幼保健院(汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院)检验科,广东,深圳 518172

*通信作者:刘维强, E-mail: Liuwq06@126.com

小儿支气管肺炎(Bronchopneumonia, BP)是婴幼儿常见的感染性疾病,可引起咳嗽、高热、气促、肺湿啰音,甚至呼吸衰竭,危及患儿生命健康^[1]。血清炎性细胞因子紊乱与BP的发生、患儿病情的评估有关^[2]。目前,临床常用的炎症指标较多,C反应蛋白(Creactive protein, CRP)是一种急性时相蛋白,由肝脏响应多种炎性细胞因子的分泌而合成,可作为炎症和组织损伤的极其敏感的生物标志物^[3]。白细胞计数(White blood cell count, WBC)用于评估机体的免疫状态和诊断相关疾病,但其升高不特异于某一类型的感染^[4]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)和血小板/淋巴细胞比值(Platelet/lymphocyte ratio, PLR)对机体炎症反应与免疫功能之间的平衡状态有一定的意义^[5]。目前临床对小儿BP和CRP、WBC、NLR、PLR水平的关系尚未完全明确。本研究旨在分析小儿BP的流行病学特征及探讨CRP、WBC、NLR、PLR四种炎性指标在小儿BP中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取深圳市龙岗区妇幼保健院于2022年11月至2023年10月收治的符合纳入标准的1 221例BP患儿和同期入院体检的1 233名健康儿童为研究对象。所有患儿均接受CRP、WBC、NLR、PLR及肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)核酸检测。纳入标准:根据《诸福棠实用儿科学第7版》^[6]:存在发热($\geq 38^{\circ}\text{C}$)、哮喘、气促、咳嗽等表现;肺部听诊有较固定中细湿啰音;年龄 ≤ 14 岁;确诊为BP。收集研究对象的临床资料。排除标准:免疫功能低下患者;影像学提示合并肿瘤等非感染性病变;接受化疗或抗生素治疗者;临床资料不完整者。本研究已取得院伦理委员会批准(审批号: LGFYYXLLQ-2022-007),所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组

①将1 221例BP患儿作为病例组,1 233名健康儿童作为对照组。②BP患儿按年龄分为婴儿期组(<1 岁组)、幼儿期组(1~2岁组)、学龄前期组(3~4岁组)、学龄期组(5~14岁组)。③按季节分为春季组、夏季组、秋季组、冬季组。④统计BP患儿在不同年龄段及不同季节的MP阳性占比情况,分为病例组和阳性组。

1.2.2 炎性指标检测

清晨空腹状态下,抽取2 mL静脉血置于EDTA-K2抗凝管中,使用普门特定蛋白分析仪检测患者中的CRP。使用希森美康全自动血液分析仪检测患者中的WBC、中性粒细胞、淋巴细胞和血小板,并计算NLR、PLR。

1.2.3 MP核酸检测

使用核酸提取试剂盒和六项呼吸道病原体核酸检测试剂盒(圣湘生物科技股份有限公司),经全自动核酸提取仪(瑞能 Natch-96)和荧光定量PCR仪(宏石 Slan-96P)对呼吸道标本进行MP检测。在阴性及阳性对照均正常的情况下进行CT值的结果判读,CT值 ≤ 40 为阳性。

1.3 观察指标

两组患儿的四种炎性指标水平比较、BP不同年龄、季节的检出情况、ROC曲线分析各指标单独及联合对BP的诊断价值及BP患儿预后的独立影响因素。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;对于偏态分布或方差不齐的计量资料采用中位数(四分位间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,行Mann-Whitney U检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。Logistic回归分析BP患儿的预后因素。绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC),分析CRP、WBC、NLR、PLR单独及联合诊断对BP的诊断价值。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎性指标检测水平比较

两组儿童的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。与对照组相比,病例组CRP、WBC、NLR、PLR检测水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 BP患儿的年龄、季节分布及MP阳性占比情况

病例组的MP阳性占比为24.16%(295/1221),5~14岁及夏秋季节为BP患儿感染的多发时期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 炎性指标及四者联合检测对BP的诊断价值

ROC曲线分析结果显示,CRP、WBC、NLR、PLR单独检测的面积分别为0.710、0.526、0.547、0.578,各指标联合检测的面积为0.723。四者联合的预测价值较高,敏感度为80.50%,特异度为55.80%。见表3、图1。

2.4 多因素Logistic回归分析影响BP患儿的预后因素

多因素Logistic回归分析结果显示,CRP和PLR是影响BP患儿预后的独立影响因素($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

小儿BP作为儿科高发疾病,通常由多种病原体感染引起。目前,对于小儿BP的治疗尚无有效药物,主要以缓解症

表1 两组炎性反应指标检测水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$, $M(Q1, Q3)$]

组别	n	年龄	性别		CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	NLR	PLR
			男	女				
病例组	1 221	2.68 \pm 2.50	718(58.80)	503(41.20)	10.40(3.59, 21.86)	9.48 \pm 4.32	1.50 \pm 1.45	102.90 \pm 59.81
对照组	1 233	2.67 \pm 2.50	693(56.20)	540(43.80)	3.92(1.61, 7.90)	9.00 \pm 3.89	1.04 \pm 0.50	81.65 \pm 28.31
$t/\chi^2/Z$ 值		0.086		1.697	18.836	2.879	10.368	11.268
P值		0.932		0.193	<0.001	0.004	<0.001	<0.001

表2 支气管肺炎患儿的年龄、季节分布及肺炎支原体阳性占比情况 [n(%)]

组别	年龄	总计(n=1 221)	春季(n=268)	夏季(n=385)	秋季(n=406)	冬季(n=162)
病例组	<1	339(27.76)	80(29.85)	125(32.47)	81(19.95)	53(32.72)
	1~2	343(28.09)	86(32.09)	118(30.65)	90(22.17)	49(30.25)
	3~4	321(26.29)	83(30.97)	69(17.92)	127(31.28)	42(25.93)
	5~14	218(17.85)	19(7.09)	73(18.96)	108(26.60)	18(11.11)
阳性组	<1	15(4.42)	1(1.25)	9(7.20)	5(6.17)	0(0.00)
	1~2	43(12.54)	4(4.65)	19(16.10)	15(16.67)	5(10.20)
	3~4	74(23.05)	2(2.41)	22(31.88)	48(37.80)	2(4.76)
	5~14	163(74.77)	4(21.05)	59(80.82)	95(87.96)	5(27.78)
χ^2 值		402.31	16.19	135.73	162.61	16.12
P值		<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.001

表3 炎性指标及四者联合检测对支气管肺炎的诊断价值

项目	CRP	WBC	NLR	PLR	联合检测
ROC Area	0.710	0.526	0.547	0.578	0.723
最佳临界值	8.565	12.205	2.006	122.743	0.485
95% CI	0.689~0.730	0.503~0.549	0.524~0.570	0.555~0.601	0.703~0.743
敏感度(%)	56.60	22.50	24.20	28.70	80.50
特异度(%)	77.90	83.00	100.00	90.70	55.80
约登指数	0.345	0.055	0.242	0.194	0.363
S.E.值	0.010	0.012	0.012	0.012	0.010
P值	<0.001	0.024	<0.001	<0.001	<0.001

表4 多因素 Logistic 回归分析影响支气管肺炎患儿的预后因素

变量	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
CRP	0.112	0.007	238.181	1.119	1.103~1.135	<0.001
WBC	-0.001	0.013	0.008	0.999	0.974~1.024	0.929
NLR	0.039	0.071	0.296	1.040	0.904~1.195	0.587
PLR	0.011	0.002	43.547	1.011	1.007~1.014	<0.001

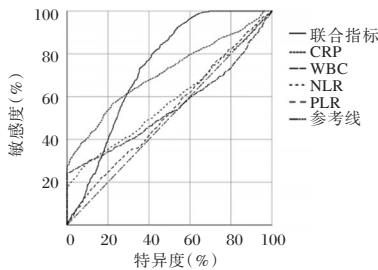


图1 ROC曲线图

状作为主要治疗方式。由于患儿在气道受阻及病原微生物感染的共同影响下,将引发持续缺氧及相应感染症状,甚至发展成重症肺炎^[7]。因此,小儿BP的早期诊断对于病情控制、预后治疗尤其重要。本文旨在研究CRP、WBC、NLR、PLR的水平对小儿BP的影响。

MP是造成小儿BP感染的常见病原体之一。本研究显示BP患儿的MP阳性率为24.16%,低于顾婷婷等^[8](75.92%)报道,高于林莉等^[9](20.97%)报道。这可能与同种病原体感染在不同区域的流行特征不同相关。黄宝兴等^[10]研究发现,深圳地区主要集中在夏秋发病,冬春季较少。这与本研究结果基本一致,病例组中MP阳性的儿童在秋季发病率最高,其次是夏季。顾婷婷等^[8]研究发现,≥7岁BP患儿为主要人群,MP阳性率为89.38%,3~7岁MP阳性率

(77.54%)次之。本研究的易感人群为5~14岁,MP阳性率为74.77%,这可能与大龄儿童对周围事物有较多的好奇心和探索欲,导致病原微生物的感染率增加。

病例组CRP、WBC、NLR、PLR检测水平明显高于对照组。多项研究表明^[5,11-13],BP患儿的PLR、CRP、WBC、NLR检测水平较对照组升高,提示当机体受到感染时,会引起几种指标水平的相应升高,且与小儿BP的疾病严重程度相关。CRP、WBC、NLR、PLR水平对于评估BP病情方面具有较高的准确性,对小儿BP病情评估有一定的诊断价值。病原菌侵入产生炎症反应,CRP水平会在6~8小时内急剧升高,可在一定程度上反映BP儿童的感染情况。白细胞作为机体免疫系统的重要组成部分,当受到感染时,体内产生较多炎症,需大量白细胞来抵御炎症反应。NLR、PLR是全身炎症性反应的生物标志物,可对体内免疫平衡起到一定作用。CRP、WBC、NLR、PLR联合诊断价值更好,敏感度更高。这说明四种炎症指标联合对小儿BP的诊断效能更佳,但仍需要加大样本量或增加其他更多指标来提高特异度,减少交叉反应。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,CRP和PLR是影响BP患儿预后的独立影响因素($P<0.05$)。多项研究表明^[14-15],CRP及PLR是影响BP患儿预后的独立影响因素,这与本研究的结果一致。当机体感染后,血小板升高可能与促血小板生成的细胞因子增多有关,持续高水平的PLR可能会引起BP患儿出现呼吸衰竭等严重并发症。NLR与不同分期恶性肿瘤、感染性疾病相关,可作为预测危重症患者预后不良的独立危险因素^[16-17]。而本研究中,NLR并非影响BP患儿预后的独立影响因素,这可能与纳入研究对象的数量、地区差异有关。

血清TBIL、 β_2 -MG、Hcy联合检测对糖尿病肾病的诊断价值

吴振 徐燕 李玉 杨欢*

【摘要】 目的 探讨血清总胆红素(TBIL)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、同型半胱氨酸(Hcy)联合检测对糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 选取2023年7月至2025年1月联勤保障部队第904医院收治的169例DN患者为DN组,选取同期153例单纯糖尿病患者为单纯糖尿病组,157名健康体检者为健康组。比较三组血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平;收集患者临床资料并采用多因素Logistic回归分析法分析DN的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平对DN的诊断价值。结果 与单纯糖尿病组比较, DN组空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Scr)高于单纯糖尿病组,估计肾小球滤过率(eGFR)低于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组血清TBIL比较, DN组<单纯糖尿病组<健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组血清 β_2 -MG和Hcy水平比较, DN组>单纯糖尿病组>健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素分析结果显示,血清TBIL、 β_2 -MG、Hcy、LDL-C和eGFR为DN发生的影响因素($P<0.05$)。ROC结果显示,血清TBIL水平单独诊断DN的AUC为0.81,最佳截断值为12.81 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度、特异性分别为73.37%、83.01%;血清 β_2 -MG水平单独诊断DN的AUC为0.842,灵敏度、特异性分别为70.41%、84.31%,最佳截断值为3.75 mg/L;血清Hcy水平单独诊断DN的AUC为0.809,灵敏度、特异性分别为68.05%、86.27%,最佳截断值为13.51 $\mu\text{mol/L}$;三指标联合诊断DN的敏感度、特异性分别为90.53%、82.35%, AUC为0.896,显著大于血清TBIL水平单独预测的AUC($Z=2.815, P=0.005$)、 β_2 -MG水平单独预测的AUC($Z=2.359, P=0.018$)及Hcy水平单独预测的AUC($Z=3.155, P=0.002$)。结论 DN患者血清TBIL水平降低、 β_2 -MG和Hcy水平升高,三指标联合检测对DN具有较高的诊断价值。

【关键词】 糖尿病肾病;总胆红素; β_2 微球蛋白;同型半胱氨酸

Diagnostic value of combined detection of serum TBIL, β_2 -MG, and Hcy in diabetic nephropathy

WU Zhen, XU Yan, LI Yu, YANG Huan*

(Department of Renal Endocrinology, 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force, Wuxi, Jiangsu, China, 214000)

【ABSTRACT】 Objective To explore the diagnostic value of combined serum total bilirubin (TBIL), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and homocysteine (Hcy) testing for diabetes nephropathy (DN). **Methods** A total of 169 DN patients were admitted to the 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force from July 2023 to January 2025 and were classified as the DN group, and 153 patients with diabetes alone were classified as the diabetes alone group, while 157 healthy individuals who underwent physical examinations were classified as the health group. Serum levels of TBIL, β_2 -MG, and Hcy were compared among the three groups. Clinical data from the patients were collected, and multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing DN. ROC curves were used to assess the diagnostic value of TBIL, β_2 -MG and Hcy levels in DN. **Results** Compared to the diabetes-only group, the DN group had significantly higher levels of fasting blood glucose (FBG), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and serum creatinine (Scr). Additionally, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was lower than in the DN group compared to the diabetes-only group, with statistically significant differences ($P<0.05$). When comparing serum TBIL levels among the three groups, the levels were as follows: DN group <diabetes-only group <healthy group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum β_2 -MG and Hcy levels in the three groups followed the pattern of DN group >diabetes mellitus group >healthy group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate analysis indicated that serum TBIL, β_2 -MG, Hcy, LDL-C, and eGFR were influencing factors for DN ($P<0.05$). ROC results revealed that the AUC of serum TBIL level for diagnosing DN alone was 0.81, with an optimal cut-off value of 12.81 $\mu\text{mol/L}$, a

基金项目:江苏省基础研究计划(自然科学基金)专项资金项目(BK20210006)

作者单位:联勤保障部队第904医院肾脏内分泌科,江苏,无锡214000

*通信作者:杨欢, E-mail:286331019@qq.com

sensitivity of 73.7%, and a specificity of 83.01%. The AUC of serum β_2 -MG level for diagnosing DN alone was 0.842, with a sensitivity and specificity of 70.41% and 84.31%, respectively, and an optimal cut-off value was 3.75 mg/L. The AUC of serum Hcy level for diagnosing DN alone was 0.809, with a sensitivity and specificity of 68.05% and 86.27% respectively, and an optimal cut-off value was 13.51 μ mol/L. The combined diagnosis of DN using all three indicators showed a sensitivity and specificity of 90.53% and 82.35%, respectively, with an AUC of 0.896. This was significantly higher than the AUC predicted by serum TBIL level alone ($Z=2.815$, $P=0.005$), AUC predicted by β_2 -MG level alone ($Z=2.359$, $P=0.018$), and AUC predicted by Hcy level alone ($Z=3.155$, $P=0.002$). **Conclusion** The serum TBIL level in patients with DN is lower, while the levels of β_2 -MG and Hcy are higher. The combined detection of these three markers shows high diagnostic value for DN.

[KEY WORDS] Diabetic nephropathy; Total bilirubin; β_2 -microglobulin; Homocysteine

糖尿病肾病(diabetes nephropathy, DN)是由糖尿病导致的肾脏病变,是最主要的糖尿病微血管并发症之一,也是导致我国成年人肾衰竭的原因之一^[1]。DN早期无明显症状,仅有微量蛋白尿,中晚期可出现高血压、肢体水肿、贫血、大量蛋白尿等症状,也会伴随心悸、便秘、腹泻等其他系统的症状^[2-3]。DN的具体发病机制不明,通常认为与长期高血糖状态造成的微血管病变有关,也与遗传、饮食、血流动力学因素有一定关联^[4]。研究发现^[5-7],总胆红素(total bilirubin, TBIL)、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)以及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在DN患者中水平异常,可作为诊断DN的辅助指标,然而单一检测的灵敏度较低,具有一定的局限性。因此,本研究通过检测糖尿病及DN患者血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平,分析三指标联合检测对DN的诊断价值,以期对DN的早期诊断和预防提供参考价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年7月至2025年1月联勤保障部队第904医院收治的169例DN患者为DN组,其中男性97例、女性72例,平均年龄(61.32±8.25)岁。选取同期153例单纯糖尿病患者为单纯糖尿病组,其中男性88例、女性65例,平均年龄(62.74±8.16)岁。纳入标准:①均符合糖尿病诊断标准^[8];②DN组DN诊断标准^[9];③年龄≥20岁。排除标准:①合并其它代谢性疾病;②合并恶性肿瘤;③并发糖尿病酮症酸中毒;④妊娠期或哺乳期;⑤伴有原发或继发性肾脏疾病(非糖尿病性)。另选取同期157名健康体检者为健康组,其中男性85例、女性72例,平均年龄(62.51±8.09)岁。三组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医学伦理委员会批准通过[编号:院字(2023)187号],所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集DN患者和单纯糖尿病患者的体质量指数、糖尿病病程、降脂药物使用情况、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸(uric acid, UA)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等资料。

1.2.2 血清水平检测

采集DN组、单纯糖尿病组入院次日及健康组体检当天的空腹静脉血5 mL,室温静置30 min后,使用离心机以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,分离血清,置于-80℃冰箱保存待测,采用美国贝克曼AU5800全自动生化仪检测血清TBIL水平,采用免疫比浊法测定血清 β_2 -MG水平,采用循环酶法测定血清Hcy水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。计数资料以 n 表示;呈正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验。采用多因素Logistic回归分析法分析DN的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平对DN的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DN组、单纯糖尿病组临床资料比较

DN组FBG、TG、LDL-C、UA、HbA1c、Scr高于单纯糖尿病组,eGFR低于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 DN组、单纯糖尿病组临床资料比较 [($\bar{x}\pm s$), n (%)]

指标	DN组 ($n=169$)	单纯糖尿病组 ($n=153$)	t 值	P 值
体质量指数(kg/m ²)	23.52±2.87	23.69±2.93	0.712	0.477
糖尿病病程(年)	6.30±1.75	5.98±1.54	1.734	0.084
FBG(mmol/L)	9.12±2.58	7.85±2.21	4.720	<0.001
TG(mmol/L)	1.94±0.62	1.76±0.53	2.786	0.006
LDL-C(mmol/L)	3.17±0.91	2.58±0.74	6.343	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.25±0.30	1.31±0.29	1.821	0.070
UA(μ mol/L)	332.08±68.37	297.49±59.65	4.815	<0.001
HbA1c(%)	9.26±3.05	8.47±2.42	2.557	0.011
Scr(μ mol/L)	125.44±21.32	114.35±20.15	4.784	<0.001
eGFR[mL/(min.1.73 m ²)]	54.65±10.36	63.24±12.58	6.712	<0.001
降脂药物使用情况				
他汀类	159(94.08)	139(90.85)	1.217	0.270
贝特类	46(27.22)	50(32.68)	1.144	0.285

2.2 DN组、单纯糖尿病组、健康组血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平比较

三组血清TBIL比较, DN组<单纯糖尿病组<健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组血清 β_2 -MG和Hcy水平比

较, DN组>单纯糖尿病组>健康组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 DN组、单纯糖尿病组、健康组血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	β_2 -MG(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
DN组	169	10.36 \pm 2.67 ^{ab}	4.59 \pm 1.26 ^{ab}	13.55 \pm 4.23 ^{ab}
单纯糖尿病组	153	12.74 \pm 3.28 ^a	2.81 \pm 0.79 ^a	9.67 \pm 3.14 ^a
健康组	157	15.52 \pm 3.83	1.54 \pm 0.48	5.86 \pm 1.91
F值		100.762	459.333	225.923
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,^a $P<0.05$;与单纯糖尿病组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 影响DN发生的多因素Logistic回归分析

以表1和表2中差异有统计学意义的指标(FBG、TG、LDL-C、HDL-C、UA、HbA1c、Scr、eGFR、TBIL、 β_2 -MG、Hcy)为因变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,血清TBIL、 β_2 -MG、Hcy、LDL-C和eGFR为DN发生的影响因素($OR=0.786, 1.421, 1.345, 1.314, 0.814, P<0.05$)。见表3。

表3 影响DN发生的多因素Logistic回归分析

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P值
TBIL	连续变量	-0.241	0.113	4.541	0.786	0.630-0.981	0.033
β_2 -MG	连续变量	0.351	0.101	12.102	1.421	1.166-1.732	<0.001
Hcy	连续变量	0.296	0.100	8.785	1.345	1.106-1.636	<0.001
LDL-C	连续变量	0.273	0.131	4.345	1.314	1.016-1.699	0.037
eGFR	连续变量	-0.206	0.102	4.071	0.814	0.667-0.994	0.044

2.4 血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平对DN的诊断价值

以血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy检测水平为检验变量,以DN发生为状态变量绘制ROC曲线,结果显示,血清TBIL、 β_2 -MG、Hcy联合诊断DN的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.896(95%CI:0.857-0.927),显著大于血清TBIL($Z=2.815, P=0.005$)、 β_2 -MG($Z=2.359, P=0.018$)及Hcy($Z=3.155, P=0.002$)单独预测。见表4、图1。

表4 血清TBIL、 β_2 -MG和Hcy水平对DN的诊断价值

变量	AUC	截断值	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
TBIL	0.817	12.81 $\mu\text{mol/L}$	0.770-0.858	73.37	83.01	0.564
β_2 -MG	0.842	3.75 mg/L	0.798-0.880	70.41	84.31	0.547
Hcy	0.809	13.51 $\mu\text{mol/L}$	0.762-0.851	68.05	86.27	0.543
联合检测	0.896		0.857-0.927	90.53	82.35	0.729

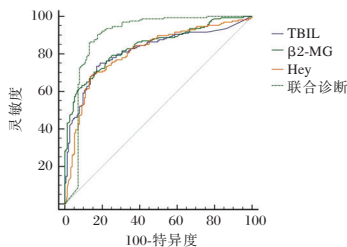


图1 ROC曲线图

3 讨论

DN是终末期肾病的主要病因之一,我国约15%的终末

期肾病患者由DN发展而来^[10]。由于DN早期症状隐匿,寻找可靠的血清标志物对其早期诊断和防治具有重要意义。

TBIL是衰老红细胞降解产物,具有抗氧化、抗炎作用,可通过减轻肾小管上皮细胞氧化应激损伤、抑制肾间质纤维化,发挥肾脏保护作用^[11]。本研究中,健康组血清TBIL水平高于单纯糖尿病组,且单纯糖尿病组高于DN组,与夏森等^[12]研究结果一致,提示TBIL与DN的发生有关。分析核心机制可能在于:高血糖状态下肝脏UDP-葡萄糖醛酸转移酶活性升高,加速TBIL的葡萄糖醛酸化及胆汁排泄;同时,氧化应激状态下胆红素作为抗氧化剂被大量消耗,进一步降低其血清水平,其肾脏保护作用被削弱,从而促进肾小球系膜细胞增殖、基底膜增厚及尿蛋白排泄增加^[13-14]。多因素分析显示,TBIL为DN发生的影响因素;ROC分析显示,TBIL诊断DN的AUC为0.817,最佳截断值为12.81 $\mu\text{mol/L}$,提示当TBIL低于该值时DN发生风险较高。

β_2 -MG是一种小分子球蛋白,可自由通过肾小球滤过膜,并被近端肾小管重吸收降解,因此生理状态下血清含量甚微;当eGFR下降时,血清 β_2 -MG水平升高^[15-16]。本研究中, DN组血清 β_2 -MG水平高于单纯糖尿病组和健康组,且为DN的影响因素,与褚建东等^[17]研究一致。ROC分析显示,血清 β_2 -MG诊断DN的AUC为0.842,最佳截断值为3.75 mg/L,表明当血清 β_2 -MG高于3.75 mg/L时DN发生风险较高。

Hcy是一种含硫氨基酸,约90%经肾脏代谢,肾脏功能受损时血清Hcy水平升高^[18]。本研究中, DN组血清Hcy水平显著高于单纯糖尿病组及健康组,与翟建金等^[19]报道一致,推测血清Hcy水平可能参与DN的发生。多因素分析显示,Hcy为DN的影响因素;ROC分析显示,Hcy对DN具有一定诊断价值。进一步分析三者联合的诊断价值,结果显示,血清Hcy联合TBIL和 β_2 -MG诊断DN的AUC为0.896、灵敏度为90.53%,均优于三指标单独诊断,表明三指标联合可显著提升DN的诊断效能,建议临床联合检测以辅助DN早期识别。此外,多因素分析显示,LDL-C和eGFR也是DN的影响因素。LDL-C升高可通过促进肾小球系膜区脂质沉积、加重氧化应激与炎症反应,加速肾小球硬化;eGFR下降则直接反映肾脏功能损伤程度。本研究中, DN组与单纯糖尿病组病程无统计学差异。分析可能原因为, DN的发生不仅取决于病程长短,更与血糖控制水平、遗传易感性、血压血脂管理等密切相关。部分患者虽病程较长但血糖控制良好,可能尚未进展至DN;反之,部分患者病程虽短,但血糖控制不佳且合并多种危险因素,可能更快出现肾脏损伤。综上所述, DN患者血清TBIL水平降低、 β_2 -MG和Hcy水平升高,三指标联合对DN具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] Ashraf A, Akhtar T, Shabbir A, et al. Sitagliptin ameliorates diabetic nephropathy by upregulating renal nephrin and podocin expression through modulation of adipokines levels [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2023, 37(3):549-555.
- [2] 姚兆军, 焦艳红. 早期糖尿病肾病患者血脂和血清炎症介质

- 水平与肾功能相关性的研究[J]. 感染、炎症、修复, 2025, 26(3): 183-187.
- [3] 赵智敏, 黄岩龙, 李平. 参芪益肾汤加减联合前列地尔注射液在糖尿病肾病患者中的应用[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(S2):147-150.
- [4] Barr SI, Abd El-Azeem EM, Bessa SS, et al. Role of exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of diabetic nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1):230.
- [5] Lv JM, Shi XE, Ma Q, et al. Association between serum total bilirubin and diabetic kidney disease in US diabetic patients [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(1):1310003.
- [6] 刘力畅, 王文苓, 王焯, 等. 血清 NGAL、尿 β 2-MG、UACR 对 II 型糖尿病早期肾病的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(10):1902-1905+1909.
- [7] Li H, Liu C, Zhang J, et al. The association of homocysteine level with the risk of diabetic nephropathy and diabetic retinopathy in NHANES[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(7):907-916.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3):255-304.
- [10] Li K, Tang H, Wang Y, et al. Identification of hub genes involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy: A multi-omics study integrating machine learning, mendelian randomization and mediation analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2025, 27(9):4927-4941.
- [11] Zhou H. Total bilirubin level is associated with acute kidney injury in neonates admitted to the neonatal intensive care units: based on MIMIC-III database [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(10):4235-4241.
- [12] 夏森, 王敏珍, 赵增毅, 等. 血清总胆红素与糖尿病肾病因果关系分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(5):551-556+568.
- [13] Maleki MH, Nadimi E, Vakili O, et al. Bilirubin improves renal function by reversing the endoplasmic reticulum stress and inflammation in the kidneys of type 2 diabetic rats fed high-fat diet[J]. Chem Biol Interact. 2023, 378:110490.
- [14] 张钧皓, 王晨丹. 血清总胆红素、25-(OH)D3 对原发性膜性肾病患者治疗效果的评估价值[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(11): 1866-1870.
- [15] Satarug S, Vesey DA, Waeyeng D, et al. Enhanced Kidney Damage in Individuals with Diabetes Who Are Chronically Exposed to Cadmium and Lead: The Emergent Role for β 2-Microglobulin[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(18):9208.
- [16] Uemura T, Nishimoto M, Eriguchi M, et al. Utility of serum β 2-microglobulin for prediction of kidney outcome among patients with biopsy-proven diabetic nephropathy [J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(2):583-591.
- [17] 褚建东. 25 羟维生素 D3、同型半胱氨酸、 β 2 微球蛋白在 2 型糖尿病合并肾病患者中的表达及临床价值[J]. 辽宁医学杂志, 2023, 37(2):73-75.
- [18] 孟晓峰, 白海龙, 边云, 等. 三黄益肾胶囊对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病患者肾功能及血清 BUA、Cys-C、Hcy 水平的影响研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(12):2408-2411.
- [19] 翟建金, 黄河, 张蕊, 等. CysC、Hcy、Scr、FIB 及 D-D 联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值及与肾损伤分级的关系[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(5):71-76.

(上接第 982 页)

综上所述, BP 患儿存在炎症反应。CRP、WBC、NLR、PLR 水平与小儿 BP 的发生和发展密切相关, 5~14 岁及夏秋季节为 BP 患儿感染的多发时期, 四种炎性指标对小儿 BP 的辅助诊断及预后治疗具有重要意义, 各指标联合诊断效能更佳。

参考文献

- [1] Yao W, Zhang X, Xu F, et al. The therapeutic effects of naringenin on bronchial pneumonia in children[J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(4):e00825.
- [2] 刘宪河. 支气管肺炎患儿血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平变化及临床意义[J]. 河北医药, 2019, 41(1):99-102.
- [3] 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.
- [4] 顾若琪, 周晓云, 王琛, 等. WBC、MLR、ADA、FDP 联合应用在社区获得性肺炎与肺结核鉴别诊断中的价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(10):1037-1040.
- [5] 何楷印, 刘乐, 周婷, 等. 肺炎支原体感染患儿 SAA、CRP、NLR、PLR 水平与病情进展及体液免疫的关系[J]. 河北医药, 2024, 46(11):1656-1660.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学第 7 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002:1119-1120.
- [7] 伍春华, 徐蓉, 吴云. 小儿支气管肺炎病情严重程度与血清 hs-CRP、WBC、ESR 水平的相关性[J]. 上海医药, 2023, 44(5):43-45+64.
- [8] 顾婷婷, 尚莉丽. 基于血清抗体检测分析 2017~2019 年合肥地区支气管肺炎患儿肺炎支原体感染的单中心流行病学特征[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9):839-841.
- [9] 林莉, 狄天伟, 杨爱娟, 等. 儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(11):1333-1336.
- [10] 黄宝兴, 蔡德丰, 张交生, 等. 2011-2018 年深圳某儿童医院肺炎支原体感染单中心流行病学特征[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4):686-689.
- [11] 富琤, 沙俊. 肺炎支原体 IgM、IgG 和血清 CRP、PCT 水平在小儿支原体肺炎诊疗中的检测价值[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(2):321-323, 346.
- [12] 谈鸥, 崔昊, 许凤姣. 小儿支气管肺炎支原体感染的血小板、白细胞数、尿蛋白检验及支原体联合检测的诊断效能分析[J]. 系统医学, 2024, 9(2):173-177.
- [13] 朱丽华, 阴晴, 朱波. 血清超敏 C 反应蛋白/白蛋白比率与中性粒细胞/淋巴细胞比率在小儿支气管肺炎病情评估中的应用价值[J]. 中国血液流变学杂志, 2023, 33(2):258-261.
- [14] 王耀邦, 沙宁, 杨娟, 等. 血清 PCT、CRP 及 IL-4 水平预测小儿支原体肺炎病情严重程度的价值[J]. 中外医学研究, 2024, 22(2):69-72.
- [15] 康芳芳, 薛涛, 李昂如. 肺通气功能联合血液学指标对支气管肺炎患儿预后的预测价值[J]. 海南医学, 2024, 35(9):1303-1306.
- [16] 赵娜, 赵宁, 申晓楠, 等. 不同分期恶性肿瘤患者外周凝血功能指标、NLR 检测及其临床意义[J]. 海南医学, 2024, 35(5):685-688.
- [17] 汪利宗, 张春雷, 周韦玲. NLR、PLR、MLR 对老年肺部感染的辅助诊断价值研究[J]. 皖南医学院学报, 2024, 43(3):242-245.

慢性丙型肝炎持续病毒学应答后血清 VEGF、TGF- β 1、TIMP-1 联合肝脏硬度值检测对进展期肝纤维化及肝硬化的评估价值

赵琳¹ 谭小田^{2*} 赵锁¹

[摘要] **目的** 探讨慢性丙型肝炎(CHC)持续病毒学应答(SVR)后血清血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)联合肝脏硬度值(LSM)检测对进展期肝纤维化及肝硬化的评估价值。**方法** 选择2022年6月至2024年6月中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院收治的94例抗病毒治疗后获得SVR的CHC患者为研究对象,于抗病毒治疗后复诊明确获得SVR时检测血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1水平及肝脏硬度值,并于SVR后6个月复诊完成肝穿刺病理检查对肝纤维化进行诊断评估。分析获得SVR时血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1水平、肝脏硬度值与进展期肝纤维化及肝硬化的关系,绘制ROC曲线分析各指标及联合预测因子对进展期肝纤维化、肝硬化的早期预测效能。**结果** 进展期肝纤维化患者34例(36.17%),其中肝硬化20例(21.28%)。多因素Logistic回归分析结果显示,高水平的血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1及LSM值均是进展期肝纤维化及肝硬化独立危险因素($P < 0.05$)。血清TIMP-1、LSM值对进展期肝纤维化,以及血清TGF- β 1、TIMP-1、LSM值对肝硬化均具有一定预测价值($AUC > 0.75$),而联合预测因子对进展期肝纤维化及肝硬化的预测效能更为理想, AUC 分别达0.939和0.954。**结论** CHC患者获得SVR后血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1及LSM值与肝纤维化进程密切相关,早期监测各指标对获得SVR后进展期肝纤维化及肝硬化的早期评估、指导临床诊疗具有重要临床意义。

[关键词] 血管内皮生长因子;转化生长因子- β 1;基质金属蛋白酶抑制剂-1;慢性丙型肝炎;肝硬化

The value of combined serum VEGF, TGF- β 1, and TIMP-1 detection with liver stiffness measurement in assessing advanced liver fibrosis and cirrhosis following sustained virological response in chronic hepatitis C

ZHAO Lin¹, TAN Xiaotian^{2*}, ZHAO Suo¹

[1. Department of Infectious Diseases, No. 987 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Baoji, Shaanxi, China, 721000; 2. Department of Geriatrics, Xi'an Jiaotong University West China Hospital (Air Force Ninth Eight Sixth Hospital), Baoji, Shaanxi, China, 710000]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of serum VEGF, TGF- β 1, and TIMP-1 combined with liver stiffness measurement in advanced liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C patients after sustained virological response. **Methods** A total of 94 patients with chronic hepatitis C who achieved SVR after antiviral treatment at No. 987 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army from June 2022 to June 2024 were selected for the study. During follow-up after antiviral therapy, serum levels of VEGF, TGF- β 1, and TIMP-1, as well as liver stiffness measurements, were assessed upon confirmation of SVR. Liver biopsies for histopathological evaluation of liver fibrosis were then performed 6 months after SVR. To analyze the relationship between serum levels of VEGF, TGF- β 1, TIMP-1, liver hardness, and advanced liver fibrosis and cirrhosis post-SVR, a ROC curve was constructed to assess the early prediction efficiency of each indicator and combined predictors for advanced liver fibrosis and cirrhosis. **Results** There were 34 patients with advanced liver fibrosis (36.17%), including 20 patients with cirrhosis (21.28%). Multivariate logistic regression analysis showed that high levels of serum VEGF, TGF- β 1, TIMP-1, and LSM were independent risk factors for advanced liver fibrosis and cirrhosis ($P < 0.05$). Serum TIMP-1 and LSM values had a certain predictive value for advanced liver fibrosis and serum TGF- β 1, TIMP-1, and LSM values for liver cirrhosis ($AUC > 0.75$). The combined predictors were more effective in predicting advanced liver fibrosis and cirrhosis.

基金项目:宝鸡市科研计划立项课题(2024-21330)

作者单位:1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院感染科,陕西,宝鸡 721000

2. 西京医院空军第九八六医院老年病科,陕西,宝鸡 710000

*通信作者:谭小田, E-mail:tanxiaotian451@126.com

with AUC of 0.939 and 0.954, respectively. **Conclusion** Serum levels of VEGF, TGF- β 1, TIMP-1, and LSM in CHC patients with SVR are closely related to the progression of liver fibrosis. Early monitoring of these indicators is of great clinical significance for the early assessment and guidance of clinical diagnosis and treatment of liver fibrosis and cirrhosis after SVR.

[KEY WORDS] Vascular endothelial growth factor; Transforming growth factor- β 1; Tissue inhibitor of metalloproteinase-1; Chronic hepatitis C; Cirrhosis

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)经血液、黏膜等途径侵袭肝脏引发的慢性炎症性疾病,会逐步诱发肝纤维化、肝硬化,甚至进展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。抗病毒治疗以实现持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)、逆转肝纤维化为主要目标^[1],精准评估SVR后肝纤维化程度,对后续诊疗、随访及HCC筛查至关重要。肝穿刺活检是肝纤维化评估金标准,但属有创操作难以普及;肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)是常用无创评估手段,但SVR后肝纤维化消退会伴随LSM下降,原有临界值可能不再适用^[2]。此外,血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)均为肝纤维化直接标志物,参与肝纤维化发生发展全过程^[3-5]。基于此,本研究将分析上述指标与SVR后进展期肝纤维化、肝硬化的关联性,以期为早期无创评估肝纤维化、指导后续治疗及HCC筛查提供依据,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2022年6月至2024年6月中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院收治的94例抗病毒治疗后获得SVR的CHC患者为研究对象,均签订知情同意书自愿参与本研究,研究符合赫尔辛基宣言中伦理原则,并经由本院医学伦理委员会审核批准。纳入标准:①符合《丙型肝炎防治指南(2019年版)》中CHC诊断标准^[6],SVR为直接抗病毒药物(Direct-Acting Antiviral Agents, DAA)方案治疗后12周,聚乙二醇干扰素联合利巴韦林(Pegylated Interferon plus Ribavirin, PR)方案治疗后24周随访HCV RNA检测阴性;②年龄>18岁;③按时完成随访及肝穿刺;④临床资料完整。排除标准:①合并其他肝炎病毒感染或其他类型肝脏疾病者;②入组前使用免疫抑制药物治疗者;③合并肝脏占位性病损者;④无法行LSM检测者;⑤怀孕及哺乳期女性;⑥失访、随访期间诊断肝癌及肝穿刺取材失败者。其中男56例,女38例,年龄33~76岁,平均(54.61 \pm 10.17)岁,病程3~15年,平均(9.22 \pm 2.11)年。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者年龄、性别、丙肝病程等基础疾病信息,SVR后血常规、肝功能、血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1及LSM,SVR 6个月后肝纤维化分期及肝硬化发生情况等临床资料。

1.2.2 治疗方法

采用PR方案、DAA方案或PR+DDA方案治疗。药物均由患者自购,每3个月随访或复诊一次。

1.2.3 实验室指标检测

复诊明确达到SVR判定标准时,取晨静脉血6 mL,分别注入三种不同的采血管:EDTA-K₂抗凝管(2 mL)用于血常规检测;枸橼酸钠(1:9)抗凝管(约1.8 mL)用于凝血功能检测;无抗凝剂干燥管(约2.2 mL)用于肝功能及血清指标检测。血常规检测:使用迈瑞BC-6800全自动血液细胞分析仪直接测定全血中的白细胞计数(White Blood Cell, WBC)、血小板计数(Platelet, PLT)等指标。凝血功能检测:将枸橼酸钠抗凝血以离心半径10 cm、3 000 r/min离心10 min,取上层血浆,采用凝血分析仪检测凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)。肝功能及血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1检测:无抗凝剂干燥管室温静置待血液完全凝固后,以离心半径10 cm、3 000 r/min离心10 min,取上清液。其中,血清丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST)采用迈瑞BS-800全自动生化分析仪检测;血清VEGF、TGF- β 1、TIMP-1水平采用Thermo Multiskan FC酶标仪以ELISA法检测,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。所有操作均严格按仪器及相关试剂盒说明书完成。

1.2.4 LSM检测

复诊明确达到SVR判定标准时,选用FibroScan采用瞬时弹性成像技术(TE)对LSM进行检测。检测时,嘱患者仰卧,右手置于头后使右肝叶区肋间隙充分暴露,选择合适探头紧贴肋间隙皮肤进行检测,检测时需取10个点,检测时间不超过10 min。

1.2.5 肝组织活检及评估

SVR 6个月后复诊,常规行超声引导下经皮肝穿刺活检,由固定的两个高年资病理医生共同讨论并进行评估。按照Metavir评分系统标准F3期+F4期(F3期:多数纤维间隔形成,但无硬化结节;F4期:肝硬化)即可诊断为进展期肝纤维化^[7]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0软件包对所有数据进行处理。计量资料采用Kolmogorow-Smirnov检验分析正态性,均符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。影响因素分析采用多因素Logistic逐步回归分析。绘制ROC曲线分析预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SVR后肝组织活检评估肝纤维化情况

SVR后6个月肝组织活检结果显示,进展期肝纤维化患者34例(36.17%),其中肝硬化患者20例(21.28%)。

2.2 SVR后进展期肝纤维化及肝硬化的单因素分析

进展期肝纤维化患者ALT、AST、VEGF、TGF-β1、TIMP-1、LSM水平均明显高于非进展期肝纤维化患者,而肝硬化患者ALT、PT、VEGF、TGF-β1、TIMP-1、LSM水平均明显高于非肝硬化患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 CHC患者SVR后进展期肝纤维化及肝硬化的单因素分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	进展期肝纤维化		χ^2/t 值	P值	肝硬化		χ^2/t 值	P值	
	非	是			非	是			
性别	男	38(63.33)	18(52.94)	0.973	0.324	43(58.11)	13(65.00)	0.311	0.577
	女	22(36.67)	16(47.06)			31(41.89)	7(35.00)		
年龄(岁)		53.38±10.15	56.76±9.99	1.561	0.122	53.76±9.89	57.75±10.83	1.570	0.120
BMI	≤24 kg/m ²	35(58.33)	17(50.00)	0.610	0.435	44(59.46)	8(40.00)	2.412	0.120
	>24 kg/m ²	25(41.67)	17(50.00)			30(40.54)	12(60.00)		
糖尿病		13(21.67)	11(32.35)	1.303	0.254	16(21.62)	8(40.00)	2.797	0.094
高脂血症		19(31.67)	14(41.18)	0.862	0.353	23(31.08)	10(50.00)	2.474	0.116
治疗方案	PR	18(30.00)	11(32.35)	1.016	0.602	22(29.73)	7(35.00)	1.757	0.415
	DAA	24(40.00)	16(47.06)			30(40.54)	10(50.00)		
	PR+DDA	18(30.00)	7(20.59)			22(29.73)	3(15.00)		
WBC(10 ⁹ /L)		5.42±2.13	5.76±2.02	0.757	0.451	5.43±2.16	5.95±1.97	0.972	0.334
PLT(10 ⁹ /L)		178.11±48.71	172.92±56.90	0.467	0.642	176.62±48.39	174.80±63.44	0.139	0.889
ALT(U/L)		37.89±17.06	45.82±11.90	2.396	0.019	38.61±16.12	48.74±11.74	2.624	0.010
AST(U/L)		38.38±13.76	44.75±12.93	2.205	0.030	39.79±14.01	44.01±12.45	1.222	0.225
ALB(g/L)		43.72±10.64	46.89±9.85	1.425	0.158	43.95±11.22	48.25±9.76	1.560	0.122
TBIL(μmol/L)		15.39±4.67	16.80±3.44	1.539	0.127	15.51±4.44	17.36±3.46	1.723	0.088
PT(s)		11.61±0.84	11.82±0.75	1.241	0.218	11.60±0.85	12.02±0.56	2.086	0.040
HCV基因型	1b	44(73.33)	23(67.65)	0.521	0.771	51(68.92)	16(80.00)	1.307	0.520
	2a	10(16.67)	6(17.65)			13(17.57)	3(15.00)		
	分型失败	6(10.00)	5(14.71)			10(13.51)	1(5.00)		
VEGF(ng/L)		138.01±29.80	157.23±38.28	2.706	0.008	137.99±30.54	170.77±35.38	4.116	<0.001
TGF-β1(μg/L)		14.19±5.20	19.93±7.78	4.274	<0.001	14.36±4.89	23.33±8.25	6.197	<0.001
TIMP-1(μg/L)		381.41±179.54	563.82±163.07	4.889	<0.001	407.00±183.88	596.81±156.62	4.217	<0.001
LSM(kPa)		6.29±2.12	8.64±1.86	5.380	<0.001	6.68±2.16	8.83±2.10	3.959	<0.001

2.3 SVR后进展期肝纤维化及肝硬化危险因素分析

分别以有无进展期肝纤维化(无=0,有=1)及有无肝硬化(无=0,有=1)为因变量,上述单因素分析中 $P<0.1$ 的因素为协变量建立进展期肝纤维化及肝硬化危险因素的Logistic回归模型,结果显示,高水平的血清VEGF、TGF-β1、TIMP-1及LSM值均是进展期肝纤维化及肝硬化独立危险因素($P<0.05$)。见表2、3。

表2 CHC患者SVR后进展期肝纤维化危险因素的Logistic回归分析

变量	赋值	β值	S.E.值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
血清VEGF	连续变量	0.031	0.013	5.854	1.032(1.006~1.058)	0.016
血清TGF-β1	连续变量	0.145	0.070	4.278	1.156(1.008~1.327)	0.039
血清TIMP-1	连续变量	0.006	0.002	9.058	1.006(1.002~1.010)	0.003
LSM值	连续变量	0.969	0.245	15.710	2.636(1.632~4.257)	<0.001
	常量	-17.787	3.891	20.893	<0.001	<0.001

2.4 各危险因素对SVR后进展期肝纤维化及肝硬化的早期预测价值

ROC曲线显示,血清TIMP-1及LSM值对进展期肝纤

表3 CHC患者SVR后肝硬化危险因素的Logistic回归分析

变量	赋值	β值	S.E.值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
血清VEGF	连续变量	0.040	0.016	6.407	1.041(1.009~1.074)	0.011
血清TGF-β1	连续变量	0.219	0.094	5.359	1.244(1.034~1.498)	0.021
血清TIMP-1	连续变量	0.006	0.003	5.089	1.006(1.001~1.011)	0.024
LSM值	连续变量	0.808	0.244	10.960	2.243(1.390~3.618)	0.001
	常量	-20.910	4.901	18.201	<0.001	<0.001

维化具有一定的预测价值(AUC>0.75),血清TGF-β1、TIMP-1及LSM值对肝硬化具有一定预测价值(AUC>0.75),而联合预测因子对进展期肝纤维化及肝硬化的预测效能更为理想,AUC分别达0.939和0.954。见表4、5,图1、2。

3 讨论

肝纤维化是各种慢性肝脏疾病进展为肝硬化必经阶段,CHC患者肝纤维化程度与预后密切相关,严重的肝纤维化会显著增加获得SVR后肝癌发生风险。目前,肝组织活检仍是肝纤维化评估的金标准,但因其有创性而限制了临床推广,而TE技术可通过检测LSM值实现无创性评估。已有专

表4 各危险因素预测CHC患者SVR后进展期肝纤维化的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	准确度	AUC(95% CI)
血清VEGF	154.59	0.229	0.529	0.700	0.638	0.629(0.509~0.750)
血清TGF-β1	16.30	0.335	0.618	0.717	0.681	0.710(0.599~0.820)
血清TIMP-1	477.62	0.423	0.706	0.717	0.713	0.779(0.686~0.873)
LSM值	6.84	0.486	0.853	0.633	0.713	0.789(0.699~0.879)
联合预测因子	0.29	0.745	0.912	0.833	0.862	0.939(0.896~0.982)

表5 各危险因素预测CHC患者SVR后肝硬化的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	准确度	AUC(95% CI)
血清VEGF	160.76	0.466	0.750	0.716	0.723	0.750(0.631~0.868)
血清TGF-β1	17.26	0.358	0.700	0.730	0.723	0.759(0.644~0.875)
血清TIMP-1	558.24	0.497	0.700	0.797	0.777	0.788(0.688~0.888)
LSM值	8.25	0.661	0.850	0.811	0.819	0.833(0.714~0.952)
联合预测因子	0.17	0.532	0.900	0.878	0.883	0.954(0.899~1.000)

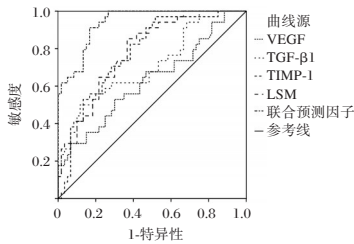


图1 各危险因素预测CHC患者SVR后进展期肝纤维化的ROC曲线

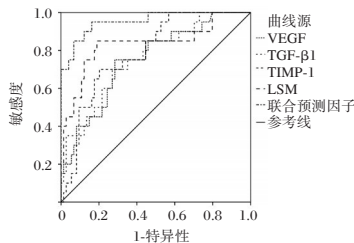


图2 各危险因素预测CHC患者SVR后肝硬化的ROC曲线

家共识建议,CHC患者在抗病毒治疗前LSM≥14.6 kPa可考虑诊断为肝硬化,<10.0 kPa即可排除肝硬化,<7.3 kPa即可排除进展期肝纤维化。但该标准仅限于治疗前,并不适用于获得SVR后的患者^[8],且尚缺乏进展期肝纤维化的可靠临界值^[2]。

血清学标志物是无创评估肝纤维化的另一重要手段。VEGF可促进血管内皮细胞增殖、诱导血管生成,并增加血管通透性,在肝细胞损伤与修复过程中发挥重要作用^[9-10]。TGF-β1可激活肝星状细胞,促进细胞外基质(ECM)合成,抑制其降解,从而推动肝纤维化进展^[11-12]。基质金属蛋白酶-1(MMP-1)及其抑制因子TIMP-1在ECM代谢平衡中起关键作用,肝纤维化患者血清TIMP-1水平显著升高,并随肝硬化进

展进一步上升^[13]。上述因子可能通过激活肝星状细胞、促进ECM沉积等多种机制共同参与肝纤维化及肝硬化的发生发展。

本研究结果发现,CHC患者获得SVR后,血清VEGF、TGF-β1、TIMP-1及LSM值高水平是进展期肝纤维化及肝硬化的独立危险因素。进一步绘制ROC曲线发现,CHC患者获得SVR后LSM值预测进展期肝纤维化及肝硬化的临界值降低,在获得SVR后LSM≥8.25 kPa即可考虑诊断为肝硬化,而LSM<6.84 kPa可排除进展期肝纤维化。单独检测时,血清TIMP-1及LSM值对进展期肝纤维化,血清TGF-β1、TIMP-1及LSM值对肝硬化均具有一定预测价值(AUC>0.75),而联合预测因子预测进展期肝纤维化及肝硬化的AUC、灵敏度、特异度及准确度均显著优于单一指标,更有助于早期对CHC患者获得SVR后进展期肝纤维化及肝硬化进行预判及评估,从而更好地指导后续治疗及随访,促进肝纤维化逆转及HCC的早期筛查。

综上所述,CHC患者获得SVR后血清VEGF、TGF-β1、TIMP-1及LSM值与肝纤维化进程密切相关,早期监测上述指标对获得SVR后进展期肝纤维化及肝硬化的早期评估、指导临床诊疗具有重要临床意义。

参考文献

- [1] Romani S, Stafford K, Nelson A, et al. Peripheral PD-1+ T Cells Co-expressing Inhibitory Receptors Predict SVR With Ultra Short Duration DAA Therapy in HCV Infection[J]. Front Immunol, 2019(10):1470.
- [2] Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench
- [3] 中国肝炎防治基金会,中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019,27(3):182-191.
- [4] Sun J, Shi L, Xiao T, et al. microRNA-21, via the HIF-1α/VEGF signaling pathway, is involved in arsenite-induced hepatic fibrosis through aberrant cross-talk of hepatocytes and hepatic stellate cells[J]. Chemosphere, 2021(266):129177.
- [5] Peterová E, Podmolíková L, Řezáčová M, et al. Fibroblast Growth Factor-1 Suppresses TGF-β-Mediated Myofibroblastic Differentiation of Rat Hepatic Stellate Cells[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2016,59(4):124-132.
- [6] Hasanzadeh A, Rafiei A, Kazemi M, et al. The Role of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase -1 and 2 in Echinococcus granulosus sensu lato - Induced Human Hepatic Fibrosis[J]. Acta Parasitol, 2022,67(2):851-857.
- [7] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019,27(12):962-979.
- [8] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019,27(7):494-504.
- [9] 仇丽霞,宋静静,梁珊,等. 降低肝脏弹性临界值对慢性丙型肝炎患者获得持续病毒学应答后肝纤维化的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021,37(12):2808-2812.
- [10] 殷洪敏,黄敏. 血清VEGF、PDGF-BB、CTGF水平与肝硬化

CK20 mRNA 联合尿细胞学检测对尿路上皮癌的诊断价值

奚晨阳*

[摘要] **目的** 探讨尿液脱落细胞细胞角蛋白 20(CK20)联合尿细胞学 mRNA 无创检测在尿路上皮癌(UC)中的诊断效能,明确 mRNA 无创检测在不同分级、分期、肿瘤部位及基线特征人群中的应用价值,为临床 UC 早期诊断提供可靠依据。**方法** 选取 2024 年 1 月至 2025 年 6 月河北省唐山市人民医院收治的 121 例 UC 患者(病例组)和同期 105 名健康体检者(对照组),另选取同期接受 FISH 检测以及尿细胞学与 CK20 mRNA 联合检测的 50 例疑似 UC 患者(其中确诊 UC 32 例,非 UC 18 例)作为研究对象。比较病例组以及对照组患者尿细胞学评分及 CK20 mRNA 水平;比较不同分级、分期、部位 UC 患者的尿细胞学评分以及 CK20 mRNA 水平;采用相关性分析对尿细胞学评分与 CK20 mRNA 的关系进行分析;比较单一指标与联合检测的 UC 诊断价值;比较不同亚组中联合检测的 UC 诊断效能;比较联合检测与 FISH 检测的 UC 诊断效能。**结果** 病例组尿细胞学评分、CK20 mRNA 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。HG 组、T2~T4 期组尿细胞学评分、CK20 mRNA 水平均高于 LG 组、Ta/T1 期组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);联合检测 UC 的 AUC 为 0.9057(95% CI: 0.8648~0.9466),优于单一指标;其灵敏度 0.82、特异度 0.83、阳性预测值 0.812、阴性预测值 0.838。尿细胞学评分与 CK20 mRNA 表达呈正相关(Kappa=0.623, $P < 0.05$)。**结论** 尿细胞学评分和尿脱落细胞 CK20 mRNA 水平与 UC 密切相关,且与疾病分级、分期相关。两者联合检测可有效提高 UC 的诊断效能,适用范围广、经济性优,相较于传统无创检测具有临床推广优势。

[关键词] 尿路上皮癌;CK20;尿液;实时定量 PCR;尿细胞学

Diagnostic value of CK20 mRNA combined with urine cytology for urothelial carcinoma

XI Chenyang*

(Department of Radiation and Chemotherapy VII, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic efficacy of urine derived cytokeratin 20 (CK20) combined with urinary cytology mRNA non-invasive detection in urothelial carcinoma (UC), clarify the application value of mRNA non-invasive detection in different grades, stages, tumor locations, and baseline characteristic populations, and provide reliable basis for early diagnosis of UC in clinical practice. **Methods** 121 UC patients (case group) and 105 healthy individuals (control group) admitted to Tangshan People's Hospital in Hebei Province from January 2024 to June 2025 were selected. Additionally, 50 suspected UC patients (including 32 confirmed UC and 18 non-UC patients) who underwent FISH testing and combined detection of urine cytology and CK20 mRNA during the same period were selected as the study subjects. The study aims to compare the urine cytology scores and CK20 mRNA levels between the case group and the control group, as well as to compare the urine cytology scores and CK20 mRNA levels of UC patients with different grades, stages, and locations. Correlation analysis will be used to analyze the relationship between urine cytology scores and CK20 mRNA. Furthermore, the study will compare the diagnostic value of single indicators and combined detection for UC, as well as the diagnostic efficacy of combined detection for UC in different subgroups. Additionally, the diagnostic efficacy of combined detection and FISH detection for UC will be compared. **Results** The urine cytology score and CK20 mRNA level in the case group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). The urine cytology scores and CK20 mRNA levels in the HG group and T2-T4 stage group were higher than those in the LG group and Ta/T1 stage group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The AUC for combined detection of UC is 0.9057 (95% CI: 0.8648~0.9466), which is better than a single indicator, with a sensitivity of 0.82 and specificity of 0.83. The positive predictive value is 0.812, and the negative predictive value is 0.838. The urine cytology

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20231802)

作者单位:唐山市人民医院放化七科,河北,唐山 063000

*通信作者:奚晨阳, E-mail:1401634784@qq.com

score was positively correlated with *CK20* mRNA expression ($Kappa=0.623, P<0.05$). **Conclusion** The urine cytology score and *CK20* mRNA level in urine exfoliated cells are closely related to UC, as well as disease grading and staging. The combined detection of the two can effectively enhance the diagnostic efficiency of UC, offering a wide range of applications and excellent cost-effectiveness. In comparison to traditional non-invasive detection methods, it holds clinical promotion advantages.

[KEY WORDS] Urothelial carcinoma; *CK20*; Urine; Real-time quantitative PCR; Urine cytology

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是泌尿系统中最常见的上皮性肿瘤,其发病率和死亡率均较高,且具有高复发、易进展的临床特性^[1]。膀胱镜/尿道镜是UC诊断与复发评估的金标准,但其侵入性与成本限制了长期高频应用,患者依从性亦易受影响^[1]。既往研究显示^[2-3],在UC检测中尿细胞学以高特异度见长,然而对低级别病变敏感度有限,因此探索更灵敏、可标准化的无创分子检测途径具有极大的临床意义。

细胞角蛋白20(Cytokeratin 20, *CK20*)为尿路上皮分化相关角蛋白,在正常黏膜中表达受限,而在UC中通常表达上调^[4]。早期研究已提示^[4-5],基于尿液脱落细胞的*CK20*实时定量PCR(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测可用于UC检测,具备一定生物学合理性与可实施性。相较蛋白或DNA突变检测,mRNA层面的RT-qPCR检测在灵敏度、线性范围与检验科落地方面具有较好的平衡性^[3, 6-7]。本研究通过联合尿细胞学与*CK20* mRNA检测,系统分析其在不同临床特征UC患者中的诊断价值,并与临床常用的荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测对比,以期为临床诊疗提供更全面的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2024年1月至2025年6月河北省唐山市人民医院收治的121例UC患者(病例组)和同期105名健康体检者(对照组),另选取同期接受FISH检测以及尿细胞学与*CK20* mRNA联合检测的50例疑似UC患者(其中确诊UC 32例,非UC 18例)作为研究对象,以病理或内镜手术确认为金标准^[8],将病例组进行早期(Ta~T1, 77例)和晚期(T2~T4, 44例)分期。纳入标准:①病例组患者均符合《尿路上皮癌诊疗指南2023年版》^[8]中关于尿路上皮癌相关诊断标准者;②临床资料齐全者;③无传染性疾病者;④知情且自愿签署知情同意书者;⑤健康组无泌尿系统症状等。排除标准:①近期(小于2周)接受过泌尿系统侵入性操作者;②活动性尿路感染者;③合并恶性肿瘤者;④近期接受过抗肿瘤治疗者;⑤处于月经期者等。本研究经河北省唐山市中心医

院伦理委员会批准(伦理批号:2024003),两组研究对象基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

1.2 方法

1.2.1 尿细胞学评估

参考《尿路上皮癌诊疗指南2023》标准^[8],利用光学显微镜(购自奥林巴斯光学仪器有限公司)进行检测。采集疑似UC患者以及病例组入院第2日清晨中段尿样本、对照组体检当日清晨中段尿样本,涂片镜检后进行尿细胞学评分:①镜下仅见正常尿路上皮细胞、少量白细胞,无异常增生细胞,计为0分。②尿路上皮癌低风险样本:镜下见少量轻度异型细胞(核略大、染色稍深,但形态较规则),计为1分。③尿路上皮癌中风险样本:镜下见中等量中度异型细胞(核增大、核仁明显,排列欠规则),计为2分。④尿路上皮癌高风险样本:镜下见大量重度异型细胞(核显著增大、染色质紊乱、核分裂象可见),或明确查见癌细胞,计为3分。

1.2.2 尿液样本中*CK20* mRNA表达的RT-qPCR检测

采集疑似UC患者以及病例组入院第2日清晨中段尿5 mL和对照组体检当日清晨中段尿5 mL。取3 mL尿液在4 000 r/min转速下进行10 min离心(离心半径8 cm),弃上清液,保留沉渣,采用总RNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司)提取总RNA,按反转录试剂盒(宝生物工程大连有限公司)说明书反转录为cDNA,设置条件为25℃预变性10 min、42℃反转录45 min、70℃终止反应15 min。取cDNA 2 μ L,以3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *GAPDH*)作为内参,进行实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative PCR, RT-qPCR),扩增条件为95℃预变性5 min,95℃变性10 s,58℃退火30 s,72℃延伸20 s,RT-qPCR共扩增40个循环(变性、退火和延伸参与循环,预变性仅在循环开始前执行一次)。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*CK20* mRNA相对表达量,每个样本进行3次重复,取平均值。*CK20*上游引物5'-GGACGACACCCAGCGTT-TAT-3',下游引物5'-CGCTCCCATAGTTCACCGTG-3';*GAPDH*上游引物5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物5'-GGCTGTTGTCACTTCTCATGG-3'(引物由生工生物工程上海股份有限公司合成)。

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

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟史		高血压	
		男	女			有	无	有	无
病例组	121	68(56.20)	53(43.80)	61.23±7.65	23.58±2.32	51(42.15)	70(57.85)	34(28.10)	87(71.90)
对照组	105	56(53.33)	49(46.67)	60.89±7.52	23.49±2.28	44(41.90)	61(58.10)	29(27.62)	76(72.38)
χ^2 值		0.147		0.362	0.295	0.002		0.018	
<i>P</i> 值		0.702		0.718	0.768	0.964		0.893	

1.2.3 FISH 检测

疑似 UC 患者采用 FISH 检测试剂盒(雅培贸易上海有限公司),严格按说明书操作。检测探针包括 3 号染色体着丝粒探针(CEP3)、7 号染色体着丝粒探针(CEP7)、17 号染色体着丝粒探针(CEP17)和 9p21 基因探针(p16),荧光显微镜下判断结果,CEP3、CEP7、CEP17 拷贝数≥3 或 p16 基因缺失视为阳性^[9]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,予以 χ^2 检验进行比较。计量资料经 K-S 法检验符合正态分布,使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验。绘制 ROC 曲线分析各检测方法的诊断价值;采用 Kappa 检验进行一致性分析;按性别、年龄(≤60 岁、>60 岁)进行亚组分析联合检测的 UC 诊断效能;采用 χ^2 检验对比联合检测与 FISH 检测的效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组尿细胞学评分及 CK20 mRNA 水平比较

病例组尿细胞学评分显著高于对照组,CK20 mRNA 水平显著高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 2。

表 2 两组尿细胞学评分和 CK20 mRNA 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	尿细胞学评分(分)	CK20 mRNA 水平
病例组	121	2.16±0.35	0.94±0.22
对照组	105	0.59±0.17	0.70±0.15
χ^2/t 值		52.368	8.973
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同分级、分期、部位 UC 患者的尿细胞学评分以及 CK20 mRNA 水平比较

HG 组尿细胞学评分、CK20 mRNA 水平均显著高于 LG 组,T2~T4 期组尿细胞学评分、CK20 mRNA 水平显著高于 Ta~T1 期组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 3。

表 3 不同分级、分期、部位 UC 患者的尿细胞学评分以及 CK20 mRNA 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	尿细胞学评分(分)	<i>t/F</i> 值	CK20 mRNA 水平	<i>t/F</i> 值
分级 LG 组	63	1.82±0.31	13.181	0.79±0.13	10.482
HG 组	58	2.53±0.28		1.12±0.21	
分期 Ta~T1 期	77	1.98±0.32	10.449	0.81±0.12	10.691
T2~T4 期	44	2.49±0.06		1.16±0.24	
部位 膀胱 UC 组	89	2.14±0.36	0.005	0.93±0.23	0.002
肾盂 UC 组	17	2.21±0.33		0.96±0.20	
输尿管 UC 组	15	2.19±0.34		0.95±0.21	

注:尿细胞学评分(分)中:膀胱 UC 组与肾盂 UC 组、输尿管 UC 组比较以及肾盂 UC 组、输尿管 UC 组的 t 值分别为 0.744、0.501、0.169, P 值均 > 0.05 ;CK20 mRNA 水平中:膀胱 UC 组与肾盂 UC 组、输尿管 UC 组比较以及肾盂 UC 组、输尿管 UC 组的 t 值分别为 0.502、0.315、0.138, P 值均 > 0.05 。

2.3 尿细胞学评分与 CK20 mRNA 的相关性分析

一致性检验结果显示,尿细胞学评分与 CK20 mRNA 表

达呈正相关(Kappa=0.623, $P < 0.001$)。

2.4 单一指标与联合检测的 UC 诊断价值

联合检测 AUC 为 0.9057(95% CI:0.8648~0.9466),优于单一指标;其灵敏度 0.82、特异度 0.83、阳性预测值 0.812、阴性预测值 0.838。见表 4、图 1。

表 4 单一指标与联合检测的 UC 诊断价值比较

指标	截断值	AUC 值	95% CI	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
尿细胞学	1.45	0.811 5	0.755 8~0.867 1	0.67	0.91	0.863	0.785
CK20 mRNA	0.82	0.883 7	0.834 1~0.933 3	0.85	0.86	0.842	0.868
联合检测		0.905 7	0.864 8~0.946 6	0.82	0.83	0.812	0.838

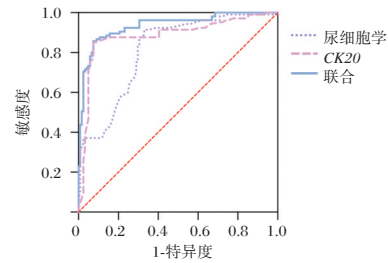


图 1 ROC 曲线图

2.5 不同亚组中联合检测的 UC 诊断效能比较

不同性别、年龄亚组中,联合检测 AUC、灵敏度、特异度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),诊断效能稳定。见表 5。

表 5 不同亚组中联合检测的 UC 诊断效能比较

亚组	类别 [<i>n</i> (病例组/对照组)]	AUC 值	95% CI	灵敏度	特异度
性别	男性(68/56)	0.902 3	0.841 5~0.963 1	0.818	0.825
	女性(53/49)	0.910 5	0.843 2~0.977 8	0.823	0.837
年龄	≤60 岁(52/48)	0.898 7	0.826 4~0.971 0	0.805	0.821
	>60 岁(69/57)	0.909 2	0.854 3~0.964 1	0.832	0.838

注:性别亚组: $\chi^2 = 0.085, P = 0.770$;年龄亚组 $\chi^2 = 0.102, P = 0.749$ 。

2.6 联合检测与 FISH 检测的效能对比

联合检测与 FISH 检测的灵敏度、特异度比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.128, 0.000$,均 $P > 0.05$),但联合检测操作成本更低。见表 6。

表 6 联合检测与 FISH 检测的效能对比

检测方法	<i>n</i>	真阳性	真阴性	假阳性	假阴性	灵敏度	特异度
联合检测	50	26	15	3	6	0.813	0.833
FISH 检测	50	25	15	3	7	0.781	0.833
χ^2 值						0.128	0
<i>P</i> 值						0.72	1

3 讨论

尿路上皮癌患者起病隐匿,早期缺乏特异性临床症状,传统依赖影像学与病理活检的诊断方式存在操作复杂、耗时较长等局限,难以满足早期快速诊断的临床需求,亟需高效、便捷的检测手段辅助疾病的早期识别与病情评估^[1]。

尿细胞学检测具备无创、操作简便、可重复取样等优势,是UC筛查的常用手段之一,其评分可直接反映尿液中脱落细胞的异型性程度,在肿瘤恶性程度评估中具有基础参考价值^[10]。而CK20 mRNA作为尿路上皮细胞特异性标志物,其表达水平变化与肿瘤细胞的增殖、侵袭行为密切相关,在泌尿系肿瘤的分子诊断中应用广泛^[4, 11-12]。本研究参考权威诊疗规范制定尿细胞学评分标准^[9, 13],对CK20 mRNA联合尿细胞学检测对尿路上皮癌的诊断价值展开研究,结果显示病例组尿细胞学评分、CK20 mRNA水平均显著高于对照组,且HG组、T2~T4期病例的相关指标分别高于LG组、Ta~T1期病例,提示两项指标不仅可区分UC与健康人群,还与UC的恶性程度、临床分期密切相关,与既往研究结论一致^[14]。

分析其机制可能为:尿细胞学评分直接对应肿瘤细胞的异型性——肿瘤恶性程度越高,细胞形态学异常越显著,评分随之升高;而CK20作为上皮细胞骨架蛋白,其mRNA表达量随尿路上皮癌细胞的异常增殖而升高,且肿瘤浸润深度增加(分期进展)时,肿瘤细胞脱落入尿液的数量增多,进一步提高CK20 mRNA的检出水平。一致性检验结果显示两者呈正相关,说明二者检测结果互补。

ROC曲线分析显示,联合检测的AUC(0.9057)显著高于单一指标,且具备较高的阳性预测值与阴性预测值,说明联合检测可有效提升UC诊断效能。其原因可能在于:尿细胞学对形态学异常显著的肿瘤识别能力较强,但对早期低异型性肿瘤易漏诊;而CK20 mRNA可捕捉分子层面的早期异常,弥补细胞学检测的不足,二者结合形成“形态+分子”的互补效应。亚组分析显示,联合检测在不同性别、年龄人群中效能稳定,且对膀胱、肾盂、输尿管等不同部位UC均有较好诊断价值,普适性较强。

与临床常用的FISH检测相比,本研究中联合检测的诊断效能相当,但联合检测操作更简便、检测周期更短(约4~6h)、成本更低(约200元/例),更适合基层医院及大规模筛查应用^[15]。这一优势使得该联合检测方案在临床推广中更具可行性,尤其适用于资源有限地区的UC筛查与随访。

综上,尿细胞学评分与CK20 mRNA水平升高与尿路上皮癌密切相关,且与肿瘤的分期显著相关;二者联合检测可有效提升尿路上皮癌的诊断效能,是一种兼具便捷性与准确性的早期诊断策略,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 陶子豪,关豹,徐纯如,等. 2024年上尿路尿路上皮癌诊治进展[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2025, 17(1):55-61.
- [2] Humayun-Zakaria N, Ward DG, Arnold R, et al. Trends in urine biomarker discovery for urothelial bladder cancer: DNA, RNA, or protein[J]? Transl Androl Urol, 2021, 10(6): 2787-2808.
- [3] 罗裕春,刘宏伟. 尿路上皮癌免疫治疗生物标志物的多维特征与临床转化挑战[J]. 现代泌尿外科杂志, 2026, 31(1):84-90.
- [4] 曾玉梅,杜娟,陈应智,等. GATA3、CK20在膀胱尿路上皮癌中的表达和意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(6):535-538.
- [5] Mi Y, Zhao Y, Shi F, et al. Diagnostic accuracy of urine cytokeratin 20 for bladder cancer: A meta-analysis[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2019, 15(2):e11-e19.
- [6] 陆晓辉,张君帅,扎西普赤,等. 实时荧光定量PCR检测慢性髓性白血病患者BCR/ABL(P210)mRNA水平的价值分析[J]. 黑龙江医药, 2025, 38(2):445-448.
- [7] 计锐,郑君芳. m6A甲基化修饰与泌尿系统肿瘤关系的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1):141-144+156.
- [8] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会, 中国临床肿瘤学会泌尿肿瘤专家委员会. 中国尿路上皮癌诊疗指南(2023版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9(3): 1-37.
- [9] 张明,齐进春. 2019版中国泌尿外科前列腺癌诊断治疗指南更新要点解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(10):1117-1122+1154.
- [10] Wojcik EM, Kurtycz DFI, Rosenthal DL. We'll always have Paris The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2022 [J]. J Am Soc Cytopathol, 2022, 11(2):62-66.
- [11] Rasti A, Khalili M, Fakhri Yasser AM, et al. Evaluation of IGF2, KRT14, and KRT20 as Urinary Biomarkers in Patients with Bladder Cancer [J]. Rep Biochem Mol Biol, 2023, 11(4):710-719.
- [12] 王磊,李洋,于汝通. P63、CK20在非肌层浸润性膀胱癌中的表达及意义[J]. 中国医刊, 2023, 58(7):722-725.
- [13] Singh A, Khan AA, Ahluwalia C, et al. Diagnostic Accuracy of the Second Edition of the Paris System for Reporting High-Grade Urothelial Carcinoma in Urinary Cytology [J]. Acta Cytol, 2024, 68(6):525-531.
- [14] 刘鹏,任涛. CK20和CK5免疫组化结果作为上尿路上皮癌分子识别标记及在评估患者预后中的作用[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(2):128-131.
- [15] 张粉娟,王雷,董兵卫,等. CK20、ERBB2及PYCR1表达在BUC患者的肿瘤分级及预后中的价值[J]. 国际泌尿系统杂志, 2025, 45(6):54-59.

(上接第990页)

- 患者肝功能分级的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(7):954-958, 976.
- [10] 段佳悦,史清峰,王明光,等. 血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和内皮抑素在肝硬化中的表达及意义[J]. 临床荟萃, 2018, 33(5):427-430.
 - [11] 郑盛,唐映梅,杨晋辉,等. 血清VEGF及TGF-β1在肝纤维化患者中的表达及其意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(6):803-805.
 - [12] Shu G, Dai C, Yusuf A, et al. Limonin relieves TGF-β-induced hepatocyte EMT and hepatic stellate cell activation in vi-

- tro and CCl4-induced liver fibrosis in mice via upregulating Smad7 and subsequent suppression of TGF-β/Smad cascade [J]. J Nutr Biochem, 2022, 107:109039.
- Carson JP, Robinson MW, Ramm GA, et al. RNA sequencing of LX-2 cells treated with TGF-beta1 identifies genes associated with hepatic stellate cell activation [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(12):7677-7688.
- [13] 丁欢. 血清肝纤维化指标与TIMP-1检测对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断效能及对肝硬化程度的关联性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(103):89-93.

血清 ESPL1、USP7、泌乳素水平与乙型肝炎肝硬化患者肝硬化分期的关系及预后评估价值

张凌 杨佳* 刘琳

【摘要】目的 探讨血清外纺锤体极样蛋白1(ESPL1)、泛素特异性蛋白酶7(USP7)、泌乳素水平与乙型肝炎肝硬化患者肝硬化分期及预后的关系。**方法** 选取2021年6月至2024年6月中国医科大学附属盛京医院收治的100例乙型肝炎肝硬化患者(A组)、100例乙型肝炎患者(B组)为研究对象。根据肝硬化分期标准将A组患者分为1~2期组(39例)、3~4期组(46例)和5期组(15例)。采用ELISA法检测血清ESPL1、USP7、泌乳素水平,分析血清指标与肝硬化分期的相关性。对A组患者随访1年,根据预后情况分为预后不良组(31例)和预后良好组(69例),通过Logistic回归分析预后影响因素,并采用ROC曲线和DCA曲线评估血清指标的预后价值。**结果** A组血清ESPL1、USP7、泌乳素水平显著高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清ESPL1、USP7、泌乳素水平:5期组>3~4期组>1~2期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清ESPL1、USP7、泌乳素水平与肝硬化分期均呈正相关($P<0.05$)。预后不良组ESPL1、USP7、泌乳素水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),三指标水平升高为患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。血清ESPL1、USP7、泌乳素联合检测预测预后不良的AUC高于单独检测($P<0.05$),且联合检测具有更高的临床净获益。**结论** 乙型肝炎肝硬化患者血清ESPL1、USP7、泌乳素水平升高与肝硬化加重和预后不良相关,联合检测可提高预后评估价值。

【关键词】 乙型肝炎肝硬化;外纺锤体极样蛋白1;泛素特异性蛋白酶7;泌乳素;肝硬化分期;预后评估

Relationship between serum ESPL1, USP7, and prolactin levels and the prognostic value of liver cirrhosis stage in patients with hepatitis B cirrhosis

ZHANG Ling, YANG Jia*, LIU Lin

(Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, China, 110000)

【ABSTRACT】 Objective To explore the relationship between serum levels of extra spindle poles like 1 (ESPL1), ubiquitin specific peptidase 7 (USP7), prolactin with liver cirrhosis staging and prognosis in patients with hepatitis B cirrhosis. **Methods** From June 2021 to June 2024, 100 patients with hepatitis B cirrhosis (group A), and 100 patients with hepatitis B (group B) who visited Shengjing Hospital affiliated with China Medical University were chosen as the study participants. Patients in group A were categorized into stages 1-2 (39 cases), stages 3-4 (46 cases), and stage 5 (15 cases) based on the liver cirrhosis staging criteria. The ELISA method was used to measure the levels of serum ESPL1, USP7, and prolactin, and the relationship between serum indicators and liver cirrhosis staging was examined. Patients in group A were monitored for 1 year and divided into a poor prognosis group (31 cases) and a good prognosis group (69 cases) based on their outcomes. Logistic regression was used to identify prognostic factors. In addition, ROC curve and DCA curve were employed to assess the prognostic significance of serum indicators. **Results** Group A had significantly higher levels of serum ESPL1, USP7, and prolactin compared to group B ($P<0.05$). The levels of serum ESPL1, USP7, and prolactin were as follows: stage 5 group >stages 3~4 group >stages 1~2 group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). These levels of serum ESPL1, USP7, and prolactin were positively correlated with the staging of liver cirrhosis ($P<0.05$). The levels of ESPL1, USP7, and prolactin in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Elevated levels of these three indicators were identified as risk factors for poor prognosis in patients ($P<0.05$). The combined detection of serum ESPL1, USP7, and prolactin had a higher AUC in predicting poor prognosis than individual detection ($P<0.05$), and provided a higher clinical net benefit. **Conclusion** Elevated levels of serum ESPL1, USP7,

作者单位:中国医科大学附属盛京医院感染科,辽宁,沈阳110000

*通信作者:杨佳, E-mail:290341826@qq.com

and prolactin in patients with hepatitis B cirrhosis are associated with worsening cirrhosis and a poor prognosis. Combined detection can improve the value of prognostic evaluation.

[KEY WORDS] Hepatitis B cirrhosis; Extra spindle poles like 1; Ubiquitin specific peptidase 7; Prolactin; Cirrhosis staging; Prognosis evaluation

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致慢性乙型肝炎,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌,严重威胁患者生命健康^[1]。目前,乙型肝炎疫苗覆盖率仍然较低,预防疾病进展的有效措施仍未得到充分利用^[2]。据统计^[3],病毒性肝炎所致肝硬化中HBV感染占比达42%,是主要致病因素。肝硬化易合并多种并发症,显著降低患者生存率^[4]。因此,准确评估肝硬化分期及预测预后对指导治疗至关重要。外纺锤体极样蛋白1(extra spindle poles like 1, ESPL1)作为细胞周期调节蛋白酶,近年发现其在肝细胞癌等肿瘤中高表达,与疾病进展相关,可能参与肝纤维化过程^[5-6]。泛素特异性蛋白酶7(ubiquitin specific peptidase 7, USP7)是去泛素化酶,通过调控 Smad2 和 Smad3 稳定性纤维化过程^[7-8],但其在肝纤维化中的病理机制尚不明确。泌乳素在肝硬化患者中水平异常增加,被认为是潜在分期标志物^[9]。本研究检测三者水平,分析其与乙型肝炎肝硬化患者肝硬化分期的相关性,为临床提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年6月至2024年6月至中国医科大学附属盛京医院就诊的100例乙型肝炎肝硬化患者为A组,纳入标准:①符合乙型肝炎诊断标准,且组织学检查符合肝硬化^[10-11];②年龄≥18岁;③近3个月未接受抗病毒、抗纤维化和保肝治疗;④同期未参与其他研究。排除标准:①合并其他肝脏疾病;②合并恶性肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病;③妊娠期、哺乳期;④合并心肺功能不全;⑤合并精神障碍或认知功能障碍。选取同期至院就诊的100例确诊为乙型肝炎患者为B组,近3个月未接受抗病毒、抗纤维化和保肝治疗。本研究已获本院伦理委员会批准。患者及家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清ESPL1、USP7、泌乳素水平检测

所有研究对象均于清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,静置后3 000 r/min,离心半径10 cm离心10 min,分离血清,置于-80℃冰箱保存待测。利用ELISA试剂盒检测血清ESPL1(ml105000,上海酶联生物)、USP7(CB19337-Hu,上海科艾博生物)、泌乳素(D711066,生工生物工程)水平。

1.2.2 肝硬化分期评估

根据《肝硬化诊治指南》中的肝硬化分期标准将A组患者分为1~2期组(39例)、3~4期组(46例)和5期组(15例)^[11]。

1.2.3 临床资料收集

除收集乙型肝炎肝硬化患者人口资料外,统计患者并发症情况和肝功能指标[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血清白蛋白(albumin, ALB)]。

1.2.4 预后评估

从A组患者入组开始随访,为期1年,通过电话或门诊记录统计患者发生肝衰竭、肝癌或死亡情况,发生患者列为预后不良组(31例),未发生患者列为预后良好组(69例)。

1.3 统计学分析

利用SPSS 27.0分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料表示为 $(\bar{x} \pm s)$,两组间比较采用 t 检验,三组间比较采用单因素方差检验,两两比较行SNK- q 检验;血清指标水平与肝硬化分期的相关性采用Spearman分析;A组患者预后不良的影响因素采用Logistic回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)分析血清指标的预后价值。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组血清ESPL1、USP7、泌乳素水平比较

B组血清ESPL1、USP7、泌乳素水平低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同肝硬化分期下血清ESPL1、USP7、泌乳素水平比较

血清ESPL1、USP7、泌乳素水平:5期组>3~4期组>1~2期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清ESPL1、USP7、泌乳素水平与肝硬化分期的相关性

相关性分析显示,血清ESPL1、USP7、泌乳素水平与肝硬化分期呈正相关($r = 0.512, 0.503, 0.519, P$ 均 < 0.001)。

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

组别	n	年龄(岁)	性别(例)		体重指数(kg/m ²)	乙型肝炎家族史	
			男	女		有	无
A组	100	51.82±8.61	59(59.00)	41(41.00)	23.54±2.26	17(17.00)	83(83.00)
B组	100	52.44±8.70	54(54.00)	46(46.00)	23.46±2.31	13(13.00)	87(87.00)
t/χ^2 值		0.507		0.509	0.248		0.627
P值		0.613		0.476	0.805		0.428

表2 两组血清ESPL1、USP7、泌乳素水平比较 [($\bar{x}\pm s$), ng/L]

组别	n	ESPL1	USP7	泌乳素
A组	100	4.62±0.72	29.37±5.04	42.75±7.00
B组	100	3.74±0.69	22.71±3.93	35.49±5.83
t值		8.824	10.421	7.969
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 比较不同肝硬化分期下血清ESPL1、USP7、泌乳素水平 [($\bar{x}\pm s$), ng/mL]

组别	n	ESPL1	USP7	泌乳素
1~2期组	39	4.05±0.68	25.66±4.82	38.04±6.97
3~4期组	46	4.82±0.72 ^a	30.47±5.11 ^a	43.16±7.42 ^a
5期组	15	5.47±0.78 ^{ab}	35.61±5.53 ^{ab}	53.75±7.74 ^{ab}
F值		24.878	22.953	25.253
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与1~2期组相比,^aP<0.05;与3~4期组相比,^bP<0.05。

2.5 不同预后情况下乙型肝炎肝硬化患者的临床资料比较

经比较,预后不良组消化道出血患者占比、ALT、AST、ALP、ESPL1、USP7、泌乳素水平高于预后良好组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 比较不同预后情况下乙型肝炎肝硬化患者的临床资料 [($\bar{x}\pm s$), n(%)]

组别	预后良好组 (n=69)	预后不良组 (n=31)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	51.43±8.57	52.68±8.72	0.671	0.504
性别(男)	43(62.32)	16(51.61)	1.014	0.314
体重指数(kg/m ²)	23.46±2.25	23.71±2.29	0.511	0.610
乙型肝炎家族史	11(15.94)	6(19.35)	0.177	0.674
饮酒史	13(18.84)	7(22.58)	0.187	0.665
高血压	9(13.04)	5(16.13)	0.169	0.681
高脂血症	11(15.94)	7(22.58)	0.639	0.424
消化道出血	9(13.04)	11(35.48)	6.732	0.009
ALT(U/L)	47.26±7.89	56.07±9.34	4.874	<0.001
AST(U/L)	42.44±7.07	50.18±8.36	4.780	<0.001
ALP(U/L)	164.92±27.51	188.37±31.40	3.771	<0.001
ALB(g/L)	29.75±4.96	29.03±4.84	0.676	0.500
ESPL1(ng/mL)	4.23±0.65	5.48±0.88	7.939	<0.001
USP7(ng/mL)	26.62±4.62	35.49±6.04	8.049	<0.001
泌乳素(ng/mL)	38.92±6.51	51.28±8.17	8.097	<0.001

2.6 乙型肝炎肝硬化患者预后的多因素分析

ALT、AST、ALP均为肝功能指标,存在较强共线性,故仅将ALT、消化道出血(无=0、有=1)、ESPL1、USP7、泌乳素纳为自变量,分析这些自变量对乙型肝炎肝硬化患者预后(良好=0、不良=1)的影响,结果显示,有消化道出血和ALT、ESPL1、USP7、泌乳素水平升高为患者预后不良的危险因素(P均<0.001)。见表5。

2.7 血清ESPL1、USP7、泌乳素对乙型肝炎肝硬化患者的预后价值

绘制ROC曲线显示,血清ESPL1、USP7、泌乳素联合与预后的曲线下面积(area under curve, AUC)最大,为0.901,优于单一检测(P<0.05)。见表6、图1。

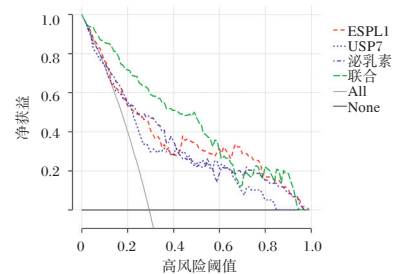


图1 DCA 曲线图

3 讨论

乙型肝炎肝硬化进展涉及肝细胞损伤、炎症反应及纤维化等多个环节^[4,12]。准确评估病情及预后是临床治疗的关键,但Child-Pugh分级存在主观性,不能完全反映肝脏病理生理变化^[13]。因此,寻找客观血清学指标具有重要意义。本研究聚焦ESPL1、USP7、PRL三个指标,探讨其与乙型肝炎肝硬化分期及预后的关联。

ESPL1作为细胞周期调节蛋白酶,在肝细胞癌组织中高表达,与肿瘤分期和预后相关,而肝纤维化、肝硬化是肝细胞癌进展的病理基础^[6,14]。本研究发现,A组患者血清ESPL1水平显著高于B组患者,且随分期进展逐渐升高,这与Wang^[15]、Feng等^[16]的研究一致,提示ESPL1可能通过调节细胞周期促进肝纤维化及肝硬化进展。此外,本研究中预后不良组ESPL1水平显著升高,多因素回归分析其为预后不良

表5 乙型肝炎肝硬化患者预后不良的多因素分析结果

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
ALT	0.933	0.188	24.606	2.541	1.758~3.673	<0.001
消化道出血	1.087	0.247	19.375	2.966	1.828~4.813	<0.001
ESPL1	1.132	0.305	13.776	3.102	1.706~5.640	<0.001
USP7	1.206	0.265	20.710	3.340	1.987~5.615	<0.001
泌乳素	1.106	0.229	23.323	3.022	1.929~4.734	<0.001

表6 血清ESPL1、USP7、泌乳素的预后价值

变量	AUC	截断值	95% CI	灵敏度	特异度	Youden指数
ESPL1(ng/mL)	0.797	4.482	0.727~0.866	0.746	0.702	0.448
USP7(ng/mL)	0.795	31.601	0.726~0.864	0.729	0.737	0.466
泌乳素(ng/mL)	0.797	44.689	0.727~0.866	0.746	0.745	0.490
联合	0.901		0.859~0.943	0.949	0.695	0.644

危险因素,且血清 ESPL1 \geq 4.482 ng/mL 提示患者可能预后不良,表明 ESPL1 可作为乙型肝炎肝硬化病情及预后评估的潜在指标。

USP7 可通过去泛素化修饰稳定靶蛋白表达,参与凋亡、炎症及纤维化等过程^[17]。研究表明^[8,18],USP7 可通过稳定 Smad2 和 Smad3 促进 TGF- β 1 介导的肺纤维化,且在肝细胞癌中高表达并通过激活蛋白激酶 B 通路促进肿瘤进展。本研究发现,血清 USP7 水平在 A 组患者中显著升高,且与肝硬化分期呈正相关,这可能是由于 USP7 通过去泛素化作用稳定纤维化相关信号通路节点蛋白,增加促纤维化蛋白分泌,促进肝硬化进展。本研究还显示血清 USP7 水平升高可能不利于患者预后,其预测预后不良的 AUC 为 0.795,表明 USP7 可能作为肝硬化预后评估的潜在生物标志物。

泌乳素主要由垂体分泌,具有保肝作用,在肝脏损伤后急性升高,是一种内源性保护机制^[19]。近年研究发现^[20],泌乳素异常与代谢相关性脂肪肝病及肝纤维化密切相关。本研究结果显示,A 组患者血清泌乳素水平升高,且随着分期进展逐渐上升,这与 Waseem 等^[9]的研究结果一致,可能是由于肝硬化导致肝功能受损,对泌乳素的代谢需求增加,进而激活肌成纤维细胞,加重肝纤维化。在本研究中,血清泌乳素水平增加可能预示患者预后不良,当患者血清泌乳素水平高于 44.689 ng/mL 时可能具有较高的预后不良风险。本研究进一步探讨三者联合检测的预后价值,发现三者联合检测的 AUC 明显高于单独检测,且具有更高的临床净获益,这可能与 ESPL1、USP7 和泌乳素从不同病理生理过程反映肝硬化进展有关,ESPL1 关联细胞周期异常,USP7 参与纤维化信号调控,泌乳素反映肝功能代谢状态,协同检测可全面评估病情,提高预后评估的准确度。

综上所述,血清 ESPL1、USP7、泌乳素水平升高与乙型肝炎肝硬化分期进展密切相关,三者联合检测可提高预后准确度,可能在临床工作中为治疗决策提供重要参考。

参考文献

- [1] Kramvis A, Chang KM, Dandri M, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(11): 727-745.
- [2] Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(8):524-537.
- [3] Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8):724-735.
- [4] Premkumar M, Anand AC. Overview of complications in cirrhosis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(4):1150-1174.
- [5] Zhong Y, Zheng C, Zhang W, et al. Pan-cancer analysis and experimental validation identify the oncogenic nature of ESPL1: potential therapeutic target in colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1):11-17.
- [6] Song R, Huang J, Yang C, et al. ESPL1 is elevated in hepatocellular carcinoma and predicts prognosis [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15(1):8381-8398.
- [7] Wang L, Zhang Y, Yu T, et al. The role and mechanism of deubiquitinase USP7 in tumor-associated inflammation [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(12):27-34.
- [8] Tang F, Gong H, Ke T, et al. USP7 promotes TGF- β 1 signaling by de-ubiquitinating Smad2/Smad3 in pulmonary fibrosis [J]. *Discov Med*, 2024, 36(187):1616-1626.
- [9] Waseem A, Jamal A, Qadir A, et al. Serum prolactin as a marker of the severity of liver cirrhosis in a tertiary hospital in india: a cross-sectional study [J]. *Niger J Clin Pract*, 2024, 27(7):844-849.
- [10] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(6):401-427.
- [11] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11):846-865.
- [12] Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, et al. Liver fibrosis: pathophysiology and clinical implications [J]. *WIREs Mech Dis*, 2021, 13(1):14-20.
- [13] Yang H, Zhang B, Peng C, et al. Predictive value of serum lactate levels for mortality in patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis: a retrospective analysis [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2024, 85(12):1-10.
- [14] 黄龙, 梁红倩, 任澳丽, 等. 血清外纺锤体极样蛋白 1 (ESPL1) 在 HBV 相关肝纤维化进程中的诊断价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(9):1785-1789.
- [15] Wang R, Zang W, Hu B, et al. Serum ESPL1 can be used as a biomarker for patients with hepatitis B virus-related liver cancer: a chinese case-control study [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19(2):153-161.
- [16] Feng LH, Wei L, Hu B, et al. Evaluation of serum ESPL1 as a biomarker for early diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2025, 15(2):157-166.
- [17] Kitamura H. Ubiquitin-specific proteases (USPs) and metabolic disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):32-39.
- [18] Su C, Zhang H, Mo J, et al. SP1-activated USP27X-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via USP7-mediated AKT stabilisation [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(1):15-23.
- [19] Xu L, Yuan Y, Che Z, et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):93-101.
- [20] Zhu C, Ma H, Huang D, et al. J-shaped relationship between serum prolactin and metabolic-associated fatty liver disease in female patients with type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(3):81-93.

瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚对开颅手术脑灌注、Nrf2/HO-1 通路的影响

符婷婷¹ 曾海华¹ 万一^{2*}

[摘要] **目的** 探讨瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚对开颅手术脑灌注、核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)通路的影响。**方法** 选取2024年3月至2025年7月于长沙市第三医院接受开颅手术的患者58例为研究对象,根据随机数表法分为联合组(瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚, $n=29$)和七氟醚组(闭环靶控吸入七氟醚, $n=29$),比较两组患者手术相关指标、脑灌注情况、应激指标、炎症指标。**结果** 联合组术后苏醒睁眼时间、拔管时间低于七氟醚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。切皮时(T1)、切开硬膜时(T2)、关闭硬膜时(T3)联合组颅内压(ICP)、脑灌注压(CPP)高于七氟醚组,T2联合组颈静脉球血氧饱和度($SjvO_2$)高于七氟醚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组Nrf2、HO-1高于七氟醚组,丙二醛(MDA)低于七氟醚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组白介素-18(IL-18)、核因子- κ B(NF- κ B)、C反应蛋白(CRP)低于七氟醚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚可以促进开颅手术患者恢复,改善脑灌注情况,抑制氧化应激和炎症反应。

[关键词] 瑞芬太尼;闭环靶控;七氟醚;开颅手术;脑灌注;核因子E2相关因子2;血红素加氧酶-1

Effects of remifentanil combined with closed-loop target-controlled inhalation sevoflurane on cerebral perfusion and the Nrf2/HO-1 pathway during craniotomy

FU Tingting¹, ZENG Haihua¹, WAN Yi^{2*}

(1. Department of Anesthesiology, 2. Department of Neurosurgery, Changsha Third Hospital, Changsha, Hunan, China, 410000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of remifentanil combined with closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane on cerebral perfusion and the nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway during craniotomy. **Methods** A total of 58 patients who underwent craniotomy at the Third Hospital of Changsha from March 2024 to July 2025 were selected as research subjects. They were divided into two groups: the combined group (remifentanil combined with closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane, $n=29$) and the sevoflurane group (closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane, $n=29$) using the random number table method. The surgical-related indicators, cerebral perfusion conditions, stress indicators and inflammatory indicators of the two groups of patients were compared. **Results** The postoperative awakening time and extubation time in the combined group were lower than those in the sevoflurane group, with statistically significant differences ($P<0.05$). At the time of skin incision (T1), dura mater incision (T2), and dura mater closure (T3), the intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP) in the combined group were higher than those in the sevoflurane group, and the jugular bulb oxygen saturation ($SjvO_2$) in the combined group at T2 was higher than that in the sevoflurane group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of Nrf2 and HO-1 in the combined group were higher than those in the sevoflurane group, while malondialdehyde (MDA) was lower than that in the sevoflurane group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The interleukin-18 (IL-18), nuclear factor- κ B (NF- κ B), and C-reactive protein (CRP) in the combined group were lower than those in the sevoflurane group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Remifentanil combined with closed-loop target-controlled inhalation of sevo-

基金项目:湖南创新型省份建设专项项目(2024JJ7558)

作者单位:1.长沙市第三医院麻醉科,湖南,长沙 410000

2.长沙市第三医院神经外科,湖南,长沙 410000

*通信作者:万一, E-mail: 18711085659@163.com

flurane can promote the recovery of patients undergoing craniotomy. This combination can also improve cerebral perfusion, inhibit oxidative stress, and reduce inflammatory responses.

[KEY WORDS] Remifentanyl; Closed-loop target control; Sevoflurane; Craniotomy; Cerebral perfusion; Nuclear factor E2-related factor 2; Heme oxygenase-1

开颅手术中,手术创伤及麻醉管理不当均可能引发脑缺血再灌注损伤、氧化应激及炎症反应,影响脑功能恢复^[1]。因此,维持稳定脑灌注并抑制相关病理生理反应,对于患者预后具有重要意义。核因子E2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(Heme oxygenase 1, HO-1)通路可调控抗氧化与抗炎反应,在多种疾病中起保护作用^[2]。可调控抗氧化与抗炎反应,在多种疾病中起保护作用^[3]。但其浓度波动可能导致血流动力学改变,影响脑灌注与氧平衡。闭环靶控吸入技术通过实时监测脑电双频指数等效应指标,自动反馈调节麻醉药输注速率,实现了给药的个体化与精确化,能够为患者提供更加稳定的麻醉深度,从而为维持更稳定的脑灌注创造条件^[4]。瑞芬太尼是一种阿片受体激动剂,可以跨越血脑屏障,发挥镇痛与麻

醉作用,还能抑制应激反应,维持血流动力学平稳^[5]。本研究旨在探讨瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚对开颅手术脑灌注、Nrf2/HO-1通路的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2024年3月至2025年7月于长沙市第三医院接受开颅手术的患者58例为研究对象,根据随机数表法分为联合组(瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚, $n=29$)和七氟醚组(闭环靶控吸入七氟醚, $n=29$)。两组性别、年龄、美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

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

组别	n	性别		年龄(岁)	ASA分级	
		男	女		I级	II级
七氟醚组	29	15(51.72)	14(48.28)	62.89±7.15	13(44.83)	16(55.17)
联合组	29	16(55.17)	13(44.83)	63.42±7.38	11(37.93)	18(62.07)
$t/\chi^2/Z$ 值		0.069		0.278	0.529	
P 值		0.792		0.782	0.597	

纳入标准:①根据影像学 and 临床综合诊断结果^[6],进行开颅手术治疗;②ASA分级I~II级^[7];③年龄≥18岁,病历等临床资料有效、完整;④精神状态正常,具备良好的沟通能力;⑤患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并认知功能障碍、血液性疾病;②合并先天性颅脑发育不全、恶性肿瘤;③合并肝肾等重要器官严重器质性病变、心律失常等心脏性病变;④并严重视听障碍、感染性疾病;⑤患者对瑞芬太尼、七氟醚存在过敏反应。本研究经长沙市第三医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

患者进入手术室后,建立静脉通路,监测心电图、脑电双频指数(Bispectral index, BIS)等。麻醉诱导前,联合组持续输注瑞芬太尼1~2 $\mu\text{g}(\text{kg}\cdot\text{h})$ (国药集团工业有限公司廊坊分公司),七氟醚组输注等容量生理盐水,均持续至术毕。麻醉诱导方案为依次静脉注射0.5~0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司)、0.04~0.05 mg/kg 咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司)、0.2~0.3 mg/kg 环泊酚(辽宁海思科制药有限公司)和0.6 mg/kg 罗库溴铵(浙江华海药业股份有限公司)。诱导完成后行气管插管,接麻醉机实施机械通气,其中潮气量设置为6~8 mL/kg ,呼吸频率设置为10~14次/分钟,吸呼比为1:2,氧流量设置为2 L/min ,吸入氧浓度设置为50%,维持呼气末二氧化碳分压在35~45 mmHg 间。麻醉维

持采用闭环靶控吸入七氟醚(鲁南贝特制药有限公司),系统以BIS值45~55为调控目标,通过实时反馈自动调节七氟醚靶浓度;BIS值降至60并持续15秒以上时,系统自动启动闭环反馈控制;初始靶浓度设为3.0%。术毕调零,并提高氧流量加速洗出,肌松维持根据监测结果酌情追加罗库溴铵0.1~0.2 mg/kg 。术后均使用静脉自控镇痛泵,配方为2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼、4.0 mg 昂丹司琼(重庆莱美药业股份有限公司),以生理盐水稀释至100 mL 。镇痛泵参数设置为:负荷剂量5 mL ,背景输注速率2 mL/h ,单次按压剂量0.5 mL ,锁定时间15 min 。镇痛持续至术后48 h 。

1.3 观察指标

1.3.1 手术相关指标

记录患者手术时长、术后苏醒睁眼时间及拔管时间。

1.3.2 脑灌注情况

麻醉诱导前(T_0)、切皮时(T_1)、切开硬膜时(T_2)、关闭硬膜时(T_3),通过颅内压监测仪(微智医疗器械有限公司)检测患者颅内压(Intracranial pressure, ICP)、脑灌注压(Cerebral perfusion pressure, CPP),应用血气分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司)检测患者颈静脉球血氧饱和度(Jugular venous oxygen saturation, SjvO_2)。

1.3.3 应激指标

术前、术后24 h ,抽取4 mL 患者空腹静脉血,以3 500 r

min的转速将静脉血离心10 min,分离上清液,通过硫代巴比妥酸法检测丙二醛(Malondialdehyde, MDA),运用酶联免疫吸附试验检测Nrf2、HO-1。

1.3.4 炎症指标

术前、术后24 h,采集患者4 mL空腹静脉血,以3 000 r/min的转速将静脉血离心15 min,取上层血清,应用酶联免疫吸附试验检测白介素-18(Interleukin-18, IL-18)、核因子-κB(Nuclear factor kappa-B, NF-κB)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内不同时间点比较采用重复测量方差分析,若交互作用显著则进行简单效应分析。计数资料采用n(%)表示,执行χ²检验,等级资料组间比较执行Mann-Whitney U检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术相关指标比较

两组手术时长比较差异无统计学意义(P>0.05),联合组术后苏醒睁眼时间、拔管时间低于七氟醚组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组手术相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时长 (min)	术后苏醒睁眼时间 (min)	拔管时间 (min)
七氟醚组	29	249.65±28.10	23.52±5.37	28.19±4.45
联合组	29	247.36±27.13	18.94±5.28	22.51±4.39
t值		0.316	3.275	4.893
P值		0.753	0.002	<0.001

2.2 两组脑灌注情况比较

T0两组ICP、SjVO₂、CP比较差异无统计学意义(P>0.05),T1两组ICP均升高,联合组低于七氟醚组,T2两组ICP均降低,联合组高于七氟醚组,T3两组ICP均升高,联合

组高于七氟醚组;T1两组CPP均降低,联合组高于七氟醚组,T2、T3两组CPP均升高,联合组高于七氟醚组;T2两组SjVO₂均降低,联合组高于七氟醚组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组脑灌注情况比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	七氟醚组(n=29)	联合组(n=29)	t值	P值
ICP(mmHg)	T0	15.25±3.11	15.34±3.16	0.109	0.913
	T1	21.63±3.54 ^a	18.47±3.31 ^a	3.511	0.001
	T2	9.28±2.13 ^{ab}	11.53±2.32 ^{ab}	3.847	<0.001
	T3	11.0±2.65 ^{abc}	13.2±2.74 ^{abc}	3.179	0.002
CPP(mmHg)	T0	83.46±5.61	83.51±5.64	0.034	0.973
	T1	58.73±3.05 ^a	66.59±4.22 ^a	8.129	<0.001
	T2	64.3±4.14 ^{ab}	73.2±5.13 ^{ab}	7.254	<0.001
	T3	75.40±5.12 ^{abc}	79.75±5.23 ^{abc}	3.201	0.002
SjVO ₂ (%)	T0	69.57±7.08	69.31±7.26	0.138	0.891
	T1	65.48±6.12 ^a	67.06±6.43	0.959	0.342
	T2	58.49±5.16 ^{ab}	61.52±5.28 ^{ab}	2.210	0.031
	T3	63.51±6.83 ^{bc}	65.29±6.90 ^{bc}	0.987	0.328

注:与T0比较,^aP<0.05;与T1比较,^bP<0.05;与T2比较,^cP<0.05。

2.3 两组应激指标比较

术前两组Nrf2、MDA、HO-1比较差异无统计学意义(P>0.05),术后联合组Nrf2、HO-1高于七氟醚组,MDA低于七氟醚组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组炎症指标比较

术前两组IL-18、NF-κB、CRP比较差异无统计学意义(P>0.05),术后联合组IL-18、NF-κB、CRP低于七氟醚组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

3 讨论

开颅手术作为治疗颅内疾病的主要手段,但术中机械性牵拉和操作可引起局部脑组织缺血,扰乱氧与葡萄糖代谢,甚至导致细胞水肿或凋亡,对神经功能造成潜在损害^[8]。因此,优化麻醉管理,在确保镇静镇痛的同时维持脑组织良好的灌注与代谢水平,对改善手术预后具有关键意义。基于

表4 两组应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Nrf2(μg/L)		MDA(nmol/mL)		HO-1(μg/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
七氟醚组	29	2.74±0.45	1.26±0.42 ^a	3.14±0.49	8.78±1.23 ^a	7.18±1.22	3.21±0.60 ^a
联合组	29	2.72±0.44	1.55±0.43 ^a	3.16±0.52	6.25±1.16 ^a	7.15±1.23	3.73±0.64 ^a
t值		0.171	2.598	0.151	8.058	0.093	3.192
P值		0.865	0.012	0.881	<0.001	0.926	0.002

注:与术前比较,^aP<0.05。

表5 两组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-18(pg/mL)		NF-κB(ng/mL)		CRP(mg/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
七氟醚组	29	16.82±2.37	31.49±4.18 ^a	28.41±4.25	53.38±7.16 ^a	8.54±1.26	17.33±4.51 ^a
联合组	29	16.87±2.41	24.53±4.06 ^a	28.52±4.27	42.90±6.24 ^a	8.59±1.28	13.84±2.42 ^a
t值		0.080	6.432	0.098	5.942	0.150	3.672
P值		0.937	<0.001	0.922	<0.001	0.881	0.001

注:与术前比较,^aP<0.05。

此,本研究旨在探讨瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚对开颅手术脑灌注、Nrf2/HO-1 通路的影响。

本研究结果显示,联合组术后苏醒睁眼时间、拔管时间低于七氟醚组,T1、T2、T3 联合组 ICP、CPP 高于七氟醚组,T2 联合组 SjVO₂ 高于七氟醚组。七氟醚具有剂量依赖性的脑血管扩张作用,可增加脑血流量^[9]。然而,为抑制手术应激而加深麻醉时,可能引起平均动脉压下降,反而影响灌注。闭环靶控技术能精准维持 BIS 于预设区间,提升麻醉精确性与血流动力学稳定性^[10]。瑞芬太尼通过激动 μ 阿片受体,提供强效镇痛,抑制应激反应,有助于减少七氟醚用量,避免其过量引起的血压波动,从而维持更稳定的 CPP^[11]。此外,瑞芬太尼不仅能抑制脑代谢,减少脑组织氧耗,还可保障脑血流的充足供应,进而维持氧供需平衡。瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚能有效维持颅内环境和脑灌注稳定^[12]。本研究结果显示,联合组 Nrf2、HO-1 高于七氟醚组,MDA、IL-18、NF- κ B、CRP 低于七氟醚组。Nrf2 作为核心转录因子,介导多种抗氧化分子的表达,抑制其活化可影响机体氧化还原平衡^[13]。HO-1 作为 Nrf2 的一个重要下游靶基因,其表达上调有助于减轻氧化损伤与炎症反应。MDA 是脂质与活性氧自由基发生过氧化反应的终末产物,其浓度可有效反映细胞脂质过氧化程度^[14]。IL-18 作为一种主要由巨噬细胞等分泌的促炎细胞因子,可显著加剧炎症反应,其表达水平可判断机体炎症程度^[15]。NF- κ B 是一种转录因子,能诱导促炎因子表达,调节机体对炎症刺激的反应^[16]。CRP 是评估机体炎症水平的重要临床指标,其水平变化与机体炎症微环境密切相关^[17]。闭环靶控吸入七氟醚能激活 Nrf2 信号通路,促使 Nrf2 与分子伴侣 Keap1 解离,进而易位至细胞核内,与抗氧化反应元件结合,启动下游 HO-1 等抗氧化基因的转录和表达,发挥抗氧化作用,同时可抑制 NF- κ B 通路的活化,减少 IL-18 等促炎因子的转录和分泌,进而减少 CRP 等反应蛋白的合成和释放,减轻机体炎症状态^[18]。瑞芬太尼通过稳定血流动力学,减轻脑组织低灌注缺氧,从源头上抑制了氧化应激的诱因,同时其维持内环境稳定的作用有利于细胞信号通路的正常功能,使得七氟醚对 Nrf2 通路的激活能够更持续有效地进行。

综上所述,瑞芬太尼联合闭环靶控吸入七氟醚的麻醉方案,能够为开颅手术患者提供更稳定的脑灌注,并通过激活 Nrf2/HO-1 通路增强抗氧化能力,抑制炎症反应,促进患者术后早期恢复。

参考文献

- [1] Pyne S, Barton G, Turner D, et al. Cost-effectiveness of craniotomy versus decompressive craniectomy for UK patients with traumatic acute subdural haematoma [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(6):e085084.
- [2] Yuan L, Wang Y, Li N, et al. Mechanism of Action and Therapeutic Implications of Nrf2/HO - 1 in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(8):1012.
- [3] 温翔宇,张军宏,朱存良.七氟醚调控 Nrf2/HO-1/HMGB1 通路减轻缺氧诱导的小胶质细胞炎症反应[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2):66-73.
- [4] 李玉霞,彭景燕,王春平,等.右美托咪定对闭环靶控吸入七氟醚麻醉老年腹部手术患者术后谵妄发生和炎症因子、AChE 活性的影响[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8):996-999.
- [5] Dong R, Li F, Li B, et al. Effects of an Early Intensive Blood Pressure-lowering Strategy Using Remifentanyl and Dexmedetomidine in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter, Prospective, Superiority, Randomized Controlled Trial[J]. *Anesthesiology*, 2024, 141(1):100-115.
- [6] 张伟,王政.中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16):811-818.
- [7] Shivali S, Thiagarajan P. A practical guide to the American Society of Anesthesiologists - physical status classification (ASA-PS)[J]. *Indian J Anaesth*, 2022, 66(4):299-300.
- [8] 范华荣,陈晓燕,黄永军.七氟烷、异丙酚分别结合瑞芬太尼麻醉对颅脑创伤开颅手术患者血清 UCH-L1 及 MBP 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(6):1339-1343.
- [9] 刘俊鹏,刘世娅,张震,等.瑞马唑仑与七氟醚维持麻醉对腹腔镜 Trendelenburg 体位手术患者颅内压和脑氧合的影响[J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(13):2088-2093.
- [10] 李玉霞,彭景燕,王春平.闭环靶控吸入七氟醚在老年腹部手术中的应用[J]. *中国医刊*, 2022, 57(3):324-327.
- [11] 郭雪进,顾荣,吉林.瑞马唑仑复合瑞芬太尼对老年髋部骨折患者术后疼痛、炎症应激及免疫功能的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(12):2324-2328.
- [12] 张宁,程燕,刘永堂,等.右美托咪定联合瑞芬太尼在脑卒中患者介入取栓术中的应用效果及对脑代谢和抗氧化的影响[J]. *中国医药*, 2025, 20(3):376-381.
- [13] Yang J, Mo J, Dai J, et al. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO - 1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1079.
- [14] Bergin P, Leggett A, Cardwell CR, et al. The effects of vitamin E supplementation on malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):126.
- [15] Vecchié A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL - 18 and infections: Is there a role for targeted therapies[J]? *J Cell Physiol*, 2021, 236(3):1638-1657.
- [16] 陶斯雨,李亚,陈镭,等.中药活性成分、复方通过 NF- κ B 信号通路干预急性肺损伤的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(8):98-105.
- [17] 任飞,刘召芳.噻托溴铵治疗 AECOPD 并发 II 型呼吸衰竭的疗效观察及对炎症因子的影响[J]. *中国基层医药*, 2025, 32(7):1006-1012.
- [18] Xu J, Ye Y, Shen H, et al. Sevoflurane: an opportunity for stroke treatment[J]. *Med Gas Res*, 2024, 14(4):175-179.

CGF联合冠向复位瓣术修复牙龈瘤切除术后组织缺损的临床效果及对龈沟液sICAM-1、IL-18的影响

刘怡然¹ 于天南² 李雅丽¹ 李盼盼³ 董世涛^{3*}

【摘要】目的 分析浓缩生长因子(CGF)联合冠向复位瓣术(CAF)修复牙龈瘤切除术后组织缺损的临床效果及对龈沟液可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)、白细胞介素-18(IL-18)的影响。方法 采用随机数字表法将2023年3月至2025年2月承德市口腔医院收治的162例牙龈瘤切除术后组织缺损患者分入两组,对照组($n=81$)接受CAF治疗,观察组($n=81$)在对照组基础上加用CGF。比较两组优良率、牙龈恢复指标、龈沟液sICAM-1与IL-18水平及并发症发生情况。结果 观察组优良率为97.53%,高于对照组的87.65%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组角化龈宽度(KGW)、根面覆盖率(RC)高于对照组,临床附着水平(CAL)低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组龈沟液sICAM-1、IL-18水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组并发症发生率为4.94%,低于对照组的14.81%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CGF联合CAF修复牙龈瘤切除术后组织缺损的效果显著,可促进牙龈功能恢复,降低龈沟液sICAM-1、IL-18水平,且并发症少,安全性高。

【关键词】 牙龈瘤切除术;组织缺损;浓缩生长因子;冠向复位瓣术

Clinical efficacy of CGF combined with coronal repositioning flap surgery for repairing tissue defects after gingival aneurysm resection and its effect on sICAM-1 and IL-18 in gingival crevicular fluid

LIU Yiran¹, YU Tiannan², LI Yali¹, LI Panpan³, DONG Shitao^{3*}

(1. Department of Periodontal and Mucosal, 2. Department of Stomatology, 3. Department of Special Clinic, Chengde Stomatological Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

【ABSTRACT】 Objective To analyze the clinical effect of concentrated growth factor (CGF) combined with coronally advanced flap (CAF) in repairing tissue defects after gingival tumor resection and its influence on gingival crevicular fluid soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and interleukin-18 (IL-18). Methods 162 patients with tissue defects after gingival tumor resection at Chengde Stomatological Hospital from March 2023 to February 2025 were randomly divided into two groups. The control group ($n=81$) received CAF treatment, while the observation group ($n=81$) received CGF in addition to the CAF treatment. The study compared the excellent and good rate, gingival recovery index, levels of sICAM-1 and IL-18 in gingival crevicular fluid, and the incidence of complications between the two groups. Results The excellent and good rate of the observation group was 97.53%, which was higher than 87.65% of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, KGW and RC in the observation group were higher than those in the control group, and CAL in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of sICAM-1 and IL-18 in the gingival crevicular fluid of the observation group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of complications in the observation group was 4.94%, which was lower than 14.81% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion The combined effect of CGF and CAF in repairing tissue defects after gingival tumor resection is significant. This combination can promote the recovery of gingival function, reduce levels of gingival crevicular fluid sICAM-1 and IL-18, and has fewer complications with high safety.

【KEY WORDS】 Gingival tumor resection; Tissue defect; Concentrated growth factor; Coronally advanced flap

基金项目:承德市科技计划项目(202402A003)

作者单位:1.承德市口腔医院牙周黏膜科,河北,承德 067000

2.承德市口腔医院口腔综合科,河北,承德 067000

3.承德市口腔医院特诊科,河北,承德 067000

*通信作者:董世涛, E-mail:love_china08@163.com

牙龈瘤属于临床常见良性增生性病变,治疗以外科手术为主。外科手术虽能有效切除病灶,但术后常遗留组织缺损,不仅影响牙周健康,也增加了美学修复的难度^[1]。因此,在根治病变的同时,如何高效修复组织缺损、恢复牙龈的形态与功能至关重要。冠向复位瓣术(coronally advanced flap, CAF)是通过将带血供的黏骨膜瓣向冠方移位,修复牙龈退缩所致根面暴露^[2]。研究表明^[3],与传统翻瓣术相比,CAF在重建牙龈瘤切除术后缺损、恢复牙龈乳头形态与龈缘轮廓方面优势显著,美学效果更稳定。浓缩生长因子(concentrating growth factor, CGF)是一种从自体血中提取的高浓度生物活性制剂,具有促进组织修复、抑制炎症及调节免疫等功能,广泛用于组织缺损修复^[4]。研究表明^[5],CGF可下调促炎因子表达,减轻局部炎症反应,为组织再生创造有利微环境。龈沟液中的可溶性细胞间黏附因子-1(soluble intercellular adhesion factor-1, sICAM-1)是介导白细胞黏附与迁移的关键分子,可反映局部炎症细胞浸润程度;白细胞介素-18(IL-18)作为促炎细胞因子,在损伤修复早期参与炎症级联反应。监测sICAM-1与IL-18水平变化,有助于从分子层面客观评估不同修复方案对局部炎症的控制效果。因此,本研究主要分析CGF联合CAF修复牙龈瘤切除术后组织缺损的临床效果及对龈沟液sICAM-1、IL-18的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法将2023年3月至2025年2月承德市口腔医院收治的162例牙龈瘤切除术后组织缺损患者分入对照组($n=81$,接受CAF治疗)和观察组($n=81$,在对照组基础上加用CGF)。对照组:男39例,女42例;年龄18~72岁,平均 (42.63 ± 5.47) 岁;病灶位置:前牙28例,前磨牙区32例,磨牙区21例;疾病类型:纤维型30例,血管型35例,外周巨细胞型16例。观察组:男40例,女41例;年龄18~72岁,平均 (43.15 ± 5.53) 岁;病灶位置:前牙27例,前磨牙区33例,磨牙区21例;疾病类型:纤维型32例,血管型34例,外周巨细胞型15例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合牙龈瘤^[6]相关诊断标准;②切除术后存在组织缺损;③年龄 ≥ 18 岁;④患者知情同意,依从性良好。排除标准:①既往有正畸史;②妊娠期或哺乳期女性;③合并免疫缺陷病、凝血障碍、精神障碍等其他疾病者;④牙龈瘤复发患者;⑤对本研究治疗方案存在禁忌症;⑥术区或毗邻牙齿已行充填治疗或安有修复装置。本研究经伦理委员会审核并批准。

1.2 治疗方法

对照组接受CAF治疗,由同一团队操作,流程如下:术前完善影像学及实验室检查,常规消毒铺巾后行局部浸润麻醉。于瘤体边界外侧作一内斜切口,近、远中邻牙行沟内切口或于近、远中邻牙处作一附加垂直切口(达前庭沟)。在瘤体外2 mm的正常组织范围内彻底切除病变组织,包括受累牙龈及骨膜,随后刮净根面残留牙周膜纤维、平整根面,并将

邻近牙槽骨修整为斜坡状。充分减张龈瓣并以无菌生理盐水冲洗后,将龈瓣冠向复位,修整龈缘及龈乳头形态,最后采用悬吊结合间断缝合法严密关闭创口。

观察组在对照组基础上加用CGF:术前抽取患者静脉血20 mL,置于专用离心机中,按照标准CGF制备流程进行离心处理,提取中间凝胶层,并通过专用压膜装置制成致密CGF膜。在完成病灶切除、翻瓣及清创操作后,将裁剪适配的CGF膜紧密贴覆于暴露的牙根面及骨缺损区域,再将冠向复位瓣覆盖于CGF膜表面,并予以缝合固定,以确保CGF膜被完整包埋于龈瓣与受植区之间。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[7]

术后6个月评价。①优:术后牙龈外观接近正常,形态与颜色无明显改变,未见退缩或瘢痕;②良:牙龈形态基本恢复,但存在轻度退缩或少量瘢痕;③差:牙龈形态及色泽异常,伴明显退缩和瘢痕形成。优良率=(优例数+良例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 牙龈恢复指标

治疗前及治疗6个月后分别测定角化龈宽度(keratinized gingival width, KGW)、临床附着水平(clinical attachment level, CAL)、根面覆盖率(root surface coverage, RC)。KGW为龈缘到膜龈联合的水平距离;CAL为从釉牙骨质界至探诊袋底的深度;RC计算公式为:(术前裸露根面长度-术后裸露根面长度)/术前裸露根面长度 $\times 100\%$ 。

1.3.3 龈沟液sICAM-1、IL-18

在患者张口状态下,先用牙周探针探查龈沟的深度与方位;随后夹取滤纸条,沿牙齿长轴方向平稳插入龈沟底,停留30 s后取出。将所得滤纸条于离心机中(3 800 rpm,离心半径15 cm)离心12 min,收集龈沟液渗出液,随后通过酶联免疫吸附法检测龈沟液sICAM-1(试剂盒厂家:上海邦景实业有限公司,货号:BJ-E987882)、IL-18(试剂盒厂家:上海赛培森生物科技有限公司,货号:SPS-11315)水平,实验步骤严格遵循试剂盒操作指南。

1.3.4 并发症

记录治疗期间牙周肿胀、感染、出血、创面愈合不良等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件分析数据。计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组优良率比较

观察组优良率为97.53%,高于对照组的87.65%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组KGW、CAL、RC比较

治疗后观察组KGW、RC高于对照组,CAL低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组优良率比较 [n(%)]

组别	n	优	良	差	优良
对照组	81	38(46.91)	33(40.74)	10(12.35)	71(87.65)
观察组	81	56(69.14)	23(28.39)	2(2.47)	79(97.53)
χ^2 值					5.760
P值					0.016

表2 两组KGW、CAL、RC比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	KGW(mm)		CAL(mm)		RC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	81	1.34±0.25	3.22±0.57 ^a	3.56±0.62	1.72±0.37 ^a	52.74±6.21	81.35±9.16 ^a
观察组	81	1.31±0.23	4.91±1.03 ^a	3.51±0.60	1.38±0.26 ^a	53.49±6.28	89.36±9.64 ^a
t值		0.795	12.920	0.522	6.767	0.764	5.421
P值		0.428	<0.001	0.603	<0.001	0.446	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表3 两组龈沟液sICAM-1、IL-18水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	sICAM-1(ng/L)		IL-18(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	81	174.35±18.22	62.33±7.24 ^a	216.57±22.14	82.31±9.52 ^a
观察组	81	173.91±18.17	51.08±6.25 ^a	215.83±22.09	73.67±8.14 ^a
t值		0.154	10.586	0.213	6.208
P值		0.878	<0.001	0.832	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表4 两组并发症比较 [n(%)]

组别	n	牙周肿胀	感染	出血	创面愈合不良	总计
对照组	81	5(6.17)	3(3.70)	2(2.47)	2(2.47)	12(14.81)
观察组	81	2(2.47)	1(1.23)	1(1.23)	0(0.00)	4(4.94)
χ^2 值						4.438
P值						0.035

3 讨论

牙龈瘤切除术的核心临床目标不仅在于彻底清除病变组织,更在于最大限度地重建牙龈的正常解剖形态、功能稳态及美学效果,从而保障患者长期的牙周健康与生活质量^[6]。本研究比较了单纯CAF、CGF联合CAF在术后组织缺损修复中的临床效果,结果显示,观察组的治疗优良率显著优于对照组,且治疗后KGW、RC更高,CAL更低。上述差异表明,CGF联合CAF在实现牙龈功能与形态重建等临床目标方面具有更优的疗效。KGW和RC是评价牙龈形态稳定性的核心参数,充足的角化龈可有效抵抗咀嚼机械应力及菌斑生物膜的刺激,保障龈缘的封闭功能;而CAL通常用于评估牙周组织破坏的程度。CAF通过将游离的软组织瓣冠向复位,覆盖暴露的根面与骨面,不仅能重建牙龈形态的连续性与完整性,还能维持稳定的局部血运以支持再生,减少牙根暴露,并利用瓣膜的物理屏障作用阻隔菌斑及机械刺激,从而为牙龈组织的愈合创造有利条件^[9]。然而其修复过程相对被动,主要依赖组织自身的修复能力。CGF作为自体来源的生物活性材料,富含多种生长因子,可促进细胞增殖与分化,诱导新生血管形成,为组织修复提供充足的营养与氧气,同时能够调控局部免疫应答、抑制过度炎症反应,营

2.3 两组龈沟液sICAM-1、IL-18水平比较

治疗后观察组龈沟液sICAM-1、IL-18水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 两组并发症比较

观察组并发症发生率为4.94%,低于对照组的14.81%,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

造良好的修复微环境^[10-11]。CAF与CGF联合应用展现出显著的协同效应,前者为组织修复提供结构支撑与稳定环境,后者则通过其丰富的生物活性成分增强修复能力,加速组织愈合进程,从而提升整体的修复效果。

术后局部炎症的有效控制是组织高质量愈合的前提。sICAM-1作为白细胞黏附级联反应中的关键分子,其水平升高意味着血管内皮活化与炎细胞浸润加剧;IL-18则能诱导IFN- γ 生成,放大Th1型炎症反应^[12-13]。本研究中,观察组龈沟液中sICAM-1、IL-18水平显著低于对照组,提示CGF联合CAF能够营造更平稳的愈合微环境。CAF通过龈瓣形成的物理屏障作用,有效减少细菌定植及外界刺激,从源头上抑制炎症的启动;CGF则能直接抑制炎症细胞的活化,并下调sICAM-1、IL-18等促炎因子的合成与释放,二者协同干预,从而显著降低术后炎症水平^[14]。安全性方面,观察组并发症发生率(牙周肿胀、感染、出血、创面愈合不良)低于对照组,提示CGF联合CAF修复牙龈瘤切除术后组织缺损具有较高的安全性。这是因为CGF中高强度的纤维蛋白凝块能紧密贴合创面,稳定血凝块,减少术后死腔和渗血;同时,作为天然屏障,CGF可有效阻隔口腔细菌的侵袭,降低感染风险;此外,CGF中丰富的血管内皮生长因子和血管生成素-1能加速局部微血管网的重建,改善组织灌注,这直接促进了术后肿胀的消退和创面的上皮化进程,从而形成了“止血-防感染-促愈合”的良性循环^[15]。

综上,CGF联合CAF修复牙龈瘤切除术后组织缺损的效果显著,可促进牙龈功能恢复,降低龈沟液sICAM-1、IL-18水平,且并发症少,安全性高。

参考文献

- [1] 喻琼琼,杜雅晶,王丽君.可塑型骨修复材料在牙龈瘤电切术后牙槽骨缺损患者中的应用[J].海南医学,2024,35(22):3254-3258.
- [2] 池毓坦,杨燕宗,王飞翔.冠向复位瓣联合结缔组织移植术对牙龈退缩的治疗效果及对舒适度和术后美观度的影响[J].中国医疗美容,2025,15(5):93-97.

(下转第1009页)

老年急性心肌梗死患者 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 表达水平与心肌损伤程度的相关性分析

朱雪姣^{1*} 王洁莉¹ 吴珊珊¹ 盖晓伟²

[摘要] 目的 分析老年急性心肌梗死(AMI)患者心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)表达水平与心肌损伤程度的相关性。方法 回顾性选取 2023 年 8 月至 2025 年 6 月由北京大学第三医院秦皇岛医院急诊科接诊的 240 例老年 AMI 患者为 AMI 组,并按 Killip 分级将患者分为 I 组(122 例,轻度)、II 组(81 例,中度)、III 组(37 例,重度),另选取 240 例同期进行健康体检的志愿者为对照组。比较各组 cTnI、CK-MB、NT-proBNP、心功能指标;分析 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 表达水平与左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)的相关性,Logistic 回归分析影响心肌损伤程度的相关因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)诊断效能。结果 AMI 组 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 均高于对照组,且随 Killip 分级升高而上升,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。cTnI、CK-MB、NT-proBNP 与 LVEF、LVFS 呈负相关($P < 0.05$)。cTnI、CK-MB、NT-proBNP 升高是影响心肌损伤的独立危险因素。cTnI、CK-MB、NT-proBNP 联合诊断老年 AMI 患者中重度心肌损伤的 ROC 曲线下面积为 0.926,高于单一诊断($P < 0.05$)。结论 老年 AMI 患者 cTnI、CK-MB、NT-proBNP 水平随心肌损伤程度加重而升高,且与心功能指标呈负相关,三者联合检测可提高对老年 AMI 患者中重度心肌损伤的识别效能。

[关键词] 急性心肌梗死;心肌损伤;心肌肌钙蛋白 I;肌酸激酶同工酶 MB;N 端脑钠肽前体

Correlation analysis of cTnI, CK-MB, NT-proBNP expression levels with the degree of myocardial injury in elderly patients with acute myocardial infarction

ZHU Xuejiao^{1*}, WANG Jieli¹, WU Shanshan¹, GAI Xiaowei²

(1. Emergency Department, 2. Intensive Care Department, Peking University, the Third Hospital Qinhuangdao Branch, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between the expression levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and the degree of myocardial injury in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 240 elderly patients with AMI were admitted to the Emergency Department of Peking University Third Hospital Qinhuangdao Hospital from August 2023 to June 2025. These patients were retrospectively selected as the AMI group and were divided into groups I (122 cases, mild), II (81 cases, moderate), and III (37 cases, severe) according to the Killip classification. Another 240 volunteers undergoing physical examinations during the same period were selected as the control group. The levels of cTnI, CK-MB, NT-proBNP, and cardiac function were compared among the groups. The correlation between the expression levels of cTnI, CK-MB, NT-proBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), and left ventricular fractional shortening (LVFS) was analyzed. Logistic regression analysis was used to identify factors influencing the degree of myocardial injury and receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to evaluate the diagnostic efficacy. **Results** The levels of cTnI, CK-MB, and NT-proBNP in the AMI group were higher than those in the control group and increased with higher Killip grades (all $P < 0.05$). LVEF and LVFS in the AMI group were significantly lower than those in the control group and decreased with higher Killip grades (all $P < 0.05$). cTnI, CK-MB and NT-proBNP were negatively correlated with LVEF and LVFS ($P < 0.05$). Elevated cTnI, CK-MB, and NT-proBNP were independent risk factors for myocardial injury (all $P < 0.05$). The area under the ROC curve of cTnI, CK-MB and NT-proBNP for combined diagnosis of moderate to severe myocardial injury in elderly patients with AMI was 0.926, which was higher than that of a single diagnosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of cTnI, CK-MB, and NT-proBNP in elderly patients with AMI increase as myocardial injury worsens, and

基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究课题(20251258)

作者单位:1. 北京大学第三医院秦皇岛医院急诊科,河北,秦皇岛 066000

2. 北京大学第三医院秦皇岛医院重症医学科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:朱雪姣, E-mail:zxj3459120@163.com

they are negatively correlated with cardiac function parameters. The combined detection of the three biomarkers can enhance the identification of moderate to severe myocardial injury in elderly AMI patients.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Myocardial injury; Cardiac troponin I; Creatine kinase isoenzyme MB; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)始于冠状动脉不稳定斑块破裂引发血栓,可导致心肌因缺氧坏死和不同程度的心功能不全^[1]。心肌损伤程度直接影响患者心功能与预后,因此寻找能准确、客观反映心肌损伤的生物学标志物尤为重要。目前评估心肌损伤的核心指标有两类:一是心肌特异性蛋白,如肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI),已被列为AMI的首要标志物;二是损伤后继发性心功能变化指标,如左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)^[2-3]。但cTnI可受慢性肾功能不全等基础疾病影响,在部分患者中存在干扰急性心肌损伤判断的局限性。肌酸激酶同工酶MB(creatine kinase-MB, CK-MB)可有效反映左心室功能变化程度^[4]。N端脑钠肽前体(N-terminal pro-b-type natriuretic peptide, NT-proBNP)反映心室壁应力与容量负荷^[5]。心肌损伤程度是连接心肌细胞坏死标志物释放与心脏收缩功能下降的共同病理基础,其严重程度的综合评估需要兼顾细胞损伤与器官功能两个层面。本研究旨在探讨cTnI、CK-MB、NT-proBNP在不同心肌损伤程度老年AMI患者中的水平变化及其与心功能的关系,并进一步分析三者联合的诊断效能,为临床定量评估心肌损伤程度提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2023年8月至2025年6月由北京大学第三医院秦皇岛医院急诊科接诊的240例老年AMI患者为AMI组,并按Killip分级^[6]分为:轻度患者分为I组(122例)、中度患者分为II组(81例)、重度患者分为III组(37例);另选取240名同期进行健康体检的志愿者为对照组。

纳入标准:①按指南^[7]中的标准首次确诊AMI;②发病24h内接受冠状动脉造影检查,并接受经皮冠状动脉介入治疗;③年龄≥60周岁;④已签署知情同意书。排除标准:①合并先天性冠状动脉畸形等冠状动脉结构异常疾病;②存在严重器质性心脏系统及心脏外科手术史;③预期寿命<1年。本研究已通过北京大学第三医院秦皇岛医院医学伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集两组患者性别、年龄、合并症(高血糖、高脂血症、高血压)。

1.2.2 cTnI、CK-MB、NT-proBNP水平

PCI术前,采集所有研究对象外周静脉血2 mL,在5 000 rpm、离心半径5 cm下离心4 min,得到血浆,采用微流控荧光免疫法检测cTnI、CK-MB、NT-proBNP水平。

1.2.3 心功能指标

采用彩色多普勒超声诊断仪检测LVEF、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)。

1.3 统计学处理

使用SPSS 27.0进行统计学处理,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间使用ANOVA分析,两组间比较用LSD-*t*检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用皮尔逊(Pearson)相关性分析cTnI、CK-MB、NT-proBNP与LVEF、LVFS的相关性;采用多因素Logistic回归分析影响心肌损伤程度的相关因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析cTnI、CK-MB、NT-proBNP对AMI患者心肌损伤的诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年AMI心肌损伤发生的单因素分析

AMI组与对照组的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);AMI组cTnI、CK-MB、NT-proBNP高于对照组,LVEF、LVFS低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

表1 老年AMI心肌损伤发生的单因素分析 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

项目	AMI组 ($n=240$)	对照组 ($n=240$)	χ^2/t 值	P 值	
性别	男	116(48.33)	121(50.42)	0.208	0.648
	女	124(51.67)	119(49.58)		
年龄(岁)	69.12±5.31	68.37±5.94	1.458	0.145	
合并症	高血糖	54(22.50)	51(21.25)	0.110	0.745
	高脂血症	51(21.25)	48(20.00)	0.115	0.735
	高血压	56(23.33)	59(24.58)	0.103	0.748
cTnI(ng/L)	328.31±39.94	285.48±36.37	8.271	<0.001	
CK-MB(ng/mL)	5.78±1.67	4.14±1.89	10.074	<0.001	
NT-proBNP(ng/L)	142.32±19.94	115.48±16.37	16.117	<0.001	
LVEF(%)	45.37±6.79	72.81±8.36	39.471	<0.001	
LVFS(%)	20.87±4.26	31.59±5.02	25.224	<0.001	

2.2 老年AMI患者心肌损伤程度的单因素分析

三个亚组的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);三个亚组cTnI、CK-MB、NT-proBNP比较:I组<II组<III组,LVEF、LVFS比较:I组>II组>III组(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.3 cTnI、CK-MB、NT-proBNP与心功能指标相关性

cTnI、CK-MB、NT-proBNP与LVEF、LVFS呈负相关($P < 0.05$)。见表3。

2.4 Logistic回归分析影响心肌损伤程度的相关因素

将心肌损伤程度作为因变量(轻度=0,中度/重度=1),将单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标cTnI、CK-MB、NT-proBNP为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,cTnI、CK-MB、NT-proBNP升高是影响心肌损伤程度的独立危险因素。见表4。

2.5 cTnI、CK-MB、NT-proBNP对老年AMI患者中重度心肌损伤的诊断价值

依据多因素Logistic回归分析结果,构建联合诊断老年AMI患者中重度心肌损伤的多变量风险模型如下:Logit(P)

表2 老年AMI患者心肌损伤程度的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目		I组(n=122)	II组(n=81)	III组(n=37)	χ^2/F 值	P值
性别	男	56(45.90)	42(51.85)	18(48.65)	0.692	0.708
	女	66(54.10)	39(48.15)	19(51.35)		
年龄(岁)		68.75±5.94	70.23±5.03	68.88±4.84	1.881	0.155
合并症	高血糖	31(25.41)	19(23.26)	4(10.81)	3.534	0.171
	高血脂	30(24.59)	16(19.75)	5(13.51)	2.245	0.325
	高血压	34(27.87)	18(22.22)	5(13.51)	3.39	0.184
cTnI(ng/L)		305.98±36.83	334.84±41.69	387.64±46.36	60.575	<0.001
CK-MB(ng/mL)		5.12±1.51	6.03±1.76	7.41±2.00	27.777	<0.001
NT-proBNP(ng/L)		128.48±18.36	145.35±20.62	181.32±23.66	100.322	<0.001
LVEF(%)		49.37±6.52	43.08±6.74 ^a	37.19±7.90 ^{ab}	52.158	<0.001
LVFS(%)		23.05±4.82	19.37±3.94 ^a	16.97±3.11 ^{ab}	35.670	<0.001

注:与I组相比,^aP<0.05;与II组相比,^bP<0.05。

表3 cTnI、CK-MB、NT-proBNP与心功能指标相关性

项目	cTnI		CK-MB		NT-proBNP	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
LVEF	-0.615	<0.001	-0.702	0.001	-0.728	<0.001
LVFS	-0.565	<0.001	-0.618	<0.001	-0.634	<0.001

表4 Logistic回归分析影响心肌损伤程度的相关因素

自变量	赋值	β 值	S.E.值	Wald值	95% CI	OR值	P值
cTnI	连续变量	0.032	0.004	64.000	1.024~1.041	1.033	<0.001
CK-MB	连续变量	0.413	0.080	26.651	1.292~1.768	1.511	<0.001
NT-proBNP	连续变量	0.077	0.009	73.198	1.061~1.099	1.080	<0.001

$= -21.719 + 0.032 \times cTnI + 0.413 \times CK-MB + 0.077 \times NT-proBNP$ 。
采用DeLong法比较各项指标的诊断效能,结果可见cTnI、CK-MB、NT-proBNP联合诊断老年AMI患者中重度心肌损伤的ROC曲线下面积为0.926,联合诊断的效能高于单一诊断($Z = -7.236, -9.069, -5.448, P < 0.05$)。见表5、图1。

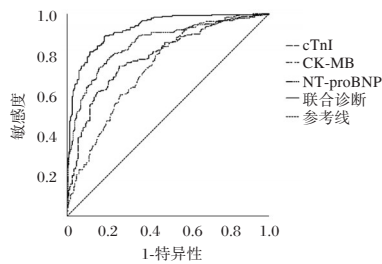


图1 ROC曲线图

3 讨论

AMI是临床最常见的心血管危急重症之一,可分为ST段抬高型和非ST段抬高型,其特点是病情进展快、并发症严重、致死率极高^[8]。及时有效的血运重建可显著改善患者的预后,但临床中部分患者即便接受经皮冠状动脉介入治疗,

仍可能会出现左心室收缩功能下降,并进一步发展为心衰甚至心源性猝死^[9]。心肌损伤程度直接影响患者心功能状态与远期结局,因此,探索反映心肌损伤程度的生物学标志物具有重要临床意义。

本研究结果显示,老年AMI患者外周血中cTnI、CK-MB、NT-proBNP均高于健康体检者,且随病情加重而上升,提示这些指标可用于评估老年AMI患者心肌损伤程度。心肌肌钙蛋白I(cTnI)是肌钙蛋白复合体中的一种,仅存在于心肌细胞中^[10]。CK-MB主要存在于心肌细胞和骨骼肌细胞中,可参与心肌能量代谢^[11]。NT-proBNP半衰期较长,用于评估心室壁应力和心肌负荷情况^[12]。cTnI、CK-MB、NT-proBNP三者从不同角度反映心肌受损状况,且均在心肌细胞破裂后大量释放入血。既往研究也证实^[13],AMI发生后心肌细胞缺血坏死及再灌注损伤均可导致标志物大量释放入血。

LVEF和LVFS是评估左心室收缩功能,尤其是短轴方向心肌收缩能力的关键参数,在超声心电图上观测到LVEF、LVFS降低时,往往可直接提示患者存在心肌损伤^[14-15]。本研究发现cTnI、CK-MB及NT-proBNP与LVEF、LVFS呈负相关,与王诗渝等^[16]关于PCI术后心肌标志物与心功能关联的报道相符。在AMI发作过程中,患者心率加快导致左心室舒张期缩短、冠脉供血减少,同时还存在ERK1/2信号通路激活、促炎因子大量聚集、耗氧增加及交感神经过度激活,共同加重心肌缺血与损伤^[17]。这不仅使具有完整收缩功能的肌节单位绝对数量减少,也使存活心肌细胞的肌原纤维收缩蛋白表达下调、排列紊乱、能量代谢失衡,从而降低心肌的收缩力和收缩速度,削弱整体心室泵血功能,表现为LVEF、LVFS降低,而心肌细胞凋亡与膜完整性破坏则推动cTnI、CK-MB、NT-proBNP释放增加,形成标志物与心功能指标间的负相关关系。

表5 cTnI、CK-MB、NT-proBNP对老年AMI患者中重度心肌损伤的诊断价值

因素	截点值	敏感度	约登指数	特异性	AUC	95% CI	P值
cTnI	350.33 ng/L	0.742	0.484	0.742	0.789	0.749~0.830	<0.001
CK-MB	6.51 ng/mL	0.788	0.417	0.583	0.737	0.693~0.781	<0.001
NT-proBNP	157.07 ng/L	0.792	0.575	0.783	0.854	0.820~0.888	<0.001
联合诊断		0.900	0.717	0.817	0.926	0.904~0.949	<0.001

ROC曲线分析结果显示,cTnI、CK-MB、NT-proBNP联合诊断AMI患者中重度心肌损伤的AUC高达0.926,联合诊断效能显著优于单一指标。这表明,尽管单一标志物可在一定程度上反映心肌损伤情况,但三者联合能够覆盖心肌细胞坏死、能量代谢障碍及心室壁应力变化等不同病理生理环节,从而有效提高诊断的准确性与稳定性。在临床实践中,联合检测有助于更全面地评估老年AMI患者的心肌损伤程度,为早期危险分层与治疗决策提供更为客观的实验室依据。

综上所述,老年AMI患者的心肌损伤程度越重,其cTnI、CK-MB、NT-proBNP水平越高,且三者与心功能指标呈负相关,三者联合检测可更准确地评估心肌损伤程度。

参考文献

- [1] 冯鑫,古一博,王晓,等.dNLR、NHR对AMI患者PCI术后在院转归的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2026,18(1):135-138.
- [2] 陈国军,周天恩,刘宏峰,等.胸痛发作时床边即时检测心肌钙蛋白T诊断急性心肌梗死的价值[J].实用医学杂志,2024,40(16):2326-2332.
- [3] Zhu D, Zhang X, Fang Y, et al. Identification of a lactylation-related gene signature as the novel biomarkers for early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt 6):137431.
- [4] 李艾芳,梁栋,戴远辉,等.咪达唑仑通过调控JNK/STAT3通路对心肌梗死大鼠心脏功能及促血管生成作用的保护机制研究[J].中国临床药理学与治疗学,2025,30(10):1342-1350.
- [5] 刘丽丽,杨永春,桂金杰,等.24h动态心电图联合NT-proBNP对老年AMI患者院内MACE的预测价值[J].中国老年学杂志,2025,45(21):5129-5133.
- [6] Mello BH, Oliveira GB, Ramos RF, et al. Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 103(2):107-17.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [8] Ayyad M, Albandak M, Gala D, et al. Reevaluating STEMI: The Utility of the Occlusive Myocardial Infarction Classification to Enhance Management of Acute Coronary Syndromes [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2025, 27(1):75.
- [9] Katrukha IA, Katrukha AG. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1):124-130.
- [10] Chapman AR, Taggart C, Boeddinghaus J, et al. Type 2 myocardial infarction: challenges in diagnosis and treatment [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(6):504-517.
- [11] Liu Y, Tang XL, Ni Y, et al. Diagnostic value of the creatine kinase-MB/creatinine kinase and neutrophil/lymphocyte ratios in acute myocardial infarction [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1):227.
- [12] Netala VR, Hou T, Wang Y, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis and Prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7):3218.
- [13] Ricci F, Martini C, Scordo DM, et al. ECG Patterns of Occlusion Myocardial Infarction: A Narrative Review [J]. *Ann Emerg Med*, 2025, 85(4):330-340.
- [14] 高安,杨辉,华春晖,等.老年患者急性心肌梗死心肌损伤及介入治疗后心脏不良事件发生的影响因素[J].中国老年学杂志,2024,44(22):5401-5404.
- [15] 林紫薇,武柳君,吴晖晖,等.基于TNF/NF- κ B信号通路探讨枳实薤白桂枝汤减轻心肌梗死大鼠心肌损伤的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(18):8-16.
- [16] 王诗谕,钱贤灵,吴雅丽,等.ST段抬高型心肌梗死心肌损伤标志物与心功能、梗死容积及再灌注损伤的相关性分析[J].海军军医大学学报,2024,45(6):732-739.
- [17] 尹宝,谭向宇.LncRNA NEAT1通过miR-136/ERK1/2轴对改善心肌梗死大鼠心肌损伤的机制研究[J].中国免疫学杂志,2025,41(1):75-84.

(上接第1005页)

- [3] 张远,郑恺忻,韩明芳,等.改良冠向复位瓣重建牙龈瘤切除术后组织缺损的临床疗效评价[J].实用口腔医学杂志,2023,39(5):661-665.
- [4] 唐丽宇,龚飞飞,宁晔,等.富血小板纤维蛋白和浓缩生长因子修复上颌前牙颌骨囊肿术后组织缺损的疗效观察[J].安徽医学,2022,43(4):415-419.
- [5] Li H, Zhang X, Ameer KA, et al. Clinical observation of concentrated growth factor (CGF) combined with iliac cancellous bone and composite bone material graft on postoperative osteogenesis and inflammation in the repair of extensive mandibular defects [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2023, 124(6):101472.
- [6] 孟焕新.牙周病学[M].北京:人民卫生出版社,2018,148-149.
- [7] 罗婷,李可欣.牙龈瘤切除术后膜引导植骨术联合冠向复位瓣术的应用效果[J].肿瘤基础与临床,2025,38(1):73-77.
- [8] 陆云峰,吴欣汝,马玉.牙龈瘤切除同期采用带蒂瓣修复对牙龈瘤患者龈沟液sICAM-1、TNF- α 、IL-18水平的影响[J].转化医学杂志,2025,14(3):28-32.
- [9] Barootchi S, Tavelli L. Tunneled coronally advanced flap for the treatment of isolated gingival recessions with deficient papilla [J]. *Int J Esthet Dent*, 2022, 17(1):14-26.
- [10] 晏志强,刘珂,黄玉莹.浓缩生长因子辅助引导骨再生术治疗牙槽骨垂直缺损的临床效果研究[J].中国实用口腔科杂志,2025,18(5):564-569.
- [11] 陈秋莹,陈和珍,杨陆涛.浓缩生长因子对慢性创面愈合情况及创面组织生长因子的影响[J].中国医学创新,2025,22(5):5-9.
- [12] 马宁宁,邓彩艳,吴忠,等.新生儿感染性肺炎血清MCP-1、sICAM1和sTREM-1水平的变化及其预后判断价值[J].感染、炎症、修复,2021,22(3):162-163.
- [13] 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.
- [14] 杨陆涛,曹青.自体浓缩生长因子联合牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶在创面修复中的应用[J].中国当代医药,2024,31(11):25-28.
- [15] 李婷,周武.CGF凝胶对中小型颌骨囊肿骨缺损的修复效果研究[J].浙江创伤外科,2025,30(9):1763-1765.

核酸定量试验与免疫印迹试验在 HIV-1 感染诊断中的比较

吴亚云 许诚* 严炳清 虞莹 蒋甜甜 缪阿敏

[摘要] **目的** 探讨核酸定量试验与免疫印迹试验在 HIV-1 感染诊断中的结果差异及原因。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2024 年 12 月南通市疾病预防控制中心艾滋病确证实验室接收的来自辖区各医疗卫生机构艾滋病筛查实验室的 HIV 筛查阳性标本 4 466 例,采用免疫印迹试验及核酸定量试验对 HIV 筛查阳性标本进行检测;随机抽取免疫印迹试验结果阴性、阳性且进行了核酸定量试验的各 100 份样本进行分析。**结果** 200 例疑似 HIV-1 感染者的检测结果显示,最终确诊 105 例(52.5%)。首次检测时,免疫印迹试验敏感性 95.24%,核酸定量试验敏感性 93.33%,联合检测策略敏感性 100.00%。两种方法阳性预测值均为 100%,阴性预测值分别为 95.00% 和 93.14%。联合检测的敏感性和阴性预测值均达 100%。5 例 WB 阴性病例中,病毒载量均较高($2.17 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ copies/mL),随访后 WB 转阳。7 例 WB 阳性但核酸定量低于检测限的病例中,4 例未检出病毒核酸,3 例病毒载量 < 40 copies/mL,CD4 计数差异显著(22~539 个/mm³)。**结论** 核酸定量试验和免疫印迹试验在 HIV 感染诊断中各有优势,核酸定量试验更适合早期感染阶段的检测,而免疫印迹试验则主要用于确诊,两者联合使用能够显著提升诊断的准确性和可靠性。

[关键词] 人类免疫缺陷病毒;免疫印迹试验;核酸定量试验;病毒载量

Comparison of nucleic acid quantitative test and immunoblotting assay in the diagnosis of HIV infection

WU Yayun, XU Cheng*, YAN Bingqing, YU Ying, JIANG Tiantian, MIAO Amin
(Nantong Center for Disease Control and Prevention, Nantong, Jiangsu, China, 226000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the discrepancies and underlying causes between nucleic acid quantitative tests and Western blot in the diagnosis of HIV-1 infection. **Methods** HIV screening-positive specimens were tested using Western blot and nucleic acid quantitative testing. A total of 200 samples were randomly selected for analysis, with 100 being Western blot-negative and 100 being Western blot-positive, all of which had nucleic acid quantitative test results. **Results** The study of 200 suspected cases of HIV-1 infection revealed a final diagnosis of 105 cases (52.5%). Initial testing showed that the Western blot (WB) assay had a sensitivity of 95.24%, while the nucleic acid quantitative test had a sensitivity of 93.33%. The combined testing strategy achieved a sensitivity of 100.00%. Both methods had a positive predictive value (PPV) of 100%, with negative predictive values (NPV) of 95.00% and 93.14%, respectively. The combined testing approach achieved both a sensitivity and NPV of 100%. Among the 5 WB-negative cases, all had high viral loads (ranging from 2.17×10^6 to $> 1 \times 10^7$ copies/mL), and follow-up testing confirmed WB seroconversion. Of the 7 WB-positive cases with nucleic acid levels below the detection limit, 4 had no detectable viral nucleic acid, while 3 had viral loads < 40 copies/mL, with significant variations in CD4 counts (ranging from 22 to 539 cells/mm³). **Conclusion** Nucleic acid quantitative testing and Western blot each have distinct advantages in diagnosing HIV infection. Nucleic acid quantitative testing is more suitable for detecting early-stage infections, while Western blot is primarily used for confirmation. The combined use of both methods significantly enhances diagnostic accuracy and reliability.

[KEY WORDS] HIV; Western blot; Nucleic Acid Amplification Techniques; Viral load

人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)抗体免疫印迹试验(Western Blot, WB)是传统的艾滋病(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)确证检测方法,但受制于抗体产生并达到可检测为阳性结果的水平所需要的时间较长(超过一个月),进而影响 HIV 感染的及时

诊断^[1]。现有 HIV 检测技术中,核酸检测窗口期已缩短至一周左右^[2-3]。《全国艾滋病检测技术规范》^[4]在 2004 年版中提出核酸检测对 HIV-1 感染早期的诊断和治疗效果监测具有重要意义,并在 2015 年修订版中明确核酸检测作为 HIV-1 感染诊断的补充试验。免疫印迹法是基于抗原-抗体反应的

基金项目:南通市社会民生科技计划-指令性(MSZ2023029);南通市社会民生科技计划-指令性(MSZ2023185);南通市自然科学青年基金项目(JCZ2023009)

作者单位:南通市疾病预防控制中心微生物检验科,江苏,南通 226000

*通信作者:许诚, E-mail: xucheng72926@163.com

血清学检测技术;HIV核酸定量试验主要依赖于靶核酸扩增和信号放大两种技术手段。现对2020年1月至2024年12月南通市疾病预防控制中心艾滋病确证实验室WB和核酸定量试验结果进行比较分析,为用于HIV感染诊断的艾滋病检测策略优化提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选取2020年1月至2024年12月南通市疾病预防控制中心艾滋病确证实验室接收的来自辖区各医疗卫生机构艾滋病筛查实验室的HIV筛查阳性标本4466例,依照实验室标准操作程序进行HIV筛查试验、补充试验。纳入标准:①经WB确证报告为HIV-1抗体阴性或HIV-1抗体阳性;②确认HIV感染后完成基线CD4细胞检测和同期(14天内)核酸定量试验;③知情同意参与本研究。排除标准:①同一患者多次检测的重复数据(仅保留首次配对检测结果);②核酸定量试验样本量不足、溶血、脂血或保存不当导致结果不可靠;③无法追踪随访或确认最终感染状态者(如失访病例)。研究经本控制中心医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 HIV筛查试验

对样本进行HIV筛查试验,试剂为人类免疫缺陷病毒抗原抗体(HIV-1/HIV-2抗体及HIV-1 p24抗原)诊断试剂盒(珠海丽珠试剂股份有限公司)和人类免疫缺陷病毒p24抗原及抗体(HIV-1/HIV-2抗体及HIV-1 p24抗原)检测试剂盒(美国雅培公司),结果判定参照实验室标准操作程序及试剂说明书,两次筛查均为阳性或一阴一阳的进行补充试验,补充试验分为免疫印迹试验和HIV-1核酸试验。

1.2.2 HIV免疫印迹试验

HIV抗体确证试验采用WB法,试剂为人类免疫缺陷病毒抗体(HIV1+2型)检测试剂盒(安倍生物医学亚太私人有限公司),仪器为CycleBlot 48蛋白印迹仪(丽珠医药集团股份有限公司)。结果判定参照《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断》^[3]及试剂说明书。

1.2.3 HIV-1核酸定量试验

免疫印迹试验后,样本量充足者进行即时HIV-1核酸定量试验。HIV-1核酸定量试验采用RT-PCR,所用试剂为美国雅培公司m2000核酸检测系统及配套试剂、瑞典赛沛公司Xpert HIV-1 Viral Load核酸检测系统及配套试剂,操作步骤按照实验室标准操作程序及试剂说明书进行,两种试剂检测下限均为40 Copies/mL(拷贝数/毫升)。结果判断参照《全国艾滋病检测技术规范(2020年修订版)》^[4];检测值>5 000 Copies/mL,报告检测值;检测值≤5 000 copies/mL,再次采样检测后报告检测值;检测值小于检测下限,报告低于检测限(仪器界面显示为“Not detected”或“<40 copies/mL Detected”)^[3-4]。

1.2.4 调查对象与抽样方法

随机抽取研究期间入组的WB结果为阴性或阳性且同

步进行核酸检测的报告各100例,作为调查对象进行分析。确证阳性后第一次CD4⁺T淋巴细胞(CD4细胞)计数结果由中国疾病预防控制中心-艾滋病综合防治系统导出。根据基线CD4细胞计数水平及临床分期分析:CD4≥500个/mm³,提示无免疫缺陷,处于HIV感染早期;CD4为350~499个/mm³,提示轻度免疫缺陷,处于HIV感染中期;CD4为200~349个/mm³,提示中度免疫缺陷,处于HIV感染中期;CD4<200个/mm³,提示重度免疫缺陷,已进展至AIDS期。

1.2.5 统计学方法

使用Excel 2013软件建立数据库,用SPSS 22.0软件进行描述性统计学分析。敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%;特异性=真阴性/(假阳性+真阴性)×100%;阳性预测值=真阳性/所有检测阳性结果×100%;阴性预测值=真阴性/所有检测阴性结果×100%

2 结果

2.1 基本情况

200例中有105例被诊断为HIV-1感染,95例首次WB结果为阴性且核酸定量试验结果为未检出者经随访后排除感染。首次检测时,WB检出率为95.2%(100/105),核酸定量试验检出率为93.3%(98/105),WB和核酸联合检测检出率为100%(105/105)。WB、核酸定量试验及联合检测的阳性预测值均为100.00%(100/100,98/98,105/105),阴性预测值分别为95.00%(95/100),93.14%(95/102),100.00%(95/95)。不同方法的检出情况及敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值见表1、2。

表1 不同方法检测结果与临床诊断结果

临床诊断	n	WB		核酸定量试验		联合检测	
		阳性	阴性	高于检测限	低于检测限	阳性	阴性
阳性	105	100	5	98	7	105	0
阴性	95	0	95	0	95	0	95

表2 不同检测方法性能指标(%)

检测方法	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
WB	95.24 (100/105)	100.00 (95/95)	100.00 (100/100)	95.00 (95/100)
核酸定量	93.33 (98/105)	100.00 (95/95)	100.00 (98/98)	93.14 (95/102)
联合检测	100.00 (105/105)	100.00 (95/95)	100.00 (105/105)	100.00 (95/95)

2.2 WB阴性HIV-1感染者检测结果

病例1、3、4筛查试验均有反应;病例2筛查试验ELISA无反应,免疫层析法有反应;病例5筛查试验均无反应,以上病例WB阴性,随访后转阳。病毒载量检测显示,首次检测时病例3、4、5均>1×10⁷ Copies/mL,病例1、2分别为2.17×10⁶和2.34×10⁵ Copies/mL。随访检测中,除病例5仍维持>1×10⁷ Copies/mL外,其余病例病毒载量均下降。基线CD4细胞计数显示病例5最高(575个/mm³),病例4次之(439个/mm³)。见表3。

2.3 核酸定量试验检测值低于检测限者检测结果

7例病例的 HIV 筛查试验和 WB 结果均为阳性。病毒载量检测方面, 病例 6、7、9、12 未检出病毒核酸 (Not detected), 病例 8、10、11 的病毒载量低于检测下限

(<40 copies/mL, (Detected))。CD4 细胞计数呈现较大差异, 其中病例 7 的 CD4 计数最低 (22 个/mm³), 病例 9 最高 (539 个/mm³), 其余病例 CD4 计数分布在 167~473 个/mm³ 之间。见表 4。

表 3 5例 WB 阴性且核酸定量试验高于检测限者检测结果

序号	筛查试验		WB		间隔天数	核酸定量(copies/mL)		间隔天数	基线 CD4 细胞 (个/mm ³)
	ELISA	免疫层析法	首次	随访		首次	随访		
病例 1	+	+	阴性	阳性	7	2.17×10 ⁶	1.17×10 ⁶	6	308
病例 2	-	+	阴性	阳性	30	2.34×10 ⁵	1.13×10 ⁵	35	273
病例 3	+	+	阴性	阳性	13	>1×10 ⁷	4.66×10 ⁴	18	272
病例 4	+	+	阴性	阳性	77	>1×10 ⁷	4.69×10 ⁵	9	439
病例 5*	-	-	阴性	阳性	4	>1×10 ⁷	>1×10 ⁷	4	575

注: +, 有反应; -, 无反应; *, 依照实验室标准操作程序两种筛查试验结果阴性可直接报告筛查阴性, 该病例送检医生强调患者自述近期发生高危性行为, 疑似 HIV 感染。

表 4 7例 WB 阳性且核酸定量试验低于检测限者检测结果

序号	筛查试验			首次核酸定量 (copies/mL)	基线 CD4 (个/mm ³)	既往抗病毒治疗史
	ELISA	免疫层析法	WB			
病例 6	+	+	+	未检出	289	有
病例 7	+	+	+	未检出	22	有
病例 8	+	+	+	<40	473	有
病例 9	+	+	+	未检出	539	无
病例 10	+	+	+	<40	312	无
病例 11	+	+	+	<40	167	有
病例 12	+	+	+	未检出	367	有

3 讨论

在核酸检测技术应用之前, 感染状况不明的人群需经过一段时间的随访检测方能得到确切的医学结论。在血清转换窗口期内, 传统基于抗体的检测方法可能无法有效识别早期 HIV 感染, 从而产生假阴性结果。需指出的是, AIDS 晚期患者因免疫系统崩溃及抗体大量消耗, 也可能导致免疫学检测无反应, 此时随访机制难以奏效^[1,5-6]; 另外, 由于部分 HIV 感染者处于失访状态, 加之无论是急性感染期还是艾滋病晚期, 患者体内病毒载量均处于较高水平, 极易导致病毒传播, 从而对艾滋病防控工作造成不利影响。为提高诊断灵敏度, 建议采用病毒核酸检测 (如 HIV-1 RNA 定量检测) 等分子生物学方法, 该方法可将检测窗口期显著缩短, 从而实现早期感染的及时确诊。核酸检测具有窗口期短且检测下限低的优势, 弥补了确诊实验的短板, 对临床上难以判断的 HIV 感染做出更科学的解释, 减少患者随访时间, 协助临床早发现早治疗^[7-8]。笔者建议, 筛查阴性样本可用混样方式进行 HIV-1 核酸检测, 防止漏检。

免疫印迹试验由于方法学的局限性, 存在漏检的可能, 而核酸检测并非 HIV 感染的“金标准”。本实验室结果分析与其他地区方法学对比中显示^[9-10], 核酸检测存在漏检, 部分未检出病例因自行购药或已接受抗病毒治疗, 导致病毒载量降低至检测不出。若仅依赖核酸检测作为补充试验, 自行治疗或预防性用药的感染者可能误判病情, 错过最佳治疗时机,

增加耐药性和病毒传播风险^[10-11]。核酸检测对样品运输和保存的温度要求严格, 温度失控或反复冻融可能导致结果偏低或假阴性, 尤其对病毒载量低的样本影响显著^[12-14]。目前本实验室选用的核酸检测试剂均为单一靶标, 即 LTR (long terminal repeated, 长末端重复序列) 或 pol (具有多种酶活性的蛋白编码区)。研究发现, 基于 LTR 的病毒载量平均比 pol 高 0.5log₁₀ copies/mL; 部分治疗患者的样本仅 LTR 靶标可定量, pol 靶标检测不出部分已接受治疗的患者提供的样本完全由 LTR 靶标定量, 而基于 pol 的病毒载量完全检测不出^[15]。

鉴于核酸检测的试剂耗材成本及单次检测所需样本量较大, 现有实验条件无法满足可疑样本的复检需求。对于确诊 HIV 感染的患者, 临床医生推荐在诊断后 7 天内快速启动抗逆转录病毒治疗^[16]。抗逆转录病毒治疗的主要目标是有效抑制病毒复制, 从而降低血浆 HIV-1 RNA 水平, 延缓疾病进展至艾滋病期^[17]。这可能是部分感染者在治疗初期即观察到病毒载量快速下降的原因。

联合检测展现了理想的理论性能, 但需进一步验证其普适性。单独使用时, WB 和核酸定量试验均适合高特异性需求场景, 但临床决策应结合流行病学史和其他检测结果综合研判, 防止漏诊。WB 与核酸定量试验联合检测可有效覆盖 HIV-1 感染的各个阶段, 尤其对 WB 阴性但高病毒载量或免疫抑制患者具有重要诊断价值。

参考文献

- [1] 杨瑞锋, 沙文彬. 核酸检测时代再议免疫印迹试验在 HIV 感染诊断中的意义[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(11): 801-804.
- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226.
- [3] 中华人民共和国卫生行业标准. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断 (WS 293-2019) [S]. 2019.
- [4] 中国疾病预防控制中心. 全国艾滋病检测技术规范 (2020 年修订版) [S]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2020: 1-76.
- [5] 郭婷, 胡沛山, 赵芬, 等. 1 例 HIV-1 确诊实验阴性病人随访检测分析[J]. 实用预防医学, 2023, 30(7): 882-884.

(下转第 1016 页)

腰椎CT值联合血清骨钙素评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的临床价值

田佳星¹ 高全有¹ 周程沛¹ 郭时空¹ 韩蕾² 王靖³ 马妮妮⁴ 代选慧^{1*}

【摘要】目的 探讨腰椎CT值联合血清骨钙素评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的临床价值。方法 选取2023年1月至2025年1月空军军医大学唐都医院收治的110例骨质疏松性胸腰椎骨折并行经皮椎体成形术(PVP)治疗的患者作为研究对象。根据术后影像学检查是否发生骨水泥渗漏,将患者分为渗漏组($n=38$)与未渗漏组($n=72$)。比较渗漏组与未渗漏组患者的术前基线临床资料以及腰椎(L1-L4)平均CT值、血清OC水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术前腰椎CT值、血清骨钙素及其联合检测对术后骨水泥渗漏的预测价值。采用多因素Logistic逐步回归分析探讨骨质疏松性胸腰椎骨折术后发生骨水泥渗漏的独立影响因素。结果 渗漏组腰椎CT值低于未渗漏组,血清骨钙素高于未渗漏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。腰椎CT值、血清骨钙素评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的AUC分别为0.806(95%CI: 0.756~0.856)、0.794(95%CI: 0.744~0.839),两者联合的AUC为0.901(95%CI: 0.856~0.951)。渗漏组年龄和椎体后壁不完整、骨水泥注入量 ≥ 5 mL、骨水泥低黏度的人数占比均高于未渗漏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,椎体后壁不完整($OR=2.153$, 95%CI: 1.215~3.816)、骨水泥注入量 ≥ 5 mL($OR=2.018$, 95%CI: 1.217~3.346)、腰椎CT值 ≤ 90.78 HU($OR=2.499$, 95%CI: 1.679~3.721)、骨钙素 ≥ 31.78 ng/mL($OR=2.522$, 95%CI: 1.671~3.806)是影响骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的独立危险因素($P<0.05$)。结论 腰椎CT值与血清骨钙素联合检测可作为评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的有效指标,对术前预测与风险分层具有重要临床价值。

【关键词】 骨质疏松性骨折;胸腰椎;椎体成形术;骨水泥渗漏;骨钙素

Clinical value of lumbar spine CT values combined with serum osteocalcin in assessing bone cement leakage after osteoporotic thoracic and lumbar spine fractures

TIAN Jiaxing¹, GAO Quanyou¹, ZHOU Chengpei¹, GUO Shikong¹, HAN Lei², WANG Jing³, MA Nini⁴, DAI Xuanhui^{1*}

(1. Department of Orthopedics, 3. Department of Neurosurgery, 4. Military Medical Reception Center, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710038; 2. Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 771032)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the clinical value of combined use of lumbar CT values and serum osteocalcin in evaluating bone cement leakage after percutaneous vertebroplasty (PVP) for osteoporotic thoracolumbar fractures. **Methods** 110 patients with osteoporotic thoracolumbar fractures who were treated with percutaneous vertebroplasty (PVP) at Tangdu Hospital of Air Force Medical University from January 2023 to January 2025 were selected as study subjects. The patients were divided into two groups based on whether bone cement leakage occurred in postoperative imaging examinations: the leakage group ($n=38$) and the non-leakage group ($n=72$). Preoperative baseline clinical data, average CT values of the lumbar spine (L1-L4), and serum OC levels were compared between the two groups. The predictive value of preoperative lumbar CT values, serum osteocalcin levels, and their combined detection for bone cement leakage after the operation was analyzed using the ROC curve. Independent influencing factors of bone cement leakage after PVP for osteoporotic thoracolumbar fractures were explored through multivariate logistic stepwise regression. **Results** The lumbar CT values in the leakage group were lower than those in the non-leakage group, while the serum osteocalcin levels were higher than those in the non-leakage group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The AUCs

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2025SF-YBXM-319)

作者单位:1. 空军军医大学唐都医院骨科, 陕西, 西安 710038

2. 空军军医大学第一附属医院骨科, 陕西, 西安 771032

3. 空军军医大学唐都医院神经外科, 陕西, 西安 710038

4. 空军军医大学唐都医院军人接诊中心, 陕西, 西安 710038

*通信作者:代选慧, E-mail: dxh13629268706@163.com

for lumbar CT values and serum osteocalcin in evaluating bone cement leakage after osteoporotic thoracolumbar fractures were 0.806 (95%CI: 0.756~0.856) and 0.794 (95%CI: 0.744~0.839), respectively. The AUC for their combined detection was 0.901 (95%CI: 0.856~0.951). The proportions of patients with incomplete posterior vertebral wall, bone cement injection volume ≥ 5 mL, and low viscosity of bone cement in the leakage group were higher than those in the non-leakage group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that incomplete posterior vertebral wall ($OR = 2.153$, 95%CI: 1.215~3.816), bone cement injection volume ≥ 5 mL ($OR = 2.018$, 95%CI: 1.217~3.346), lumbar CT values ≤ 90.78 HU ($OR = 2.499$, 95%CI: 1.679~3.721), and serum osteocalcin ≥ 31.78 ng/mL ($OR = 2.522$, 95%CI: 1.671~3.806) were independent risk factors for bone cement leakage after PVP for osteoporotic thoracolumbar fractures ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of lumbar CT values and serum osteocalcin can serve as an effective indicator for evaluating postoperative bone cement leakage in osteoporotic thoracolumbar fractures. This has important clinical value for preoperative prediction and risk stratification.

[KEY WORDS] Osteoporotic fractures; Thoracolumbar spine; Vertebroplasty; Bone cement leakage; Osteocalcin

骨质疏松性胸腰椎骨折是老年人群中的常见疾病,主要由骨量减少、骨微结构破坏导致骨脆性增加而引起^[1]。经皮椎体成形术(percutaneous vertebro plasty, PVP)是该疾病的重要治疗手段,因其操作创伤小、术后疼痛缓解迅速等特点,在临床中被广泛应用^[2]。然而,骨水泥渗漏是该术式的主要并发症,可能导致神经根压迫、肺栓塞等严重后果,进而影响手术安全性与疗效。目前,术前评估主要依赖于骨密度测量及影像学检查,但对预测渗漏风险敏感性不足。因此,寻找更有效、便捷的术前预测指标具有重要临床意义。腰椎CT值能客观、定量反映椎体骨小梁的矿物质密度,是评估局部骨强度的直接影像学参数^[3]。现有证据表明,CT值在评估骨水泥渗漏方面具有一定的指导价值^[4]。血清骨钙素是成骨细胞特异性分泌的非胶原蛋白,其水平高低直接关联骨形成速率与整体骨代谢状态^[5]。上述两项指标分别从结构强度与代谢活性两个角度反映骨骼状态。鉴于此,本研究主要探讨术前腰椎CT值联合血清骨钙素水平对骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的预测价值,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2025年1月空军军医大学唐都医院收治的110例骨质疏松性胸腰椎骨折并行PVP治疗的患者。纳入标准:①符合骨质疏松症的诊断标准^[6];②首次行PVP治疗;③单节段病变;④术前及术后均进行CT检查,且影像资料完整;⑤临床资料齐全。排除标准:①合并影响骨代谢的其他系统性疾病;②合并严重心、脑、肝、肾功能不全;③合并恶性肿瘤;④合并有严重的椎体压缩或椎体后壁不完整所致的明显后凸畸形;⑤病理性骨折;⑥胸腰椎手术史。本研究经院伦理委员会批准,所有研究对象自愿签署知情同意书。

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、体质量指数(body mass index, BMI)、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、受伤至手术时间、骨折类型、椎体后壁不完整、骨水泥注入量、骨水泥黏度、麻醉方式等。

1.2.2 CT检测及测量

所有患者于术前使用本院同一台64排螺旋CT机行腰椎定量CT扫描。扫描参数设定为:管电压120 kV,管电流自动调节,层厚及层间距均为1 mm。患者取标准仰卧位,扫描范围自第12胸椎下缘至第1骶椎上缘。扫描结束后,将原始数据传至后处理工作站,采用配套骨密度分析软件进行测量。由两名不知晓手术结局的影像科医师独立操作,于腰椎L1-L4椎体中间层面(避开椎体终板、皮质骨及椎静脉沟)的松质骨区域,手动勾画面积约为200~300 mm²的椭圆形感兴趣区,分别测量各椎体的CT值,最终取四个椎体测量结果的平均值作为该患者的腰椎CT值,并以两次测量结果的平均值作为最终数据。

1.2.3 血清骨钙素检测

所有患者于术前清晨采集空腹肘静脉血3 mL,静置后以3 000 rpm/min离心10 min(离心半径10 cm)分离血清。采用电化学发光免疫分析法检测血清骨钙素水平,检测仪器为罗氏cobas e 801全自动免疫分析仪,并使用其配套的原装试剂盒。所有操作及结果判读均严格遵循仪器与试剂说明书进行。

1.2.4 骨水泥分布及渗漏评估分组

所有患者于术后48 h内接受胸腰椎CT平扫复查,以评估骨水泥分布及渗漏情况。根据影像学结果,由两名放射科医师独立阅片,依据是否出现骨水泥向椎间盘、椎旁软组织、椎管内或椎旁静脉等部位的异常弥散进行判定^[7]。将明确存在上述任一形式渗漏的患者纳入渗漏组,将未发现任何形式渗漏患者纳入未渗漏组。

1.3 统计学分析

采用SPSS 28.0统计学软件处理数据。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;通过绘制受试者工作特征曲线评估腰椎CT值、血清骨钙素及两者联合的效能,采用多因素Logistic逐步回归分析探讨影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组腰椎CT值、血清骨钙素比较

根据术后影像学检查是否发生骨水泥渗漏,将患者分为渗漏组($n = 38$)与未渗漏组($n = 72$)。渗漏组腰椎CT值低于

未渗漏组,血清骨钙素高于未渗漏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组腰椎CT值、血清骨钙素比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	腰椎CT值(HU)	血清骨钙素(ng/mL)
未渗漏组	72	102.79±15.42	26.38±7.21
渗漏组	38	74.53±11.18	39.46±9.50
t值		9.988	8.085
P值		<0.001	<0.001

2.2 腰椎CT值、血清骨钙素及联合对骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的评估价值

腰椎CT值、血清骨钙素评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的AUC分别为0.806(95%CI:0.756~0.856)、0.794(95%CI:0.744~0.839),两者联合的AUC为0.901(95%CI:0.856~0.951)。见表2、图1。

表2 腰椎CT值、血清骨钙素及联合对骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的评估价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
腰椎CT值	0.806	0.756-0.856	90.78 HU	0.921	0.639
血清骨钙素	0.794	0.744-0.839	31.78 ng/mL	0.895	0.583
两者联合	0.901	0.856-0.951		0.868	0.889

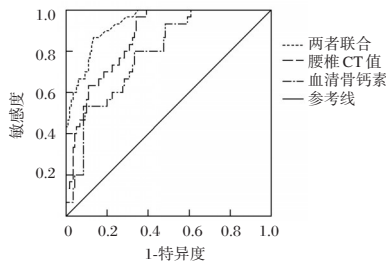


图1 ROC曲线图

2.3 影响骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的单因素分析

渗漏组年龄和椎体后壁不完整、骨水泥注入量 ≥ 5 mL、骨水泥低黏度的人数占比均高于未渗漏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 影响骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的多因素分析

以骨质疏松性胸腰椎骨折术后是否发生骨水泥渗漏作为因变量(未渗漏=0、渗漏=1)。将单因素分析有意义的指标:年龄(以原值赋入)、椎体后壁不完整(否=0,是=1)、骨水泥注入量(< 5 mL=0, ≥ 5 mL=1)、骨水泥黏度(中高黏度=0,低黏度=1)、腰椎CT值(> 90.78 HU=0, ≤ 90.78 HU=1)、血清骨钙素(< 31.78 ng/mL=0, ≥ 31.78 ng/mL=1)作为自变量纳入多因素 Logistic 逐步回归分析。结果显示:椎体后壁不完整($OR=2.153, 95\%CI: 1.215\sim 3.816$)、骨水泥注入量 ≥ 5 mL($OR=2.018, 95\%CI: 1.217\sim 3.346$)、腰椎CT值 ≤ 90.78 HU($OR=2.499, 95\%CI: 1.679\sim 3.721$)、血清骨钙素 ≥ 31.78 ng/mL($OR=2.522, 95\%CI: 1.671\sim 3.806$)是影响患者术后骨水泥渗漏的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

表3 影响骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的单因素分析 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

组别	未渗漏组 (n=72)	渗漏组 (n=38)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	70.32±6.17	74.58±6.94	3.297	0.001
BMI(kg/m ²)	23.52±2.19	23.47±2.32	0.112	0.911
性别				
男	28(38.89)	15(39.47)	0.004	0.952
女	44(61.11)	23(60.53)		
高血压病史	36(50.00)	21(55.26)	0.276	0.599
糖尿病病史	19(26.39)	12(31.58)	0.331	0.565
吸烟史	15(20.83)	9(23.68)	0.119	0.731
受伤至手术时间(d)	5.34±1.54	5.39±1.56	0.161	0.872
骨折类型				
压缩性骨折	65(90.28)	32(84.21)	0.879	0.349
爆裂性骨折	7(9.72)	6(15.79)		
椎体后壁不完整				
是	9(12.50)	14(36.84)	8.912	0.003
否	63(87.50)	24(63.16)		
骨水泥注入量				
≥ 5 mL	22(30.56)	25(65.79)	12.618	<0.001
< 5 mL	50(69.44)	13(34.21)		
骨水泥黏度				
低黏度	52(72.22)	34(89.47)	4.340	0.037
中高黏度	20(27.78)	4(10.53)		
麻醉方式				
全麻	43(59.72)	20(52.63)	0.511	0.475
局麻	29(40.28)	18(47.37)		

表4 影响骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
椎体后壁不完整	0.767	0.292	6.900	2.153(1.215~3.816)	0.009
骨水泥注入量 ≥ 5 mL	0.702	0.258	7.403	2.018(1.217~3.346)	0.007
腰椎CT值 ≤ 90.78 HU	0.916	0.203	20.361	2.499(1.679~3.721)	<0.001
血清骨钙素 ≥ 31.78 ng/mL	0.925	0.210	19.402	2.522(1.671~3.806)	<0.001

3 讨论

骨水泥渗漏是PV4P术后的常见并发症,可引发神经压迫、肺栓塞等严重后果,严重影响手术安全。当前,术前风险评估缺少统一、便捷且客观的预警体系,多依据术者经验,准确性有限。因此,探寻早期、准确的预警指标或方法,对提升手术安全性和改善患者预后至关重要。

CT凭借其卓越的空间与密度分辨率,是骨科评估骨结构、测量骨密度及检出细微骨折的关键工具^[8]。在PVP临床实践中,CT的作用至关重要,术术前能精确分析骨折形态与椎体后壁完整性,为手术规划提供解剖学依据^[9]。术后复查则是评价骨水泥弥散情况、明确渗漏部位与范围的权威影像学依据^[10]。骨钙素是成骨细胞分泌的一种非胶原蛋白,可反映骨形成速率与成骨细胞活性^[11]。在骨代谢过程中,骨钙素直接参与骨基质的矿化调节,其血清水平与全身骨代谢状态密切相关^[12]。在骨质疏松症患者中,血清骨钙素水平的变化能够灵敏地反映骨转换的平衡状态,尤其在骨转换型骨质疏松患者中大幅升高,因此是评估骨骼代谢活性与骨质量的重要功能性指标。

本研究结果显示,渗漏组腰椎CT值低于未渗漏组,血清骨钙素高于未渗漏组。首先,腰椎CT值直接反映了椎体骨密度低、骨小梁结构稀疏^[13]。在此类骨质疏松严重的椎体内进行骨水泥注射时,水泥更易沿脆弱骨质扩散,并可能从皮质缺损处渗漏。相关研究也证实^[14],较低的椎体CT值是导致骨水泥渗漏的独立危险因素。其次,血清骨钙素水平上升通常指示存在骨转换代谢亢进。在此状态下,骨重建过程加速,但骨微结构的均质性和稳定性可能受损。相关研究显示^[15],术前较高的血清骨钙素水平与PVP术后不良结局存在关联。说明高骨钙素水平可能提示局部骨微环境处于一种高活性且相对脆弱的状态,从而为骨水泥渗漏创造了潜在的病理条件。

本研究ROC分析显示,腰椎CT值与血清骨钙素联合预测术后骨水泥渗漏的效能更优,优于单一指标,二者结合可从结构与代谢层面实现更精准的风险预警。多因素分析证实,椎体后壁不完整、骨水泥注入量 ≥ 5 mL也是术后骨水泥渗漏的独立危险因素。椎体后壁作为关键的解剖屏障,其不完整为骨水泥向椎管内渗漏提供了直接通路,增加了神经损伤风险。而过量注入骨水泥会升高椎体内压,促使骨水泥沿低阻力路径异常扩散。因此,术前评估椎体后壁完整性与术中严格控制骨水泥注入量,是平衡手术安全与疗效的关键措施。

综上,腰椎CT值与血清骨钙素联合应用可作为评估骨质疏松性胸腰椎骨折术后骨水泥渗漏的有效指标,对术前预测与风险分层具有重要临床价值。

参考文献

- [1] 刘亚东,许立臣,张贵齐.骨质疏松性胸腰椎骨折患者炎症因子、TGF- β 1及IGF-1的表达水平及临床意义[J].保健医学研究与实践, 2020, 17(6): 50-53.
- [2] 高旭,刘纪恩,勾瑞恩,等.椎弓根螺钉结合椎体成形术在椎管狭窄伴狭窄节段骨质疏松性压缩性骨折中的应用[J].感染、炎症、修复, 2017, 18(3): 167-168.
- [3] Song F, Wei Y, Feng W, et al. Biomechanical CT-computed bone strength predicts the risk of subsequent vertebral fracture [J]. *Bone*, 2023, 166: 116601.
- [4] 陈建福,陈逸瑞,朱振禄,等. CT值在可评估骨质疏松性胸腰椎骨折经皮椎体成形术后骨水泥渗漏情况中的价值[J]. 分子影像学杂志, 2025, 48(3): 360-364.
- [5] Bailey S, Poundarik AA, Sroga GE, et al. Structural role of osteocalcin and its modification in bone fracture[J]. *Appl Phys Rev*, 2023, 10(1): 011410.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [7] 张静,张楠,郭勇,等. 经皮椎体成形术后骨水泥渗漏的影像学评估策略分析[J]. 武警医学, 2020, 31(6): 464-467.
- [8] 习伟,邢新博,张毅军,等. X线和多层螺旋CT及MRI检查在寰枢椎病变诊断中的应用价值[J]. 感染、炎症、修复, 2012, 13(3): 175-176.
- [9] 程永红. 腰椎定量CT指导椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎骨折的价值[J]. 现代医用影像学, 2023, 32(3): 469-471.
- [10] 张桂川,尤连波,葛海,等. 基于DR、CT及MRI多征象探讨经皮胸腰椎成形术后骨水泥渗漏危险因素[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(2): 151-154.
- [11] Zhao Z, Yan K, Guan Q, et al. Mechanism and physical activities in bone-skeletal muscle crosstalk [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 14: 1287972.
- [12] 刘田丰,陈光华,谭小艳,等. 踝关节骨折后创伤性关节炎患者血清BMP-2、N-MID水平与功能恢复的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(3): 528-531.
- [13] 刘祖耀,李强,李富,等. 椎旁肌CT值与骨质疏松性胸腰椎骨折患者经皮椎体成形术后再骨折的关系[J]. 转化医学杂志, 2025, 14(3): 50-55.
- [14] 陈建福,陈逸瑞,朱振禄,等. CT值在可评估骨质疏松性胸腰椎骨折经皮椎体成形术后骨水泥渗漏情况中的价值[J]. 分子影像学杂志, 2025, 48(3): 360-364.
- [15] 荆丹峰,闫成元,徐中华,等. 血清P I NP、骨钙素、骨密度对骨质疏松性椎体压缩骨折术后继发邻椎骨折的风险评估价值[J]. 中国实用医药, 2024, 19(22): 93-96.

(上接第1012页)

- [6] 邢燕,刘聪,梅芳华,等. 2728例HIV抗体筛查阳性样本检测结果的回顾性分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(6): 71-74.
- [7] 曾德军,赵茂岑,王茂芹. 核酸定量检测与抗体确证检测在HIV感染诊断中的比较[J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(7): 804-808.
- [8] 毛旭建,许健,周嘉晟,等. 核酸检测在HIV检测策略中的应用探讨[J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(1): 14-18.
- [9] 周全华,李涛,段慧玲,等. 某进口试剂漏检1例晚期AIDS病人报告[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(4): 285.
- [10] 王洪,李仲平,朱祥明,等. 核酸漏检的HIV献血者跨区域献血1例[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(3): 303-305.
- [11] 罗小莉,李雪娇,牟静,等. 病毒载量检测在渝西四区HIV-1抗体不确定和阴性病例诊断中的应用[J]. 中国艾滋病性病, 2024, 30(2): 172-175.
- [12] Dzung A, Cheng PF, Stoffel C, et al. Prolonged Unfrozen Storage and Repeated Freeze-Thawing of SARS-CoV-2 Patient Samples Have Minor Effects on SARS-CoV-2 Detectability by RT-PCR[J]. *J Mol Diagn*, 2021, 23(6): 691-697.
- [13] Pan Y, Long L, Zhang D, et al. Potential False - Negative Nucleic Acid Testing Results for Severe Acute Respiratory Syn-

drome Coronavirus 2 from Thermal Inactivation of Samples with Low Viral Loads[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(6): 794-801.

- [14] Griffith BP, Rigsby MO, Garner RB, et al. Comparison of the Amplicor HIV-1 monitor test and the nucleic acid sequence-based amplification assay for quantitation of human immunodeficiency virus RNA in plasma, serum, and plasma subjected to freeze-thaw cycles [J]. *J Clin Microbiol*, 1997, 35(12): 3288-3291.
- [15] Sberna G, Sarti S, Cicalini S, et al. Evaluating the Dual-Target Aptima HIV-1 Quant Dx Assay: Comparison between Viral Loads Measured with *pol* and *LTR* Targets in the Same Samples[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e0136122.
- [16] Ugarte A, De La Mora L, De Lazzari E, et al. Rapid initiation of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as first-line therapy in HIV infection[J]. A prospective study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79(9): 2343-2353.
- [17] Yuan D, Li M, Zhou Y, et al. Influencing factors and adverse outcomes of virologic rebound states in anti-retroviral-treated individuals with HIV infection[J]. *J Virus Erad*, 2023, 9(1): 100320.

肺癌化疗患者肺部感染的影响因素及其与FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性的关系

冯琳涵 段志玲 王田馨 李翠翠 郭丽娟 许慧*

[摘要] 目的 分析肺癌化疗患者肺部感染的影响因素及其与叉头盒O组转录因子3A(FOXO3A)、表面活性蛋白-D(SP-D)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)基因多态性分布的关系。方法 以2023年2月至2025年2月应急总医院收治的肺癌化疗患者385例为研究对象,根据患者是否发生肺部感染将其分为感染组(83例)和非感染组(302例),比较两组临床资料、FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布情况,并分析肺癌化疗患者肺部感染的影响因素。结果 感染组FOXO3A基因型TT、TC及等位基因T、SP-D基因型CC及等位基因C、HMGB1基因型GG及等位基因G高于非感染组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。中重度白细胞减少、白蛋白水平 <30 g/L、FOXO3A基因型为TT、SP-D基因型为CC、HMGB1基因型为GG均为肺癌化疗患者肺部感染的危险因素($OR=2.337, 2.002, 3.536, 3.059, 3.865$),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 肺癌化疗患者肺部感染的发生与白细胞减少程度、白蛋白水平及FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布情况有关,其危险因素包括中重度白细胞减少、白蛋白水平 <30 g/L、FOXO3A基因型为TT、SP-D基因型为CC、HMGB1基因型为GG,临床可据此对有以上特征的患者进行针对性治疗或干预,降低患者肺部感染发生的风险。

[关键词] 肺癌;化疗;肺部感染;叉头盒O组转录因子3A;表面活性蛋白-D;高迁移率族蛋白B1;基因多态性

Factors influencing pulmonary infection in patients with lung cancer undergoing chemotherapy and their relationship with FOXO3A, SP-D, and HMGB1 gene polymorphisms

FENG Linhan, DUAN Zhiling, WANG Tianxin, LI Cuicui, GUO Lijuan, XU Hui*

(Department of Laboratory Medicine, Emergency General Hospital, Beijing, China, 100010)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the influencing factors of pulmonary infection in patients with lung cancer chemotherapy and its relationship with the distribution of forkhead box O group transcription factor 3A (FOXO3A), surfactant protein-D (SP-D) and high mobility group protein B1 (HMGB1) gene polymorphisms. **Methods** From February 2023 to February 2025, 385 patients with lung cancer treated at Emergency General Hospital were divided into two groups; the infected group (83 cases) and the non-infected group (302 cases) based on whether they had a lung infection. The clinical data, as well as FOXO3A, SP-D, and HMGB1 gene polymorphisms were compared between the two groups. Additionally, the factors influencing lung infection in patients with lung cancer undergoing chemotherapy were analyzed. **Results** The genotypes TT, TC, and allele T of FOXO3A, as well as genotypes C and allele C of SP-D, and genotypes GG and allele G of FOXO3A were all found to be significantly higher in the infected group compared to the uninfected group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Moderate to severe leukopenia, an albumin level <30 g/L, FOXO3A genotype TT, SP-D genotype CC, and HMGB1 genotype GG were identified as risk factors for lung infection in patients with lung cancer undergoing chemotherapy ($OR=2.337, 2.002, 3.536, 3.059, 3.865$), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The occurrence of pulmonary infections in patients with lung cancer undergoing chemotherapy was found to be associated with the degree of leukopenia, levels of albumin, and the distribution of FOXO3A, SP-D, and HMGB1 gene polymorphisms. Risk factors for these infections included moderate and severe leukopenia, albumin levels <30 g/L, FOXO3A genotype TT, SP-D genotype CC, and HMGB1 genotype GG. Therefore, targeted treatment or interventions could be implemented for patients with these characteristics to reduce the risk of pulmonary infections.

[KEY WORDS] Lung cancer; Chemotherapy; Pulmonary infection; Fork box O transcription factor 3a; Surface active protein-D; High mobility group protein B1; Gene polymorphism

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金(2024-3-177)

作者单位:应急总医院检验科,北京100010

*通信作者:许慧, E-mail:chengqiangnike@163.com

肺癌是常见的恶性肿瘤疾病,其发病率和死亡率均居于全球首位,肺部感染是其主要感染性并发症之一,可对患者预后产生严重影响^[1]。近年研究^[2]发现,个体的遗传易感性能够通过影响基因的表达水平或功能活性,进而对个体的疾病易感性和临床结局产生决定性作用。叉头盒O组转录因子3A(Fork box O transcription factor 3a,FOXO3A)可通过调控抗氧化酶的表达、促进自噬、抑制过度炎症反应等多种途径,影响机体的免疫应答能力^[3]。表面活性蛋白-D(Surface active protein-D,SP-D)是肺部固有免疫的第一道防线,其表达情况直接影响肺部的局部防御屏障功能^[4]。高迁移率族蛋白B1(High mobility group protein B1,HMGB1)在病原体的刺激下被大量释放至胞外,启动并放大炎症反应^[5]。本研究将分析肺癌化疗患者肺部感染的发生与FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布的关系及其影响因素,以期从遗传学层面揭示肺癌化疗患者肺部感染的内在机制,为实现该类患者的个性化感染风险预警和精准防治提供新的科学依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2023年2月至2025年2月应急总医院收治的肺癌化疗患者385例为研究对象,根据患者是否发生肺部感染[符合以下全部条件:①出现新发或加重的咳嗽、咳痰、发热(体温 $>38^{\circ}\text{C}$)或肺部湿啰音;②胸部计算机断层扫描显示新发或进展性渗出、实变或磨玻璃影;③痰培养或支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid,BALF)培养出致病菌,且菌落计数符合感染标准(痰培养:致病菌 $\geq 10^6$ CFU/mL;BALF:致病菌 $>10^4$ CFU/mL);④排除心源性肺水肿、肺栓塞、肿瘤进展等非感染性病变所致上述症状],且经病原菌培养(采用深部痰液或支气管BALF进行培养,标本采集后30 min内送检,接种于血平板、巧克力平板和麦康凯平板, 35°C 培养24~48 h。感染判定标准:①痰涂片镜检白细胞 >25 个/低倍视野,上皮细胞 <10 个/低倍视野;②同一病原菌连续2次培养阳性;③结合临床与影像学表现,排除口腔定植污染^[6]将其分为感染组(83例)和非感染组(302例)。本研究获本院医学伦理委员会审核批准(批号:2022059),所有患者均对本研究知情同意。

1.2 纳入、排除、脱落与剔除标准

纳入标准:①肺癌诊断符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)》^[7]中的相关标准者;②肺部感染诊断符合《医院感染学》^[6]中的相关标准确诊者;③无精神障碍、语言障碍、听力障碍,能配合完成相关检查者;④均接受含铂化疗方案治疗者;⑤临床分期II~IV期者等。排除标准:①合并其他感染性疾病者;②合并血液系统疾病者;③合并其他重要器官功能障碍者;④既往肺部手术史或合并尘肺、肺结核等其他呼吸系统疾病者;⑤预计生存时间不足6个月者;⑥合并其他恶性肿瘤者;⑦合并免疫系统疾病者等。脱落与剔除标准:①研究期间自愿退出者;②医师判定不适合参与本研究

(病情急剧恶化、转院)者。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料

根据患者临床资料,统计其性别、年龄、体质指数、是否有吸烟史、是否有饮酒史、是否合并高血压、是否合并糖尿病、病理类型、临床分期、是否放疗、化疗周期、白细胞减少程度[依据《Common terminology criteria for adverse events version 5.0 (NCICTCAE)》^[8]中的标准判断,轻度: $3.0\times 10^9/\text{L}\leq$ 白细胞 $<4.0\times 10^9/\text{L}$;中度: $2.0\times 10^9/\text{L}\leq$ 白细胞 $<3.0\times 10^9/\text{L}$;重度: $1.0\times 10^9/\text{L}\leq$ 白细胞 $<2.0\times 10^9/\text{L}$;极重度:白细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 。本研究将中、重、极重度合并为“中重度白细胞减少”]、Karnofsky功能状态评分(总分100分,得分越高患者健康状态越好)、白蛋白水平、放化疗药物种类等一般资料。

1.3.2 FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布

入院后24 h内或确诊感染后24 h内采血,基因检测所用脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid,DNA)均取自基线血液样本,避免感染状态对基因型检测的影响。采用北京天根生化有限公司提供的全血基因组提取试剂盒提取患者全血DNA,根据美国国家生物技术信息中心公布的信息采用Primer 5.0软件设计FOXO3A rs12212067位点、SP-D rs721917位点、HMGB1 rs2249825位点特异性引物,后由上海生物工程有限公司合成并测序,采用聚合酶链式扩增反应(Polymerase chain amplification reaction,PCR)进行扩增,根据测序结果对基因型结果进行判定,并统计等位基因结果。采用改良多重高温连接酶检测反应技术对PCR扩增产物纯化,后使用LDR试剂盒进行连接反应,反应产物经ABI 3730XL测序仪进行毛细管电泳,GeneMapper 5.0软件分析基因型;质控:每批次设阳性对照和阴性对照,随机抽取10%样本进行重复检测,一致率 $>99\%$ 。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.00统计软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,经正态分布检验后,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验。采用Logistic回归分析老肺癌化疗患者肺部感染的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

感染组中重度白细胞减少、白蛋白水平 <30 g/L患者占比高于非感染组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布比较

感染组FOXO3A基因型TT、TC及等位基因T、SP-D基因型CC及等位基因C、HMGB1基因型GG及等位基因G高于非感染组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 肺癌化疗患者肺部感染的影响因素

中重度白细胞减少、白蛋白水平 <30 g/L、FOXO3A基因型为TT、SP-D基因型为CC、HMGB1基因型为GG均为肺癌化疗患者肺部感染的危险因素($OR=2.337、2.002、3.536、3.059、3.865$),差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 两组一般资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	感染组 (n=83)	非感染组 (n=302)	χ^2/t 值	P值
性别	男 55(66.27)	178(58.94)	1.462	0.227
	女 28(33.73)	124(41.06)		
年龄(岁)	66.32±4.63	65.89±3.81	0.867	0.386
体质量指数(kg/m ²)	21.43±0.88	21.29±0.74	1.463	0.144
有吸烟史	是 41(49.40)	136(45.03)	0.499	0.480
	否 42(50.60)	166(54.97)		
有饮酒史	是 34(40.96)	98(32.45)	2.094	0.148
	否 49(59.04)	204(67.55)		
合并高血压	是 21(25.30)	56(18.54)	1.858	0.173
	否 62(74.70)	246(81.46)		
合并糖尿病	是 20(24.10)	47(15.56)	3.298	0.069
	否 63(75.90)	255(84.44)		
病理类型	小细胞癌 15(18.07)	52(17.22)	0.033	0.856
	非小细胞癌 68(81.93)	250(82.78)		
临床分期	II~III期 54(65.06)	227(75.17)	3.372	0.066
	IV期 29(34.94)	75(24.83)		
放疗	是 19(22.89)	45(14.90)	3.000	0.083
	否 64(77.11)	257(85.10)		
化疗周期	≤4周期 49(59.04)	204(67.55)	2.094	0.148
	>4周期 34(40.96)	98(32.45)		
白细胞减少程度	轻度 48(57.83)	213(70.53)	4.808	0.028
	中重度 35(42.17)	89(29.47)		
Karnofsky 功能状态评分	<80分 33(39.76)	89(29.47)	3.184	0.074
	≥80分 50(60.24)	213(70.53)		
白蛋白水平	<30 g/L 37(44.58)	89(29.47)	6.750	0.009
	≥30 g/L 46(55.42)	213(70.53)		
放化疗药物种类	≤2种 32(38.55)	148(49.01)	2.857	0.091
	>2种 51(61.45)	154(50.99)		

3 讨论

肺癌化疗患者是肺部感染的极高危人群,而肺部感染的发生会引发高热、呼吸衰竭等急性症状,迫使化疗药物减量或中止,延误抗肿瘤治疗,病情严重甚至可直接导致患者死亡^[9]。

本研究结果显示,中重度白细胞减少、白蛋白水平<30 g/L均为肺癌化疗患者肺部感染的危险因素。白细胞尤其是中性粒细胞,是机体对抗病原体入侵的第一道防线,当其数量发生显著降低时,这道最迅速、最有效的防线首先崩溃,肺部病原菌无法被及时清除而形成感染灶^[10]。白蛋白水平低下可导致呼吸道、消化道等黏膜上皮细胞再生迟缓、萎缩脱落,使得呼吸道黏膜这道物理屏障变得薄弱不堪,病原体更容易附着并穿透黏膜进入深部组织^[11]。

本研究结果显示,FOXO3A基因型为TT、SP-D基因型为CC、HMGB1基因型为GG均为肺癌化疗患者肺部感染的危险

表2 两组FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布比较

因素	[n(%)]			χ^2 值	P值
	感染组 (n=83)	非感染组 (n=302)			
FOXO3A 基因型	TT	25(30.12)	35(11.59)	34.154	<0.001
	CC	15(18.07)	155(51.32)		
	TC	43(51.81)	112(37.09)		
FOXO3A 等位基因	T	93(56.02)	182(30.13)	38.020	<0.001
	C	73(43.98)	422(69.87)		
SP-D 基因型	TT	17(20.48)	91(30.13)	11.659	0.003
	CC	29(34.94)	54(17.88)		
	TC	37(44.58)	157(51.99)		
SP-D 等位基因	T	71(42.77)	339(56.13)	9.329	0.002
	C	95(57.23)	265(43.87)		
HMGB1 基因型	CC	47(56.63)	217(71.85)	18.100	<0.001
	GG	21(25.30)	25(8.28)		
	CG	15(18.07)	60(19.87)		
HMGB1 等位基因	C	109(65.66)	494(81.79)	19.935	<0.001
	G	57(34.34)	110(18.21)		

因素。FOXO3A可抑制过度炎症反应,防止组织损伤,同时平衡淋巴细胞的功能,维持机体免疫耐受^[12]。而本研究中,感染组rs12212067位点基因型TT占比更高可直接影响患者肺部感染的易感性,推测原因可能在于TT基因型可能会使得患者FOXO3A活性降低,使得其免疫调节系统存在先天性的不足,在化疗后更难维持免疫平衡,从而更易发生肺部感染。SP-D是肺表面活性物质系统中的固有免疫分子,其可通过凝集细菌、病毒和真菌,增强巨噬细胞对它们的吞噬和清除来发挥病原菌清除作用^[13]。其rs721917位点是一个非同义突变,会导致SP-D蛋白第11位氨基酸由甲硫氨酸变为苏氨酸,而C等位基因(对应苏氨酸)会导致SP-D蛋白的结构和功能发生改变,与甲硫氨酸型相比,苏氨酸型的SP-D寡聚化能力下降,使其凝集病原体和调理巨噬细胞吞噬的能力显著受损^[14]。HMGB1是一种典型的损伤相关分子模式分子,可促进机体炎症反应放大,对于肺部感染的发生和发展具有促进作用^[15]。而rs2249825位点可能对其表达具有调控作用,推测携带此位点GG基因型的患者机体中相关细胞会合成更大量的HMGB1,从而放大炎症信号通路,促进肺部感染的发生和发展。

综上,肺癌化疗患者肺部感染的发生与白细胞减少程度、白蛋白水平及FOXO3A、SP-D、HMGB1基因多态性分布情况有关,其危险因素包括中重度白细胞减少、白蛋白水平<30 g/L、FOXO3A基因型为TT、SP-D基因型为CC、HMGB1基因型为GG。

表3 肺癌化疗患者肺部感染的影响因素

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
中重度白细胞减少	轻度=0, 中重度=1	0.849	0.362	5.500	2.337	1.150~4.752	0.019
白蛋白水平<30 g/L	≥30 g/L=0, <30 g/L=1	0.694	0.227	9.347	2.002	1.283~3.123	0.002
FOXO3A 基因型为TT	CC=0, TC=1, TT=1	1.263	0.336	14.130	3.536	1.830~6.832	<0.001
FOXO3A 等位基因为T	C=0, T=1	0.796	0.437	3.318	2.217	0.941~5.220	0.069
SP-D 基因型为CC	TT=0, TC=1, CC=1	1.118	0.318	12.360	3.059	1.640~5.705	<0.001
SP-D 等位基因为C	T=0, C=1	0.904	0.473	3.653	2.469	0.977~6.241	0.056
HMGB1 基因型为GG	CC=0, CG=1, GG=1	1.352	0.336	16.191	3.865	2.001~7.467	<0.001
HMGB1 等位基因为G	C=0, G=1	0.916	0.472	3.766	2.499	0.991~6.304	0.052

外周血 SIRI、PIV 水平与甲状腺癌根治术后预后不良的相关性

冯闰¹ 阮剑^{2*} 周婵媛¹

[摘要] **目的** 探讨外周血全身炎症反应指数(SIRI)、泛免疫炎症值(PIV)水平与甲状腺癌根治术后预后不良的相关性。**方法** 选取武汉市第一医院于2023年1月至2023年12月收治的427例接受甲状腺癌根治术患者。收集患者基线资料、病理特征及实验室指标等临床资料,并分析其与无进展生存预后的关系,通过Cox回归模型分析影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素,采用Kaplan-Meier法分析不同SIRI及PIV水平患者的无进展生存期(PFS)差异。**结果** 随访至2024年12月28日,甲状腺癌根治术患者的1年PFS率为92.51%。单因素分析结果显示,淋巴结转移、TNM分期、病灶数量、肿瘤最大径、局部侵犯、SIRI及PIV水平均与甲状腺癌根治术患者预后有关($P<0.05$),而性别、年龄、肿瘤位置及病理类型与预后无关($P>0.05$)。Cox回归分析显示,淋巴结转移、TNM III~IV期、多发病灶、肿瘤最大径 >4 cm、局部侵犯及SIRI、PIV高表达均是影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,高SIRI及高PIV患者的1年PFS率分别为88.15%(186/211)、87.28%(199/228),均低于低SIRI及低PIV患者[96.76%(209/216)、98.49%(196/199)],差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 淋巴结转移、TNM III~IV期、多发病灶、肿瘤最大径 >4 cm、局部侵犯及SIRI、PIV高表达均是影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素,且高SIRI、高PIV患者1年PFS率较低。

[关键词] 全身炎症反应指数;泛免疫炎症值;甲状腺癌根治术;预后

Correlation between peripheral blood SIRI and PIV levels and poor prognosis after radical thyroidectomy for thyroid cancer

FENG Run¹, RUAN Jian^{2*}, ZHOU Chanyuan¹

(1. Operating Room, 2. Thyroid and Breast Surgery Department of Wuhan NO.1 Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei, China, 430022)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between systemic inflammatory response index (SIRI) and pan-immune inflammation value (PIV) levels in peripheral blood and poor prognosis after radical thyroidectomy. **Methods** 427 patients who underwent radical thyroidectomy at Wuhan First Hospital from January 2023 to December 2023 were selected for this study. Clinical data including baseline information, pathological features, and laboratory indicators were collected and analyzed in related to progression-free survival prognosis. The Cox regression model was used to identify independent risk factors affecting the prognosis of patients who underwent radical thyroidectomy. The Kaplan-Meier method was used to assess the differences in progression-free survival (PFS) among patients with different SIRI and PIV levels. **Results** As of December 28, 2024, the one-year PFS rate for patients who underwent radical thyroidectomy was 92.51%. Univariate analysis revealed that lymph node metastasis, TNM stage, number of lesions, maximum tumor diameter, local invasion, SIRI, and PIV levels were all related to the prognosis of patients who underwent radical thyroidectomy ($P<0.05$). However, gender, age, tumor location, and pathological type were not found to be related to prognosis ($P>0.05$). Cox regression analysis indicated that lymph node metastasis, TNM stage III~IV, multiple lesions, maximum tumor diameter >4 cm, local invasion, and high levels of SIRI and PIV were independent risk factors that affected the prognosis of patients who underwent radical thyroidectomy ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curves demonstrated that the one-year PFS rates for patients with high SIRI and high PIV were 88.15% (186/211) and 87.28% (199/228), respectively. These rates were lower than those for patients with low SIRI and low PIV, which were 96.76% (209/216), 98.49% (196/199), respectively. These differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Lymph node metastasis, TNM stage III to IV, multiple lesions, maximum tumor diameter >4 cm, local invasion, and high levels of SIRI and PIV were identified as independent risk factors affecting the prognosis of patients undergoing radical thyroidectomy. The one-year PFS rate was low for patients with high SIRI and high PIV.

基金项目:武汉市中医药科研项目(WZ24z25)

作者单位:1. 武汉的中西医结合医院(武汉市第一医院)手术室,湖北,武汉 430022

2. 武汉的中西医结合医院(武汉市第一医院)乳腺外科,湖北,武汉 430022

*通信作者:阮剑, E-mail: rj666688@aliyun.com

[KEY WORDS] Systemic inflammatory response index; Pan-immune inflammation value; Radical thyroidectomy; Prognosis

甲状腺癌是临床常见的恶性肿瘤,其发病率居于各类恶性肿瘤前列。在病理分型上,主要包括乳头状癌、髓样癌、滤泡状癌等类型,其中甲状腺乳头状癌是最主要的病理亚型。目前,手术作为治疗甲状腺癌的核心手段,虽能使多数患者获益,但仍有部分患者在接受根治术后出现复发,影响远期疗效^[1-2]。传统的预后评估主要依赖肿瘤相关因素,如淋巴结转移与肿瘤大小等,然而这类指标难以全面反映疾病特征,且往往忽略宿主自身因素在疾病进展中的作用^[3]。炎症作为肿瘤发生发展的关键调控因素,能够通过重塑肿瘤微环境与调节免疫反应,促进肿瘤增殖、进展及淋巴结转移。近年来,基于外周血常规检测的全身性炎症指标,如全身炎症反应指数(Systemic Inflammatory Response Index, SIRI)与泛免疫炎症值(Pan-Immune Inflammation Value, PIV),已成为结直肠癌、唇癌等多种肿瘤潜在的预后生物标志物^[4]。本研究旨在探讨术前外周血SIRI和PIV水平与甲状腺癌患者根治术后无进展生存预后之间的相关性,以期为甲状腺癌患者的术后风险分层提供新的、简便有效的血液学参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取武汉市第一医院于2023年1月至2023年12月收治的427例接受甲状腺癌根治术患者。纳入标准:①符合甲状腺癌诊断标准^[5],并经术后病理检查证实;②为首次接受甲状腺癌根治术,且术前未接受放疗、化疗等抗肿瘤治疗;③临床/随访资料完整;④签署知情同意书;排除标准:①患有其他恶性肿瘤或严重感染者;②伴有血液系统或免疫系统疾病;③治疗依从性差,无法配合完成研究者。本研究已通过武汉市中西医结合医院(武汉市第一医院)伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的基线资料(性别、年龄)、病理特征^[5-6](病灶数量、肿瘤位置、病理类型、淋巴结转移、肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期、肿瘤最大径、局部侵犯)及实验室指标(SIRI、PIV)等临床资料。

1.2.2 实验室指标检测

所有患者均于入院次日清晨采集空腹外周静脉血,使用全自动血液分析仪及配套试剂检测中性粒细胞、血小板、单核细胞及淋巴细胞计数(单位: $\times 10^9/L$),并计算PIV[(中性粒细胞 \times 血小板 \times 单核细胞)/淋巴细胞]与SIRI[(中性粒细胞 \times 单核细胞)/淋巴细胞]。

1.2.3 随访

对所有出院患者进行为期12个月的随访,截止日期为2024年12月28日,期间采用定期门诊复查与电子通讯相结合的方式对预后评估。研究将患者疾病进展及全因死亡定义为终点事件,并据此评估患者的1年无进展生存期

(progression-free survival, PFS)率。其中,疾病进展定义为靶病灶最长径总和较最小值增大 $\geq 20\%$ 且绝对值增加 ≥ 5 mm,或出现新发病灶、影像学显影加重^[7]。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS 27.0分析,病灶数量、局部侵犯等计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;Cox回归模型分析SIRI、PIV对患者预后的影响;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间1年PFS率的比较使用Log-Rank检验。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响甲状腺癌根治术患者预后的单因素分析

427例甲状腺癌根治术患者的SIRI为 (1.31 ± 0.35) ,PIV为 (236.45 ± 83.15) 。根据患者SIRI及PIV平均值,划分为高SIRI组(SIRI > 1.31 , $n=211$)和高PIV组(PIV > 236.45 , $n=228$)。甲状腺癌根治术患者的1年PFS率为92.51%(395/427)。单因素分析结果显示,淋巴结转移、TNM分期、病灶数量、肿瘤最大径、局部侵犯、SIRI及PIV水平均与甲状腺癌根治术患者预后有关($P < 0.05$),而性别、年龄、肿瘤位置及病理类型与预后无关($P > 0.05$)。见表1。

表1 影响甲状腺癌根治术患者预后的单因素分析($n, \%$)

指标	n	1年PFS例数	1年PFS率(%)	χ^2 值	P 值	
性别	男	60	54	90.00	0.282	0.596
	女	367	341	92.92		
年龄(岁)	< 55 岁	356	332	93.26	1.749	0.186
	≥ 55 岁	71	63	88.73		
淋巴结转移	78	66	84.62	8.571	0.003	
TNM分期	I~II期	382	367	96.07	61.750	< 0.001
	III~IV期	45	28	62.22		
病灶数量	单发	180	173	96.11	5.834	0.016
	多发	247	222	89.88		
肿瘤位置	单侧	133	125	93.98	0.610	0.435
	双侧	294	270	91.84		
病理类型	乳头状癌	229	213	93.01	0.539	0.764
	滤泡状癌	148	137	92.57		
	其他	50	45	90.00		
肿瘤最大径	≤ 4 cm	301	289	96.01	18.101	< 0.001
	> 4 cm	126	106	84.13		
局部侵犯	168	143	85.12	21.800	< 0.001	
SIRI	≤ 1.31	216	209	96.76	11.407	0.001
	> 1.31	211	186	88.15		
PIV	≤ 236.45	199	196	98.49	19.267	< 0.001
	> 236.45	228	199	87.28		

2.2 影响甲状腺癌根治术患者预后的Cox回归分析

以甲状腺癌根治术患者1年PFS率为因变量,建立Cox风险回归模型。结果显示,淋巴结转移、TNM III~IV期、多发病灶、肿瘤最大径 > 4 cm、局部侵犯及SIRI、PIV高表达均是影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 影响甲状腺癌根治术患者预后的Cox回归分析

变量	赋值	β 值	S.E值	Wald值	HR值	95% CI	P值
淋巴结转移	无=0,有=1	0.843	0.351	5.768	2.323	1.168~4.623	0.016
TNM	I~II=0, III~IV=1	1.426	0.619	5.307	4.162	1.237~14.003	0.021
多发病灶	无=0,有=1	1.827	0.715	6.529	6.215	1.531~25.239	0.011
肿瘤最大径	≤ 4 cm=0, >4 cm=1	0.516	0.243	4.509	1.675	1.041~2.697	0.034
局部侵犯	无=0,有=1	0.996	0.394	6.390	2.707	1.251~5.861	0.011
SIRI	≤ 1.31 =0, >1.31 =1	1.624	0.418	15.095	5.073	2.236~11.511	<0.001
PIV	≤ 236.45 =0, >236.45 =1	1.796	0.376	22.816	6.025	2.884~12.591	<0.001

2.3 SIRI、PIV水平对甲状腺癌根治术患者预后的影响

Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,高SIRI组患者1年PFS率为88.15%(186/211),低于低SIRI组的96.76%(209/216),差异有统计学意义(Log-rank=11.377, $P<0.05$)。见图1。高PIV组患者1年无进展生存率为87.28%(199/228),低于低PIV组的98.49%(196/199),差异有统计学意义(Log-rank=19.234, $P<0.05$)。见图2。

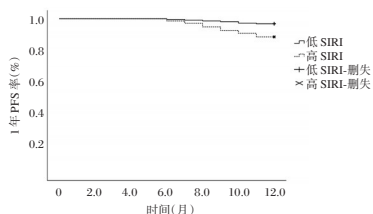


图1 SIRI水平对甲状腺癌根治术患者预后的影响

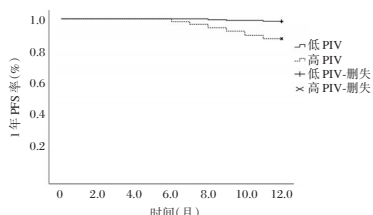


图2 PIV水平对甲状腺癌根治术患者预后的影响

3 讨论

甲状腺癌是内分泌系统恶性肿瘤,近年来,随着医疗放射暴露增加及不良生活方式所致肥胖等危险因素增多,其全球发病率呈现持续上升趋势^[8]。尽管规范治疗可使多数患者获得良好预后,但仍有部分病例出现局部复发或远处转移,甚至进展为难治性碘抵抗状态,严重影响患者长期预后^[9]。基于此,本研究探讨术前外周血SIRI、PIV水平与甲状腺癌患者根治术后预后不良之间的相关性。

本研究结果显示,SIRI与PIV高表达均是影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素,且高水平患者均表现出较低的1年PFS率,该趋势与Liang^[10]、Yang等^[11]研究结果类似。从机制方面分析,高SIRI与高PIV均能反映中性粒细胞、单核细胞的过度活化及淋巴细胞功能的减弱。具体而言,活化的中性粒细胞可释放弹性蛋白酶直接刺激肿瘤细胞增殖,并通过表达诱导型一氧化氮合酶抑制抗肿瘤免疫,增加早期复发风险^[12]。同时,中性粒细胞分泌的TNF- α 、VEGF等细胞因子能够诱导肿瘤血管生成并增强肿瘤细胞黏附能力,为术后转移创造条件^[13]。单核细胞则可分化为肿

瘤相关巨噬细胞并分泌促炎因子,其释放的单核细胞趋化蛋白-1与受体结合后,能够协同干扰素- γ 等因子增强免疫抑制微环境并诱导肿瘤细胞免疫逃逸,最终推动疾病进展^[14]。而淋巴细胞数量减少或功能受抑,尤其是肿瘤浸润淋巴细胞不足,会显著削弱机体对残留肿瘤细胞的监视和清除能力,导致术后复发风险增加^[15]。

此外,PIV在SIRI基础上进一步整合了血小板参数,能够更全面地评估机体免疫炎症状态^[16]。高PIV提示血小板数量增多,而血小板能够形成微集体隐匿循环肿瘤细胞以逃避免疫清除,并通过分泌细胞因子抑制抗原呈递、促进肿瘤增殖,从而增加术后复发可能^[17]。此外,血小板还能直接诱导上皮-间质转化、刺激血管生成,并通过招募中性粒细胞与单核细胞,共同构建有利于肿瘤复发和转移的微环境^[18]。综上,高SIRI与高PIV所代表的全身性炎症-免疫失衡,通过促进术后肿瘤复发与加速转移进程,直接增加甲状腺癌患者术后不良预后风险,最终表现为1年PFS率降低。因此,术前SIRI与PIV升高可作为辅助风险分层指标,提示甲状腺癌患者预后不良的可能性及肿瘤潜在的高侵袭性生物学行为,该信息可为术前决策及初始治疗策略制定(如更广泛的淋巴结清扫范围)提供客观依据,助力实现治疗起点的精准干预,改善患者预后。

另外,本研究Cox回归分析结果显示,淋巴结转移、TNM III~IV期、多发病灶、肿瘤最大径 >4 cm以及局部侵犯均为影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素。这一结果表明,除全身炎症指标外,反映肿瘤局部侵袭与负荷的传统临床病理特征在预后评估中仍具有重要价值,提示应综合宿主免疫状态与肿瘤生物学行为对患者进行更全面的风险分层。同时,该结果中多发病灶的HR值较大且95%置信区间范围较宽,提示该结果可能存在一定不稳定性,其原因可能与多发病灶相关终点事件数分布不均有关,也可能受少数预后较差的极端病例影响,使模型估计存在一定波动。本研究创新性地将SIRI与PIV纳入甲状腺癌根治术后无进展生存预后评估体系。这两项指标均基于常规外周血检测,兼具便捷性与成本效益。同时从机制层面阐述了中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞及血小板等多种免疫炎症细胞在肿瘤进展中的协同作用,为炎症免疫指标在甲状腺癌术后风险分层、个体化治疗决策中的应用提供了新的参考依据。

综上所述,淋巴结转移、TNM III~IV期、多发病灶、肿瘤最大径 >4 cm、局部侵犯及SIRI、PIV高表达均是影响甲状腺癌根治术患者预后的独立危险因素。

参考文献

- [1] 王小禹,周宁,黄琴,等. STAT3、EZH2在甲状腺乳头状癌中的表达及其预后价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(3):556-560.
- [2] 谢磊,柴凡,鲍刚,等. 血清Tg、TgAb对甲状腺癌根治术联合¹³¹I治疗后随访期间复发/转移的评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(19):74-79.
- [3] Li J, Hu X, Zhang S. Integration of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) and clinicopathological factors enhances survival prediction in colorectal cancer: A retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(43):e45297.
- [4] Li Z, An W, Wang B, et al. Prognostic significance of peripheral blood inflammatory biomarkers (SII, PLR, NLR, LMR, SIRI, PIV, PNI) in lip cancer: NLR as an independent biomarker for survival outcomes[J]. *Front Oncol*, 2025, 15:1676824.
- [5] Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 30(2):e220293.
- [6] American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual [M]*. 8th Edition. Chicago: Springer, 2018.
- [7] 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.
- [8] 李伟伟,董建梅,秦绪成,等. 1990-2019年江苏省甲状腺癌疾病负担及时间趋势分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(7):808-812.
- [9] 刘欣,郑容. 碘难治性分化型甲状腺癌患者预后及影响因素研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(6):318-322.
- [10] Liang W, Fu D. Analysis of the Relationship between Pan-immune-inflammation Value and the Clinical Pathological Characteristics and Surgical Prognosis of Thyroid Cancer[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2025, 24(5):619-630.
- [11] Yang LY, Yang LP. The association between composite inflammatory indicators and the clinicopathological characteristics of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 12:1660379.
- [12] 陆通,房钰,刘浩楠,等. 基于术前PIV、NLR和CEA水平对胃癌根治术后预后列线图预测模型的构建及评价[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(10):1869-1875.
- [13] 陈佳伟,金铁峰. 肿瘤相关中性粒细胞在结直肠癌免疫治疗中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2025, 41(9):1215-1220.
- [14] 库得来提·阿不都克力木,艾丽菲热·吐尔逊塔依,多力昆·吾甫尔. PNI、SII及SIRI对口腔鳞状细胞癌的联合诊断及诊断价值分析[J]. 实用口腔医学杂志, 2025, 41(5):674-679.
- [15] 管停宏,龚春霞,涂袁,等. 全身炎症反应指数联合临床病理参数预测宫颈癌复发的模型建立与验证[J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47(16):1950-1961.
- [16] 张思苑,高欢玲,刘利红,等. 泛免疫炎症值对术前老年结直肠癌病人衰弱的预测价值[J]. 护理研究, 2025, 39(5):753-760.
- [17] Cheng X, Luo K, Gao Y, et al. Pan-immune-inflammation value predicts survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma receiving immunotherapy and chemoradiotherapy: a pooled analysis of two phase II trials[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1):2576639.
- [18] Yu D, Liu J, Meng C, et al. Pan-immune-inflammation value as a novel prognostic biomarker for digestive system cancers: a meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1):306.

(上接第1019页)

参考文献

- [1] Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(9):989-1001.
- [2] 刘衍彤,李雪菲,窦晓忱,等. 非小细胞肺癌甲基转移酶DNMT3B基因多态性与化疗期间肺部感染易感性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(8):1148-1152.
- [3] 郝松艳,亚国伟,徐海丽. 老年肺癌放疗期间并发肺部感染危险因素及其与FOXO3A基因多态性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(18):2736-2740.
- [4] 闻明,刘安静,杨立志,等. 支气管哮喘并发肺部感染SP-D基因多态性、VCAM-1、MCP-1、TGF- β 1水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(13):1954-1958.
- [5] 符秀林,史南,刘睿,等. 泌尿系结石患者术后尿道感染与IL-6和TNF- α 及HMGB1基因多态性的关联性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(11):1686-1691.
- [6] 王力红,朱士俊. 医院感染学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:57-59.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(6):457-490.
- [8] National institutes of health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events version 5.0 (NCICTCAE) [S]. 2017.
- [9] Huber RM, Cavic M, Kerpel-Fronius A, et al. Lung Cancer Screening Considerations During Respiratory Infection Outbreaks, Epidemics or Pandemics: An International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee Report[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(2):228-238.
- [10] 侯保超,曹险峰. 肺癌胸腔镜术后肺部感染危险因素及血清Cit H3、TREM-1早期预测术后肺部感染的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(7):1212-1215.
- [11] 刘翔,胡陶玉,李丹. 老年非小细胞肺癌患者放疗院内感染的因素分析[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3):200-204.
- [12] Inraish A, Abu-Thiab T, Zihlif M. IL-13 and FOXO3 genes polymorphisms regulate IgE levels in asthmatic patients[J]. *Biomed Rep*, 2021, 14(6):55.
- [13] 张彦,夏文芳,金进,等. 2型糖尿病患者肺部感染影响因素及SP-D基因多态性和Smad通路蛋白[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(3):355-358.
- [14] 桑圣梅,王丽华,陈金亮,等. 肺癌化疗患者肺部感染病原学及其与SP-D基因多态性的关联性[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7):976-980.
- [15] 于博轩,徐婉心,张艳艳,等. HMGB1和IL-1 β 基因多态性与老年心衰患者合并肺部感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(2):171-175.

血清 GDF-15 和 Sema7A 水平对前列腺增生患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值

刘猛贤* 张跃琰 卿楠 王毅 曹炎武

[摘要] 目的 探讨血清生长分化因子 15(GDF-15)和信号素 7A(Sema7A)水平对前列腺增生(BPH)患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值。方法 选取2021年1月至2024年5月于联勤保障部队第九二二医院接受经尿道电切术治疗的152例BPH患者,根据术后随访12个月是否发生尿道狭窄分为狭窄组($n=32$)和非狭窄组($n=120$)。比较两组术前血清GDF-15、Sema7A水平。采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清GDF-15、Sema7A水平对BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄的影响因素。结果 狭窄组血清GDF-15和Sema7A水平显著高于非狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC分析显示,血清GDF-15和Sema7A联合预测BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄的AUC为0.907,显著高于二指标单独预测的0.752、0.819($P<0.05$)。狭窄组前列腺体积、手术方式经尿道前列腺切除术占比、术前合并尿路感染、IPSS评分均显著高于非狭窄组,手术时长、术后留置导尿管时长、术后持续牵引时长均显著长于非狭窄组,有术前导尿占比显著低于非狭窄组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素结果显示:前列腺体积增大、术前合并尿路感染、手术时间延长、术后留置导尿管时间延长、GDF-15升高和Sema7A升高是BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄的独立危险因素($P<0.05$)。结论 血清GDF-15和Sema7A水平升高与BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄风险增加有关,二指标联合检测对患者术后发生尿道狭窄具有较高的预测价值。

[关键词] 前列腺增生;经尿道电切术;尿道狭窄;生长分化因子15;信号素7A

Predictive value of serum GDF-15 and Sema7A levels for urethral stricture after transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia

LIU Mengxian*, ZHANG Yuewen, QING Nan, WANG Yi, CAO Yanwu

(Department of Urology, No. 922 Hospital of Joint Logistics Support Force, Hengyang, Hunan, China, 421002)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of serum growth differentiation factor 15 (GDF-15) and semaphorin 7A (Sema7A) levels for urethral stricture after transurethral resection of the prostate (TURP) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** A total of 152 BPH patients who received TURP treatment at the 922nd Hospital of the Joint Logistics Support Force from January 2021 to May 2024 were selected. They were divided into the stricture group ($n=32$) and the non-stricture group ($n=120$) based on whether urethral stricture occurred during the 12 months of postoperative follow-up. The preoperative serum GDF-15 and Sema7A levels were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of serum GDF-15 and Sema7A levels for urethral stricture after TURP in BPH patients. Multivariate logistic stepwise regression was used to analyze the influencing factors of urethral stricture after TURP in BPH patients. **Results** The levels of serum GDF-15 and Sema7A in the stricture group were significantly higher than those in the non-stricture group ($P<0.05$). ROC analysis revealed that the serum levels of GDF-15 and Sema7A in the stricture group were significantly higher than those in the non-stricture group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of serum GDF-15 and Sema7A for predicting urethral stricture after TURP in BPH patients was 0.907, which was significantly higher than the AUC of 0.752 and

基金项目:湖南省卫健委科研项目(202104051665)

作者单位:联勤保障部队第九二二医院泌尿外科,湖南,衡阳 421002

*通信作者:刘猛贤, E-mail: vliumx@sina.com

0.819 for the two indicators alone ($P<0.05$). In the stricture group, factors such as prostate volume, the proportion of patients underwent transurethral resection of the prostate, preoperative complicated urinary tract infection, and International Prostate Symptom Score (IPSS) were significantly higher compared to the non-stricture group. Additionally, the operation time, postoperative indwelling catheterization time, and postoperative continuous traction time were significantly longer than those in the non-stricture group. The proportion of preoperative catheterization was significantly lower than that in the non-stricture group, and all differences were statistically significant (all $P<0.05$). Multivariate analysis results indicated that increased prostate volume, preoperative complicated urinary tract infection, prolonged operation time, prolonged postoperative indwelling catheterization time, elevated GDF-15 and elevated Sema7A were independent risk factors for urethral stricture after TURP in BPH patients ($P<0.05$). **Conclusion** The increase in serum levels of GDF-15 and Sema7A is linked to a higher risk of urethral stricture after TURP in BPH patients. The combined detection of these two indicators has a strong predictive value for postoperative urethral stricture in patients.

[KEY WORDS] BPH; Transurethral resection of the prostate; Urethral stricture; GDF-15; Sema7A

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是中老年男性群体高发的良性泌尿系统疾病,其主要病理特征表现为前列腺腺体和间质的细胞增生、体积增大和尿道压迫^[1]。若病情未能得到及时有效的干预,BPH可进一步引发尿潴留、反复泌尿系感染、膀胱结石甚至肾功能损害等并发症,严重影响患者长期预后及生活质量^[2]。目前,经尿道电切术因其创伤小、术后恢复较快及疗效确切等优势,已成为治疗临床中重度BPH的首选微创术式^[3]。然而,术后部分患者可能出现尿道狭窄,导致排尿功能障碍复发,严重影响其远期预后。因此,寻找能早期、有效预测BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄发生风险的生物学指标,具有重要的临床意义。生长分化因子15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是一种应激诱导型细胞因子,在细胞应激、炎症及组织重塑过程中发挥关键调节作用^[4]。信号素7A(semaphorin 7A, Sema7A)是一种膜锚定的糖蛋白,广泛参与免疫炎症反应、血管生成及感染等生物学过程^[5]。本研究旨在探讨血清GDF-15和Sema7A水平对BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄发生的预测价值,以期对术后高危患者的早期识别与干预提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2024年5月于联勤保障部队第九二二医院接受经尿道电切术治疗的152例BPH患者,年龄41~78岁,平均(67.81±8.29)岁;体质量指数18.00~29.00 kg/m²,平均(21.65±3.12) kg/m²;病程1~7年,平均(4.08±1.45)年;前列腺体积54.00~79.00 cm³,平均(64.31±5.04) cm³。纳入标准:①符合BPH诊断标准^[6],且通过影像学、尿动力学等检查确诊;②具有手术指征,均首次经尿道行电切术治疗;③年龄>18岁。排除标准:①具有尿道及前列腺手术史;②合并有其他可能引起尿道狭窄的泌尿系统疾病;③合并前列腺癌、膀胱肿瘤或其他恶性肿瘤者;④合并严重心脏、肝、肾功能障碍者;⑤有手术或麻醉禁忌证者;⑥术前尿道狭窄或闭锁者;⑦合并瘢痕体质、血液系统疾病、免疫系统疾病者;⑧存在认知障碍或精神疾病者。本研究经医院伦理委员会审核,所有患者/家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集152例BPH患者的临床资料,包括年龄、体质量指数、病程、前列腺体积、合并疾病(高血压、糖尿病)、手术方式(经尿道前列腺切除术、经尿道等离子双极电切术)、术前导尿、合并尿路感染、国际前列腺症状评分(IPSS)评分、手术时长、术后留置导尿管时长、术后持续牵引时长等。

1.2.2 血清GDF-15和Sema7A水平检测

采集152例BPH患者术前24 h内空腹外周血3 mL,以3 500 r/min离心10 min后(离心半径为8 cm),保留血清。采用酶联免疫吸附法检测血清GDF-15和Sema7A水平,试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 术后尿道狭窄评估及分组

术后以电话、微信或者门诊复查方式对152例BPH患者随访12个月,尿道狭窄的确诊需结合患者临床主诉与辅助检查结果综合判断,具体标准^[7]:临床主诉包括排尿不畅、尿线细弱、排尿费力、排尿时间延长等下尿路梗阻相关症状;辅助检查手段及判断依据:①尿道造影:经尿道注入造影剂后,行X线或CT扫描成像,观察尿道形态结构,若出现造影剂充盈缺损、尿道轮廓中断或狭窄段造影剂通过受阻,提示存在尿道狭窄;②尿道内镜检查:将内镜置入尿道后,直接观察尿道腔内情况,若内镜下可见明确狭窄环,即可确诊;③尿道探子检查:通过尿道探子探查明确狭窄的具体部位及狭窄程度,当探子在尿道某部位无法顺利通过时,即可判定该部位存在狭窄。根据术后随访12个月是否发生尿道狭窄分为狭窄组($n=32$)和非狭窄组($n=120$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 27.0 构建行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清GDF-15和Sema7A水平对BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值,曲线下的面积(AUC)比较采用DeLong检验;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨BPH患者经尿道电切术后尿道狭窄的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 GDF-15 和 Sema7A 水平比较

狭窄组血清 GDF-15 和 Sema7A 水平显著高于非狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清 GDF-15 和 Sema7A 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GDF-15(pg/mL)	Sema7A(ng/mL)
非狭窄组	120	951.72±153.91	2.16±0.69
狭窄组	32	1 439.86±201.37	3.43±0.75
t 值		14.884	9.082
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 GDF-15 和 Sema7A 水平对 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值

ROC 分析显示,血清 GDF-15 和 Sema7A 联合预测 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的 AUC 为 0.907,高于血清 GDF-15、Sema7A 单独预测的 0.752、0.819 ($Z=11.740$ 、 10.458 , $P<0.001$)。见表2、图1。

表2 血清 GDF-15 和 Sema7A 水平对 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	灵敏度	特异度
GDF-15	0.752	0.707~0.802	1 195.79 pg/mL	0.906	0.550
Sema7A	0.819	0.774~0.869	2.80 ng/mL	0.906	0.608
二指标联合	0.907	0.862~0.952		0.875	0.858

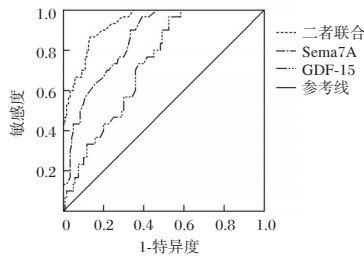


图1 ROC 曲线图

2.3 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的单因素分析

两组年龄、体质量指数、病程、合并疾病高血压、合并疾病糖尿病比较差异无统计学意义($P>0.05$)。狭窄组前列腺体积、手术方式经尿道前列腺切除术患者占比、术前合并尿路感染、IPSS 评分均显著高于非狭窄组,手术时长、术后留置导尿管时长、术后持续牵引时长均显著长于非狭窄组,有术前导尿占比显著低于非狭窄组,差异有统计学意义(P 均<0.05)。见表3。

表3 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的单因素分析 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

指标	非狭窄组 (n=120)	狭窄组 (n=32)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	67.68±9.47	68.30±8.12	0.338	0.735
体质量指数(kg/m ²)	21.57±2.86	21.95±3.29	0.647	0.519
病程(年)	4.01±1.39	4.34±1.27	1.214	0.227
前列腺体积(cm ³)	63.53±6.41	67.24±4.66	3.062	0.003
合并疾病				
高血压	25(20.83)	8(25.00)	0.258	0.611
糖尿病	20(16.67)	7(21.88)	0.469	0.493
手术方式				
经尿道前列腺切除术	31(25.83)	15(46.88)	5.300	0.021
经尿道等离子双极电切术	89(74.17)	17(53.12)		
术前导尿				
有	67(55.83)	11(34.38)	4.656	0.031
无	53(44.17)	21(65.62)		
术前合并尿路感染				
有	52(43.33)	23(71.88)	8.233	0.004
无	68(56.67)	9(28.12)		
IPSS 评分(分)	24.12±2.19	27.93±2.05	8.858	<0.001
手术时长(min)	76.39±6.32	84.05±8.17	5.709	<0.001
术后留置导尿管时长(d)	5.83±1.15	6.42±1.41	2.454	0.015
术后持续牵引时长(h)	14.25±2.40	16.63±2.16	5.085	<0.001

2.4 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的多因素分析

将 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄发生情况作为因变量(未发生=0,发生=1),将单因素分析中 $P<0.05$ 的指标及血清 GDF-15 和 Sema7A 作为自变量,进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示:前列腺体积增大、术前合并尿路感染、手术时间延长、术后留置导尿管时间延长、GDF-15 升高和 Sema7A 升高是 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

BPH 可引发尿频、尿急、尿流变细等下尿路症状,严重影响患者生活质量^[8]。尿道电切术手术是目前治疗 BPH 的主要手段之一,能有效改善患者临床症状,但尿道狭窄是其术后常见并发症^[9-10]。因此,在术前及时识别术后尿道狭窄高风险人群,对于改善患者预后具有重要意义。

GDF-15 是转化生长因子- β 超家族成员之一,在炎症、组织损伤、纤维化和癌症等病理状态下,其血清水平可升高^[11]。研究显示^[12],GDF-15 水平随年龄增长而增加,可作为反映机体衰老及年龄相关功能衰退的生物标志物。本研究

表4 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的多因素分析

变量	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
前列腺体积	以原值输入	0.683	0.259	6.954	1.980(1.192~3.289)	0.008
术前合并尿路感染	无=0;有=1	0.941	0.280	11.294	2.563(1.480~4.436)	0.001
手术时长	以原值输入	0.725	0.273	7.053	2.065(1.209~3.526)	0.008
术后留置导尿管时长	以原值输入	0.819	0.267	9.409	2.268(1.344~3.828)	0.002
GDF-15	<1 195.79 pg/mL=0;≥1 195.79 pg/mL=1	1.042	0.291	12.822	2.835(1.603~5.015)	<0.001
Sema7A	<2.80 ng/mL=0;≥2.80 ng/mL=1	1.128	0.305	13.678	3.089(1.699~5.617)	<0.001

中,狭窄组患者血清 GDF-15 水平明显高于非狭窄组,提示 BPH 患者术前 GDF-15 水平升高可能与经尿道电切术后尿道狭窄的发生有关。其原因为,术前血清 GDF-15 水平升高可能反映了患者体内已存在慢性、低度的全身性或局部组织应激、炎症反应及衰老状态。当经尿道电切术进一步对尿道黏膜造成机械损伤时,可快速放大局部病理反应,通过激活 MAPK/ERK 等信号通路,加速纤维化相关标志物合成沉积;同时,GDF-15 还可调节巨噬细胞功能,推动促炎与促纤维化的恶性循环,最终导致尿道瘢痕组织过度增生,从而引发尿道狭窄^[13]。

Sema7A 是信号素家族成员之一,其通过糖基磷脂酰肌醇锚定方式与细胞表面结合,参与多种疾病的发生发展^[14]。研究证实^[15],Sema7A 过表达与冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄发生密切相关。本研究中,狭窄组患者血清 Sema7A 明显高于非狭窄组,提示 Sema7A 升高与 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄发生有关。其原因为,BPH 长期存在的病理微环境可诱导术前 Sema7A 水平升高,进而预先激活 PI3K/Akt 通路,且该状态下成纤维细胞对促纤维化信号更为敏感。在此基础上,术后组织损伤可能直接促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,并加速胶原等细胞外基质的过度沉积,从而引发异常的瘢痕愈合及尿道狭窄。

本研究 ROC 曲线分析显示,血清 GDF-15 与 Sema7A 联合预测 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的 AUC 为 0.907,明显高于二指标单独预测的 AUC,提示二指标可能通过互补或协同的病理生理机制共同参与尿道狭窄形成,其联合检测具有更优的临床应用价值。多因素分析还显示,前列腺体积增大、术前合并尿路感染、手术时间延长、术后留置导尿管时间延长及血清 GDF-15 与 Sema7A 升高均是 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄的独立危险因素,提示术后狭窄发生是临床病理特征与分子标志物异常共同作用的结果。在临床实践中,可将术前血清 GDF-15 与 Sema7A 检测纳入风险评估体系,并与传统临床因素相结合,更准确地识别高危患者,进而降低尿道狭窄发生风险。

综上,血清 GDF-15 与 Sema7A 水平升高与 BPH 患者经尿道电切术后尿道狭窄风险增加有关,二指标联合检测对患者术后发生尿道狭窄具有较高的预测价值。

参考文献

[1] Launer BM, McVary KT, Ricke WA, et al. The rising world-

wide impact of benign prostatic hyperplasia [J]. *BJU Int*, 2021,127(6):722-728.

[2] 李康乐,朱要辉,柳应旭.老年前列腺增生患者 1470 nm 激光汽化术后尿路感染的影响因素分析[J].*感染、炎症、修复*, 2022,23(2):111-112.

[3] Sciacqua LV, Vanzulli A, Di Meo R, et al. Minimally Invasive Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023,22(1):15330338231155000.

[4] Zhang X, Zhou CG, Ma LJ. Role of GDF-15 in diabetic nephropathy: mechanisms, diagnosis, and therapeutic potential [J]. *Int Urol Nephrol*, 2025,57(1):169-175.

[5] Granja T, Köhler D, Tang L, et al. Semaphorin 7A coordinates neutrophil response during pulmonary inflammation and sepsis[J]. *Blood Adv*, 2024,8(11):2660-2674.

[6] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会,中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会,等.中国良性前列腺增生症经尿道等离子双极电切术治疗指南(2018 标准版)[J].*中华医学杂志*, 2018,98(20):1549-1560.

[7] 赖中康,谭付清,王紫燕,等.良性前列腺增生患者 TURP 术后尿道狭窄发生情况及危险因素分析[J].*中国性科学*, 2025,34(3):27-31.

[8] 赵赞,赵立新,于文亚,等.温阳补肾贴调节炎症通路治疗老年前列腺增生肾阳虚型夜尿频的随机对照研究[J].*转化医学杂志*, 2025,14(11):139-144.

[9] 王书恒,李九智,高阳,等.前列腺增生患者 TUPKRP 术后发生全身炎症反应综合征的危险因素分析[J].*保健医学研究与实践*, 2024,21(7):79-82+108.

[10] Ottaiano N, Shelton T, Sanekommu G, et al. Surgical Complications in the Management of Benign Prostatic Hyperplasia Treatment[J]. *Curr Urol Rep*, 2022,23(5):83-92.

[11] 黄颖锋,杨建华,王锦涛,等.血清甲状腺激素、EOS 及 GDF-15 水平检测对 AECOPD 患者预后的评估价值[J].*分子诊断与治疗杂志*, 2024,16(12):2291-2294+2298.

[12] Torrens-Mas M, Navas-Enamorado C, Galmes-Panades A, et al. GDF-15 as a proxy for epigenetic aging: associations with biological age markers, and physical function[J]. *Biogerontology*, 2024,26(1):22.

[13] Wang B, Zhang J, Ma R, et al. Diagnostic value of serum GDF-15 in patients with pseudomyxoma peritonei [J]. *Clin Biochem*, 2024,133-134(1):110827.

[14] Cho KA, Kim HJ, Choi S, et al. Semaphorin7A-expressing mast cell exosomes promote wound healing [J]. *Exp Cell Res*, 2025,452(2):114771.

[15] 邢春杰,郭青榜.血清 HbA1c、Sema7A 联合预测冠心病 PCI 术后支架内再狭窄的价值[J].*河南医学研究*, 2025,34(8):1449-1454.

富马酸丙酚替诺福韦(TAF)治疗恩替卡韦(ETV)治疗后低病毒血症的慢性乙型肝炎患者的疗效及对外周血T淋巴细胞亚群的影响

李志媛¹ 李继翰^{2*} 杨柳³

[摘要] **目的** 分析富马酸丙酚替诺福韦(TAF)治疗恩替卡韦(ETV)治疗后低病毒血症的慢性乙型肝炎(CHB)患者疗效及对外周血T淋巴细胞亚群的影响。**方法** 选取2022年1月至2024年1月沧州市第三医院收治的100例经ETV治疗后低病毒血症的CHB患者,倾向性评分匹配法分为观察组、对照组各50例,对照组采用原ETV方案进行治疗,观察组由原来的ETV方案更换为TAF治疗方案,对比两组乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)阴转率、乙肝e抗原(HBeAg)阴转率、肝功能、肝纤维化指标、炎症因子及T淋巴细胞亚群水平,记录不良反应。**结果** 观察组HBV DNA阴转率、HBeAg阴转率均显著高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、甲胎蛋白(AFP)、总胆红素(TBIL)水平均显著低于对照组,ALT复常率均显著高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组血清IV型胶原(CIV)、III型前胶原(PCIII)、层粘连蛋白(LN)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显低于对照组($P<0.05$);治疗后观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺明显高于对照组,而CD8⁺明显低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** TAF治疗经ETV治疗后低病毒血症的CHB患者疗效较好,可促进HBV DNA与HBeAg阴转,改善肝功能,减轻肝纤维化及炎症反应,提高T淋巴细胞亚群水平,安全性好,值得在临床推广实践。

[关键词] 富马酸丙酚替诺福韦;恩替卡韦;低病毒血症;慢性乙型肝炎;T淋巴细胞亚群

Efficacy of tenofovir alafenamide fumarate (TAF) in treating chronic hepatitis B patients with hypoviremia following entecavir (ETV) treatment and its effect on peripheral blood T lymphocyte subsets

LI Zhiyuan¹, LI Jihan^{2*}, YANG Liu³

(1. Department of Hepatology, 2. Tuberculosis Department II, Cangzhou Third Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 3. Infection Department, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the efficacy of tenofovir alafenamide fumarate (TAF) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients with low-level viremia after entecavir (ETV) treatment, and the impact on peripheral blood T lymphocyte subsets. **Methods** One hundred patients with CHB who developed low-level viremia after ETV treatment and were admitted to the Third Hospital of Cangzhou from January 2022 to January 2024 were selected. They were divided into the observation group and the control group using the propensity score matching method, with 50 cases in each group. The control group received the original ETV-based regimen, while the observation group received a TAF-based regimen instead of the original ETV-based regimen. The negative conversion rate of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA), negative conversion rate of HBeAg, liver function, liver fibrosis indicators, inflammatory factors, T lymphocyte subsets, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The negative conversion rates of HBV DNA and HBeAg

基金项目:中医药类科学研究课题计划项目(2023272)

作者单位:1.沧州市第三医院肝病二科,河北,沧州 061000

2.沧州市第三医院结核二科,河北,沧州 061000

3.沧州市中心医院感染一科,河北,沧州 061000

*通信作者:李继翰, E-mail:ayu7191@163.com

were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Following treatment, the observation group showed significantly lower levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alpha fetoprotein (AFP) and total bilirubin (TBIL), and a significantly higher ALT normalization rate compared to the control group ($P < 0.05$). Additionally, after treatment, the observation group exhibited lower serum levels of collagen type IV (CIV), procollagen type III (PC III), laminin (LN), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) than the control group ($P < 0.05$). Moreover, the observation group demonstrated significantly higher levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺, and significantly lower levels of CD8⁺ compared to the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions did not show a statistically significant difference between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TAF is effective in treating CHB patients with low-level viremia after ETV treatment. It can promote the negative conversion of HBV DNA and HBeAg, improve liver function, alleviate liver fibrosis and inflammatory response, and increase the level of T lymphocyte subsets, all while maintaining good safety.

[KEY WORDS] Tenofovir alafenamide fumarate; Entecavir; Low-level viremia; Chronic hepatitis B; T lymphocyte subset

目前,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的主要临床治疗药物包括恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)及富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)^[1]。ETV初治患者48周病毒学阴转率仅约79%,且存在耐药率增加风险,部分患者仍可能出现应答不佳和低病毒血症,并伴免疫功能下降^[2]。对于低病毒血症可选用聚乙二醇干扰素- α 或换用/加用其他核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs),前者具有免疫调节作用且无耐药性,但不适用于失代偿期肝硬化患者;而NAs则是此类患者的基石用药^[3]。TDF长期使用可能影响骨骼与肾脏安全,TAF作为其新型前体药物,能更高效靶向肝脏,安全性更优^[4]。本研究旨在探讨TAF治疗经ETV治疗后出现低病毒血症的CHB患者的临床疗效及其对T淋巴细胞亚群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年1月沧州市第三医院收治的100例经ETV治疗后低病毒血症的CHB患者为研究对象,纳入标准:①符合CHB的诊断标准^[1],依据相关检验及检查确诊为CHB;②既往初次使用ETV抗病毒治疗48周(已明确无漏服或减量抗病毒服药或服药方法不当)时,HBV DNA较基线下降,在排除试剂、标本、操作等因素引起的高精度HBV DNA假阳性(HBV DNA < 2 000 IU/mL)后仍可检测出HBV DNA(最低检测限为30 IU/mL),伴或不伴肝功能异常;③治疗期间依从性良好,用药较规律。排除标准:①存在ETV及TAF使用绝对禁忌症;②既往应用除ETV以外的抗病毒药物或诊断为肝硬化/肝癌者;③伴有其他肝病或引起肝功能受损的病变,如甲丙丁戊肝炎、药物性肝病、脂肪肝等;④伴有严重精神类疾病或临床资料欠齐全者。充分考虑患者意愿换药为TAF或继续接受ETV治疗,为减少选择性偏差的影响,将100例CHB患者采用倾向性评分匹配法以1:1匹配分为观察组、对照组各自50例,匹配后的两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

见表1。本研究已获得该院伦理委员会批准,且受试者均签署知情同意书。

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

组别	n	性别		年龄 (岁)	体质指数 (kg/m ²)	CHB病程 (年)
		男	女			
观察组	50	27(54.00)	23(46.00)	34.89 \pm 3.76	21.89 \pm 2.24	3.18 \pm 0.34
对照组	50	24(48.00)	26(52.00)	35.24 \pm 3.61	22.12 \pm 2.35	3.07 \pm 0.39
χ^2/t 值		0.360		0.475	0.501	1.503
P值		0.548		0.636	0.617	0.136

1.2 治疗方法

对照组继续口服恩替卡韦分散片(国药准字H20100018,江苏正大天晴药业股份有限公司,规格:0.5 mg),0.5 mg/次,餐前或餐后至少2 h口服,1次/d。观察组停用ETV,换为富马酸丙酚替诺福韦片(国药准字H20213538,正大天晴药业集团股份有限公司,规格:25 mg),25 mg/次,随食物口服,1次/d。两组均治疗24周。均未使用保肝药物。

1.3 观察指标

①治疗结束后,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(雅培试剂)测定HBV DNA,HBV DNA检测下限为30 IU/mL,经罗氏诊断试剂以电化学发光法测定HBeAg,HBeAg > 1.0 COI为阳性;②治疗前后,采集空腹静脉血3 mL,采用西门子AD-VIA 1800型全自动生化分析仪测定肝功能[丙氨酸氨基转移酶(alaninetransaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、胆红素(total bilirubin, TBIL)];③采集两组治疗前后空腹静脉血5 mL,3 500 r/min速率离心(离心半径10 cm)5 min分离血清,采用酶联免疫吸附试验测定肝纤维化指标[血清IV型胶原(collagen type IV, CIV)、III型前胶原(procollagen III, PC III)、层粘连蛋白(laminin, LN)]及炎症因子[超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)],试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;

④采集两组治疗前后空腹静脉血5 mL,采用贝克曼库尔特公司提供的流式细胞仪及配套试剂测定外周血T淋巴细胞亚群[分化抗原决定簇3(cluster of differentiation, CD3⁺)、分化抗原决定簇4(cluster of differentiation, CD4⁺)、分化抗原决定簇8(cluster of differentiation, CD8⁺)]水平,计算CD4⁺/CD8⁺;⑤记录两组发热、头痛、疲劳、恶心、流感样不适等不良反应情况。

1.4 统计学方法

应用SPSS 23.0统计学软件分析数据。计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;经正态分布检验后,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)形式表示,采用t检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HBV DNA与HBeAg阴转率比较

治疗24个周后,观察组和对照组HBV DNA阴转率分别为96.00%(48/50)和16.00%(8/50);HBeAg阴转率分别为34.00%(17/50)和10.00%(5/50)($\chi^2=64.935, 8.392, P<0.05$),前者均显著高于后者。

2.2 两组肝功能指标比较

治疗24周后,两组ALT、AST、AFP、TBIL水平均显著低于治疗前,且观察组ALT、AST、AFP、TBIL水平均显著低于对照组,ALT复常率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组肝纤维化指标比较

治疗后两组血清CIV、PCIII、LN水平均明显低于治疗前,且观察组血清CIV、PCIII、LN水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组血清炎症因子水平比较

治疗后两组血清hs-CRP、IL-2、IL-6、TNF- α 水平均明显低于治疗前,且观察组hs-CRP、IL-2、IL-6、TNF- α 水平均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组T淋巴细胞亚群水平比较

治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于治疗前,而CD8⁺低于治疗前;观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显高于对照组,而CD8⁺明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表2 两组肝功能指标比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

组别	n	ALT(U/L)		ALT复常率	AST(U/L)		AFP(IU/mL)		TBIL(μ mol/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
观察组	50	55.42 \pm 5.69	21.15 \pm 2.24 ^a	36(72.00)	192.33 \pm 19.87	82.55 \pm 8.39 ^a	5.35 \pm 0.58	2.67 \pm 0.29 ^a	77.23 \pm 7.76	36.35 \pm 3.75 ^a
对照组	50	56.11 \pm 5.65	36.87 \pm 3.75 ^a	26(52.00)	190.15 \pm 20.42	115.42 \pm 12.37 ^a	5.40 \pm 0.55	3.14 \pm 0.35 ^a	77.36 \pm 7.69	38.26 \pm 4.07 ^a
χ^2/t 值		0.608	25.448	4.244	0.541	15.550	0.442	7.312	0.084	2.440
P值		0.544	<0.001	0.039	0.590	<0.001	0.659	<0.001	0.933	0.016

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组肝纤维化指标比较 [$(\bar{x}\pm s), \mu$ g/L]

组别	n	CIV		PCIII		LN	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	130.45 \pm 13.87	88.43 \pm 8.97 ^a	187.43 \pm 20.45	129.67 \pm 13.56 ^a	201.54 \pm 22.67	127.36 \pm 13.45 ^a
对照组	50	131.26 \pm 13.59	105.22 \pm 10.66 ^a	189.35 \pm 19.12	156.75 \pm 16.38 ^a	202.39 \pm 21.83	134.45 \pm 14.29 ^a
t值		0.295	8.522	0.485	9.005	0.191	2.555
P值		0.768	<0.001	0.629	<0.001	0.849	0.012

注:与治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

表4 两组血清炎症因子水平比较 [$(\bar{x}\pm s), \text{ng/L}$]

组别	n	hs-CRP		IL-2		IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	170.36 \pm 17.83	56.33 \pm 5.89 ^a	18.69 \pm 1.92	6.42 \pm 0.68 ^a	340.26 \pm 35.87	88.42 \pm 8.97 ^a	140.55 \pm 15.28	48.52 \pm 4.97 ^a
对照组	50	172.15 \pm 17.42	78.69 \pm 7.94 ^a	18.84 \pm 1.89	10.33 \pm 1.15 ^a	342.55 \pm 35.39	170.35 \pm 18.24 ^a	141.37 \pm 14.96	51.33 \pm 5.64 ^a
t值		0.508	15.993	0.394	20.694	0.321	28.502	0.271	2.643
P值		0.613	<0.001	0.695	<0.001	0.748	<0.001	0.786	0.009

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组T淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	46.55 \pm 4.89	65.11 \pm 6.67 ^a	35.98 \pm 3.85	46.12 \pm 4.73 ^a	34.52 \pm 3.59	24.88 \pm 2.69 ^a	1.05 \pm 0.16	1.85 \pm 0.21 ^a
对照组	50	47.12 \pm 4.75	61.73 \pm 6.38 ^a	36.24 \pm 3.73	39.99 \pm 4.15 ^a	35.03 \pm 3.52	30.15 \pm 3.24 ^a	1.03 \pm 0.17	1.33 \pm 0.15 ^a
t值		0.591	2.589	0.343	6.888	0.717	8.849	0.606	14.248
P值		0.556	0.011	0.732	<0.001	0.475	<0.001	0.546	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 两组不良反应发生率比较

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 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	发热	头痛	疲劳	恶心	流感样不适	不良反应发生率
观察组	50	1	2	1	0	1	5(10.00)
对照组	50	0	1	2	1	0	4(8.00)
χ^2							0.122
P值							0.727

低病毒血症,有增加肝细胞癌的风险^[5]。当出现应答不佳或耐药时需依据病情更改治疗方案^[6],其中TAF半衰期较长,肝脏靶向性较强,在低病毒血症治疗领域受到关注。

本研究得到与程海林等^[7]相似结果,观察组HBV DNA阴转率、HBsAg阴转率均高于对照组,提示TAF可有效抑制HBV病毒复制,起到较好抗病毒效果。TAF常被被动扩散及肝脏摄取转运体,丙酚替诺福韦主要经羧酸酯酶1水解为替诺福韦,形成二磷酸替诺福韦可抑制HBV复制^[8],因而TAF是足够安全的在病毒学方面优于继续ETV单药治疗。

本研究观察组治疗后ALT、AST、AFP、TBIL更低,ALT复常率更高,与王琰等^[9]的研究一致。同时,观察组的CIⅣ、PCⅢ、LN较对照组降低更明显,与刘丽萍等^[10]的研究一致。提示对于ETV治疗后发生低病毒血症的CHB患者,将治疗方案调整为TAF后可有效调节其肝功能,减轻肝纤维化。

血清炎症因子水平为HBV感染的重要病理生理性表现^[11]。本次治疗后观察组IL-2、IL-6、TNF- α 各指标均低于对照组,表明TAF治疗可有效降低低病毒血症者的炎症反应。TAF在一定程度上起肝保护作用,避免治疗中断或终止,促进病灶吸收,控制病程进展^[12]。CD3⁺为全T细胞标志,CD4⁺具有辅助前细胞功能,在免疫反应中扮演重要角色,CD8⁺通过识别并杀伤被感染细胞而清除病原体^[13]。本次研究发现,观察组治疗后T淋巴细胞亚群改善效果优于对照组,分析原因为TAF加了酰胺键而不被水解为替诺福韦,发挥抗病毒效应,此外可在病毒有效控制后,提高T淋巴细胞亚群水平及免疫功能^[14-15]。

本研究中,观察组与对照组不良反应发生率10.00%、8.00%风险相当,表明将ETV改为TAF后治疗低病毒血症CHB患者是安全的。

综上所述,经ETV治疗后低病毒血症的CHB患者改为TAF治疗时,疗效较好,能较好地促进HBV DNA、HBsAg阴转,提高肝功能,降低肝纤维化与炎症反应,提高患者的T淋巴细胞亚群水平及免疫功能,安全性良好,有临床推广实践价值。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):后插1-后插22.
 [2] 黄永翔,陈超,保紫红,等.恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎

3 讨论

CHB患者即使经过长时间ETV治疗仍有15.4%存在

患者低病毒血症的影响因素[J].肝脏,2023,28(3):320-324.
 [3] Huang DQ, Li X, Le MH, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8):1803-1812.e5.
 [4] Rivera AS, Pak KJ, Mefford MT, et al. Use of tenofovir alafenamide fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis and incidence of hypertension and initiation of statins[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(9):e2332968.
 [5] Yang J, Choi WM, Shim JH, et al. Low level of hepatitis B viremia compared with undetectable viremia increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with untreated compensated cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(6):1010-1018.
 [6] 唐海涛,王娟,晁廷霞,等.富马酸丙酚替诺福韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者疗效和安全性[J].实用医学杂志,2023,39(24):3249-3254.
 [7] 程海林,胡旭东,夏冰,等.富马酸丙酚替诺福韦对恩替卡韦经治后低病毒载量的慢性乙型肝炎患者的临床疗效[J].临床肝胆病杂志,2022,38(3):537-540.
 [8] 尹维静,陈小娟.富马酸丙酚替诺福韦联合扶正化痰治疗乙肝的疗效分析[J].现代科学仪器,2023,40(6):163-167.
 [9] 王琰.恩替卡韦应答不佳慢乙肝患者转换为富马酸丙酚替诺福韦临床疗效与安全性分析[D].吉林:吉林大学,2021.
 [10] 刘丽萍,邬小萍,蔡天盼,等.恩替卡韦经治后低病毒血症的慢性乙型肝炎患者序贯联合富马酸丙酚替诺福韦治疗的疗效及影响因素分析[J].中华肝脏病杂志,2023,31(2):118-125.
 [11] 万丽红,张静,陈爽,等.替诺福韦联合抗结核治疗肺结核合并HBV携带者的疗效及对肝功能和炎症因子及T淋巴细胞亚群的影响[J].中国临床医生杂志,2023,51(11):1318-1322.
 [12] 陈红,邱雯,吉兴芳,等.富马酸丙酚替诺福韦及其代谢物替诺福韦在中国健康受试者体内生物等效性研究[J].医药导报,2023,42(6):789-796.
 [13] 吴林军,周翼,蒲文杰,等.T淋巴细胞亚群和肝功能指标与慢性乙型肝炎患者中医辨证分型的相关性[J].检验医学,2024,39(2):166-170.
 [14] Ishido S, Tamaki N, Uchihara N, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for maintaining complete virological response in chronic hepatitis B[J]. JGH Open, 2023, 7(8):567-571.
 [15] 郑嵘灵,鲁晓攀.一线核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的发生及治疗策略[J].临床肝胆病杂志,2024,40(5):880-883.

CRSwNP患者微生物对内镜手术疗效影响及鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40水平对复发的预测价值

蒋亚娜* 王小燕 唐荷莲 万小凤 彭媛媛 张超兰 徐丹 周长华

[摘要] 目的 分析慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者微生物对内镜手术疗效影响及鼻息肉组织中Toll样受体2(TLR2)、环氧化酶-2(COX-2)、几丁质酶样蛋白40(YKL-40)水平对复发的预测价值。方法 纳入2021年1月至2023年6月达州市中心医院收治的216例CRSwNP患者进行研究,所有患者均行内镜手术治疗,根据术后1年内是否复发将其分为复发组(31例)与未复发组(185例),根据术中窦腔分泌物微生物培养阳性情况分为阳性组144例、阴性组72例。比较阳性组、阴性组临床疗效,比较复发组与未复发组鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40水平及微生物培养阳性情况,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40水平联合检测对复发的预测价值。结果 阳性组总有效率为81.25%,低于阴性组的95.83%,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发组鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40阳性表达率为67.74%、64.52%、77.42%,高于未复发组的38.38%、36.22%、30.27%,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发组微生物培养阳性发生率为83.87%,高于未复发组的63.78%,差异有统计学意义($P<0.05$)。绘制ROC曲线结果显示,鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40水平单独及联合检测预测CRSwNP患者鼻内镜手术后复发的曲线下面积(AUC)为0.647、0.641、0.736、0.843,联合检测AUC为最高,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 术中窦腔分泌物微生物可影响CRSwNP患者内镜手术疗效及复发情况,复发患者鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40水平升高,三指标联合检测对复发的预测价值较高。

[关键词] 慢性鼻窦炎伴鼻息肉;微生物;鼻内镜手术;Toll样受体2;环氧化酶-2;几丁质酶样蛋白40

The impact of microbial factors on the efficacy of endoscopic surgery in CRSwNP patients and the predictive value of TLR2, COX-2, and YKL-40 levels in nasal polyp tissue for recurrence

JIANG Yana*, WANG Xiaoyan, TANG Helian, WAN Xiaofeng, PENG Yuanyuan, ZHANG Chaolan, XU Dan, ZHOU Changhua

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan, China, 635000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of microorganisms in patients with chronic sinusitis with nasal polyp (CRSwNP) on endoscopic surgery and the predictive value of levels of toll-like receptor 2 (TLR2), cyclooxygenase-2 (COX-2) and chitinase-like protein 40 (YKL-40) in nasal polyp tissue for recurrence. **Methods** A total of 216 patients with CRSwNP were admitted to our hospital from January 2021 to June 2023 and were included in the study. All patients underwent endoscopic surgery and were then divided into the recurrent group (31 cases) and the non-recurrent group (185 cases) based on whether they experienced a recurrence within one year after surgery. Additionally, they were divided into the positive group (144 cases) and the negative group (72 cases) depending on the presence of positive microbial cultures in the sinus cavity secretions during the operation. The study compared the clinical efficacy between the infected and the non-infected groups, as well as the levels of TLR2, COX-2, and YKL-40 in nasal polyp tissues and the microbial culture positive status of the recurrent and non-recurrent groups. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of combined detection of TLR2, COX-2, and YKL-40 in nasal polyp tissue for recurrence. **Results** The total effective rate of the positive group was 81.25%, which was lower than the 95.83% of the negative group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rates of TLR2, COX-2, and YKL-40 in the nasal polyp tissues of the recurrence group were 67.74%, 64.52% and 77.42% respectively, which were higher than those of the non-recurrence group (38.38%, 36.22% and 30.27%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of microbial culture positive in the recurrence group was 83.87%, which was

基金项目:达州市科技计划项目(23YYJ1005)

作者单位:达州市中心医院耳鼻咽喉头颈外科,四川,达州 635000

*通信作者:蒋亚娜, E-mail:jiangyn518@163.com

higher than 63.78% in the non-recurrence group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of drawing the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of levels of TLR2, COX-2, and YKL-40 in nasal polyp tissues alone and in combination for predicting recurrence after nasal endoscopic surgery in patients with CRSwNP was 0.647, 0.641, 0.736, and 0.843, respectively. The AUC of the combined detection was the highest ($P < 0.05$). **Conclusion** The microorganisms in the sinus cavity secretions of patients with CRSwNP during the operation can impact the effectiveness and likelihood of recurrence of endoscopic surgery. In patients with recurring nasal polyps, the levels of TLR2, COX-2, and YKL-40 are elevated in the nasal polyp tissues. The combined detection of these three indicators holds high predictive value for recurrence.

[KEY WORDS] Chronic sinusitis with nasal polyps; Microorganisms; Endoscopic nasal surgery; Toll-like receptor 2; Cyclooxygenase-2; Chitinase-like protein 40

鼻内镜手术可直接切除慢性鼻窦炎伴鼻息肉(Chronic sinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者息肉、改善鼻窦通气,但术后复发率较高,成为临床治疗的难点。研究^[1]表明,鼻窦的持续性或隐匿性微生物培养阳性可能是导致术后炎症失控和组织再生的关键因素之一。CRSwNP的发病与复发涉及复杂的炎症网络调控,其中Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2)是识别细菌成分的关键模式识别受体^[2]; TLR2的激活可能进一步调控下游炎症介质,如环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2),后者作为诱导型炎症酶,可参与前列腺素类物质的合成,放大局部炎症反应并影响组织修复^[3];几丁质酶样蛋白40(chitinase-like protein 40, YKL-40)作为炎症与组织重塑过程中的重要标志物,在慢性气道疾病中表达升高^[4]。TLR2、COX-2与YKL-40可能在CRSwNP的微生物培养阳性-炎症-组织异常愈合链中形成协同作用网络,共同影响手术疗效与复发风险。本研究旨在分析CRSwNP患者微生物对内镜手术疗效影响及鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40水平对复发的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年6月达州市中心医院收治的216例CRSwNP患者进行研究,所有患者均行鼻内镜手术治疗,根据术后1年内是否复发^[5]将其分为复发组(31例)与未复发组(185例),根据术中鼻腔分泌物微生物培养阳性情况^[6]分为阳性组144例、阴性组72例。纳入标准:①CRSwNP符合指南^[7]相关标准,并经鼻内镜检查确诊者;②年龄18岁以上者;③初诊CRSwNP者;④签署书面知情同意书者;⑤本研究经过伦理委员会审批等。排除标准:①合并其他感染性疾病者;②入组前3周应用激素、抗生素治疗者;③合并慢性呼吸系统疾病者等。阳性组、阴性组性别、年龄、术前BMI、慢性鼻窦炎病程、临床分期、饮酒、吸烟情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 方法

1.2.1 临床疗效

参考《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[7]构建疗效评估标准并评估阳性组、阴性组治疗后疗效,其中痊愈为鼻塞、流涕、嗅觉减退以及头面部疼痛等症状消失,内镜下窦口开放良好,黏膜出现上皮化,且无脓性分泌物;有效为鼻塞、流涕、嗅觉减退以及头面部疼痛等显

表1 阳性组、阴性组临床资料 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

变量	阳性组 ($n=144$)	阴性组 ($n=72$)	统计值	P 值
性别	男	88(61.11)	0.614	0.433
	女	56(38.89)		
年龄(岁)	44.07 \pm 3.51	43.93 \pm 3.62	0.273	0.785
术前BMI(kg/m^2)	22.57 \pm 1.60	22.66 \pm 1.72	0.380	0.704
慢性鼻窦炎病程(年)	5.13 \pm 1.65	4.98 \pm 1.54	0.644	0.520
临床分期	Ⅱ期	112(77.78)	1.250	0.264
	Ⅲ期	32(22.22)		
饮酒	35(24.31)	15(20.83)	0.325	0.568
吸烟	49(34.03)	20(27.78)	0.862	0.353

著改善,内镜下窦口通畅,但仍有部分区域水肿肥厚,存在少量的脓性分泌物;无效为鼻塞、流涕、嗅觉减退以及头面部疼痛等症状无改善,内镜下窦口不通,甚至术腔发生黏连,存在一定的脓性分泌物。总有效率($\%$)=(痊愈+有效)例数/总例数 \times 100%。

1.2.2 鼻息肉组织中TLR2、COX-2、YKL-40表达情况

内镜手术术中取CRSwNP患者鼻息肉组织,于中性福尔马林液中固定,石蜡包埋后4 μm 连续切片,加入乙醇脱水,再加入甲苯溶液,进行烘烤,并脱蜡,随后采用梯度酒精进行脱苯过程,磷酸盐缓冲液冲洗。滴加0.3%过氧化氢甲醇液,10 min后以磷酸盐缓冲液冲洗;滴加5%牛血清白蛋白封闭10 min;滴加免源抗TLR2(上海联迈生物工程有限公司,货号:LM1019R)、COX-2(Biorbyt公司,货号:orb1160859)、YKL-40(Abcam公司,货号:ab259322),稀释比为1:500,孵育0.5 h;再滴加辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗(1:1 000),孵育0.5 h;滴加二氨基联苯胺溶液显色液,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片,应用NIS Elements F 3.0图像采集软件和配套分析软件(日本Nikon公司)进行图像采集。每个结果由3名专业人员独立评定。随机选取5个高倍视野中1 000个细胞,TLR2、COX-2染色后定位于细胞核或细胞质,YKL-40定位为细胞质,呈现棕黄色颗粒表示为阳性。显色程度评分:0~3分分别标志着没有染色、弱染色、中度染色、强染色;阳性细胞占比评分:0~4分分别标志 \leq 5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%、 $>$ 75%。总分=显色程度评分 \times 阳性细胞占比评分,总分 \geq 3分表示阳性^[8]。

1.3 统计学分析

使用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布,使用

($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验。采用 MedCalc 11.4 绘制 ROC 曲线分析预测价值,绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 表达情况水平单独及联合检测对 CRSwNP 患者内镜手术后 1 年复发的预测价值,分析其曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感性、特异性。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 阳性组、阴性组 CRSwNP 患者的临床疗效比较

阳性组总有效率为 81.25%, 低于阴性组的 95.83%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 阳性组、阴性组 CRSwNP 患者的临床疗效 [n(%)]

疗效	n	痊愈	有效	无效	总有效率
阳性组	144	71(49.31)	46(31.94)	27(18.75)	117(81.25)
阴性组	72	51(70.83)	18(25)	3(4.17)	69(95.83)
χ^2 值					8.535
<i>P</i> 值					0.003

2.2 复发组、未复发组鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平及微生物培养阳性情况比较

复发组鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 阳性表达率高于未复发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发组微生物培养阳性发生率高于未复发组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 复发组、未复发组鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平及微生物培养阳性情况比较 [n(%)]

指标	n	TLR2	COX-2	YKL-40	微生物培养阳性
复发组	31	21(67.74)	20(64.52)	24(77.42)	26(83.87)
未复发组	185	71(38.38)	67(36.22)	56(30.27)	118(63.78)
χ^2 值		9.363	8.840	25.311	4.821
<i>P</i> 值		0.002	0.003	0.000	0.028

2.3 鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平对 CRSwNP 患者复发情况的预测价值

将 CRSwNP 患者鼻内镜手术后复发纳入阳性, CRSwNP 患者鼻内镜手术后未复发纳入阴性, 绘制 ROC 曲线分析鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平单独及联合检测对 CRSwNP 患者鼻内镜手术后复发的预测价值, AUC 为 0.647、0.641、0.736、0.843, 联合检测 AUC 为最高($Z = 4.694、4.690、3.112, P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 TLR2、COX-2、YKL-40 单独及联合检测对 CRSwNP 患者复发情况的预测价值

指标	AUC	标准误	敏感性	特异性	95% CI 值	<i>P</i> 值
TLR2	0.647	0.046	0.677	0.616	0.579~0.710	<0.001
COX-2	0.641	0.0471	0.645	0.638	0.574~0.705	<0.001
YKL-40	0.736	0.042	0.774	0.697	0.672~0.793	<0.001
联合检测	0.843 ^{abc}	0.028	0.936	0.751	0.788~0.889	<0.001

注: 与 TLR2 比较, ^a $P < 0.05$; 与 COX-2 比较, ^b $P < 0.05$; 与 YKL-40 比较, ^c $P < 0.05$ 。

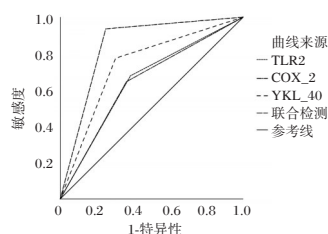


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

微生物可以导致机体产生炎症反应, 介导 CRSwNP 的发生及发展。本研究中, 阳性组总有效率低于阴性组, 复发组微生物培养阳性发生率高于未复发组, 提示 CRSwNP 患者微生物可影响内镜手术疗效及复发情况。分析其原因为, 持续存在的病原体及其毒素可加重局部炎症, 导致黏膜病理性重构如充血水肿、广泛粘连, 不仅降低了手术的即刻效果, 也为远期复发埋下了伏笔。Latif^[9]的研究亦显示, 合并微生物培养阳性的 CRSwNP 患者嗜酸性粒细胞增多, 且手术治疗效果更差, 可严重影响患者预后, 甚至需要再行手术治疗。然而, 微生物培养阳性仅是 CRSwNP 患者复发的触发器, 其背后的核心在于驱动了一个连续的、自我放大的炎症与组织修复异常网络。TLR2 在微生物培养阳性 CRSwNP 患者鼻息肉中表达增加, 使得 CRSwNP 患者经内镜手术治疗后复发风险增加^[10]。COX-2 是十二烷酸代谢酶之一, 在正常组织中表达较低, 但存在微生物培养阳性的情况。COX-2 在 CRSwNP 患者黏膜炎症组织呈现高表达, 可产生大量前列腺素等炎症介质, 进而加重局部炎症反应^[11]。李俊娟等^[12]对 CRSwNP 患者 133 例进行研究, 指出 COX-2 定位于组织黏膜上皮细胞胞浆及胞膜, 在 CRSwNP 患者鼻窦组织中异常高表达, 不仅可反映疾病进展, 还可作为预后判断的潜在指标。CRSwNP 患者炎症反应加剧, YKL-40 可参与固有免疫系统的激活, 诱导慢性炎症, 直接刺激促纤维化因子释放, 促进病理性组织重塑, 促使 CRSwNP 复发的发生^[13-14]。James 等^[15]研究指出, YKL-40 可参与组织慢性炎症的持续, 刺激促纤维化因子和炎症细胞因子的释放, 可作为慢性炎症性疾病的预后的判断指标。本研究中, 相较未复发组, 复发组鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 阳性表达率更高; 绘制 ROC 曲线分析鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平单独及联合检测对 CRSwNP 患者鼻内镜手术后复发的预测价值, 结果显示联合检测 AUC 为最高, 预测价值较高。TLR2、COX-2 与 YKL-40 在 CRSwNP 复发进程中扮演着上下游衔接、功能互补的角色, 共同构成一个完整的微生物培养阳性-慢性炎症-组织破坏通路, 对上述炎症网络整体活跃度的综合反映, 从而能更精准地识别出那些尽管完成了手术, 但在病理生理过程仍未得到有效控制的高危复发患者。

综上, 微生物可影响 CRSwNP 患者内镜手术疗效及复发情况, 复发患者鼻息肉组织中 TLR2、COX-2、YKL-40 水平升高, 联合检测指标对复发的预测价值较高。

(下转第 1038 页)

CAR与开放性手外伤术后感染的相关性

赵海建^{1*} 李中锋¹ 毛文豪¹ 路坦²

【摘要】目的 探讨C反应蛋白(CRP)/白蛋白(ALB)比值(CAR)与开放性手外伤术后感染的相关性分析。方法 回顾性选取2022年1月至2024年12月于新乡医学院第一附属医院手外科手术治疗的36例术后30天内发生感染的开放性手外伤患者作为感染组,选取同期于本院手外科手术治疗的术后30天内未发生感染的114例开放性手外伤患者作为非感染组。收集两组的基线资料及术前CRP和ALB数值,计算CAR。采用Spearman相关分析检验CAR与感染的相关性,采用受试者工作特征曲线评估CAR等指标对感染的预测效能,采用多因素Logistic逐步回归分析确定术后感染的独立危险因素。结果 感染组患者的血清CRP、CAR高于非感染组,ALB低于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清CRP、CAR与开放性手外伤术后感染呈正相关($r=0.412, 0.609, P<0.05$),血清ALB与开放性手外伤术后感染呈负相关($r=-0.387, P<0.05$)。血清CRP、ALB及CAR预测开放性手外伤术后感染的AUC(95%CI)分别为0.817(0.772~0.867)、0.784(0.734~0.829)、0.902(0.857~0.947)。感染组年龄 ≥ 60 岁、ASA评分 \geq Ⅲ级、受伤至手术时间 ≥ 6 h以及合并糖尿病的人数占比高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示:年龄($OR=1.910, 95\%CI: 1.065\sim 3.425$)、受伤至手术时间($OR=2.038, 95\%CI: 1.196\sim 3.473$)、合并糖尿病($OR=2.593, 95\%CI: 1.309\sim 5.140$)、CAR($OR=3.121, 95\%CI: 1.875\sim 5.194$)是开放性手外伤术后感染的独立影响因素($P<0.05$)。结论 CAR为术前易获得的炎症复合指标,与开放性手外伤术后感染风险密切相关,对完善围术期风险评估体系具有潜在意义。

【关键词】 C反应蛋白/白蛋白比值;开放性手外伤;术后感染;危险因素

The correlation between CAR and postoperative infection after open hand trauma

ZHAO Haijian^{1*}, LI Zhongfeng¹, MAO Wenhao¹, LU Tan²

(1. Department of Orthopedic Surgery, 2. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, China, 453100)

【ABSTRACT】 Objective To explore the correlation between the C-reactive protein (CRP)/albumin (ALB) ratio (CAR) and postoperative infection in open hand injuries. **Methods** A retrospective study was conducted on 36 patients with open hand injuries who developed infections within 30 days after surgery in the hand surgery department at The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2022 to December 2024, categorized as the infection group. Additionally, 114 patients with open hand injuries who did not develop infections within 30 days after surgery during the same period were included in the non-infection group. Baseline data, preoperative CRP, and ALB values of the two groups were collected, and the CAR was calculated. The correlation between CAR and infection was evaluated through Spearman correlation analysis, and the predictive efficacy of CAR and other indicators for infection was investigated using the ROC curve. Independent risk factors for postoperative infection were determined through multivariate logistic stepwise regression analysis. **Results** The serum levels of CRP and CAR in patients from the infected group were higher compared to those from the non-infected group, while ALB levels were lower in the infection group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum CRP and CAR were positively correlated with postoperative infection in open hand injuries ($r=0.412, 0.609, P<0.05$), while serum ALB showed a negative correlation ($r=-0.387, P<0.05$). The AUC (95%CI) of serum CRP, ALB, and CAR for predicting postoperative infection in open hand injuries were 0.817 (0.772~0.867), 0.784 (0.734~0.829), and 0.902 (0.857~0.947), respectively. The number of patients aged 60 years or older, with an ASA score \geq Grade III, a time from injury to operation ≥ 6 h, and diabetes in the infected group was higher than in the non-infected group ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that age ($OR=1.910, 95\%CI: 1.065\sim 3.425$), time from injury to surgery ($OR=2.038, 95\%CI: 1.196\sim 3.473$), diabetes ($OR=2.593, 95\%CI: 1.309\sim 5.140$), and CAR ($OR=3.121, 95\%CI: 1.875\sim 5.194$) were independent

基金项目:河南省高等学校重点科研计划项目(19A320003)

作者单位:1. 新乡医学院第一附属医院骨外科,河南,新乡 453100

2. 新乡医学院第一附属医院骨科,河南,新乡 453100

*通信作者:赵海建, E-mail: zhaohaijianyu@126.com

risk factors for postoperative infection in open hand injuries ($P<0.05$). **Conclusion** CAR is an easily obtainable inflammatory marker that can be measured before surgery. It is closely related to the risk of postoperative infection in cases of open hand trauma and has the potential to improve the perioperative risk assessment system.

[KEY WORDS] C-reactive protein/albumin ratio; Open hand injury; Postoperative infection; Risk factors

开放性手外伤是骨科常见急症,常伴有明显的组织损伤、创面污染以及局部血运问题,患者术后发生感染的风险较高^[1]。患者术后发生感染后,不仅会导致伤口愈合延迟、手功能恢复受阻,还可能使患者面临再次手术的局面,加重其医疗负担^[2]。因此,探寻能够早期、准确预测术后感染的血清学指标对于临床及时干预、改善预后具有重大意义。C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)是经典的炎症标志物,但其浓度在手术创伤应激后本身即会升高,难以有效区分感染性炎症与创伤性炎症^[3]。白蛋白(albumin, ALB)作为负急性时相蛋白,其水平下降综合反映了机体的营养状况与炎症应激的严重程度^[4]。近年来,C反应蛋白/白蛋白比值(c-reactive protein to albumin ratio, CAR)这一新型复合指标在多种疾病的预后评估中展现出显著应用价值,理论上能更灵敏地反映感染相关炎症反应的失衡状态^[5]。既往研究也表明^[6],CAR与骨折感染呈正相关,其比值的升高可能预示着骨折患者术后更高的感染风险。本研究主要探讨CAR比值与开放性手外伤术后感染的相关性,以期为临床早期识别高风险患者、优化围术期管理提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年1月至2024年12月于新乡医学院第一附属医院手外科手术的36例开放性手外伤且术后30天内发生感染患者作为感染组,开放性手外伤术后感染判定参考《医院感染诊断标准》^[7],选取同期于本院手外科手术的术后30天内未发生感染的114例开放性手外伤患者作为非感染组。

纳入标准:①因开放性手外伤在本院接受手术治疗;②受伤至手术时间在12小时以内;③入院时无明确感染灶或全身性感染迹象;④临床病历资料完整。排除标准:①合并其他部位严重创伤;②合并恶性肿瘤、免疫系统、血液系统疾病;③严重肝肾功能不全;④手部严重创伤史;⑤妊娠期或哺乳期妇女。本研究经伦理委员会批准。

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、体质指数(body mass index, BMI)、损伤类型、美国麻醉医师协会(american society of anesthesiologists, ASA)评分、受伤至手术时间、手术时间、术中出血量、麻醉方式、是否合并糖尿病、是否合并高血压等。

1.2.2 血清CRP、ALB检测及CAR计算

所有入选患者均于术前采集空腹静脉血3 mL,血液样本经静置30 min,3 500 r/min离心(离心半径10 cm)8 min

后分离血清,采用全自动生化分析仪(罗氏cobas c 501)进行检测。血清CRP采用免疫比浊法测定,试剂为仪器配套的CRP检测试剂盒(上海罗氏诊断产品有限公司,货号:07021667);血清ALB采用溴甲酚绿法测定,试剂为仪器配套的白蛋白检测试剂盒(上海罗氏诊断产品有限公司,货号:03183688)。所有检测操作均严格遵循试剂盒说明书及科室标准操作规程进行。CAR的计算依据为同一时间点所测得的血清指标,其计算公式为:CAR=CRP/ALB。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较应用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线评估各血清指标对术后感染的预测效能,计算曲线下面积并确定最佳截断值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨开放性手外伤术后感染的独立影响因素,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前血清CRP、ALB及CAR比较

感染组血清CRP、CAR高于非感染组,ALB低于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组术前血清CRP、ALB及CAR比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清CRP(mg/L)	血清ALB(g/L)	CAR
非感染组	114	8.89±2.23	40.63±6.09	0.22±0.06
感染组	36	43.75±6.56	32.18±4.72	1.36±0.31
<i>t</i> 值		48.779	7.627	37.360
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清CRP、ALB及CAR与开放性手外伤术后感染的相关性分析

血清CRP、CAR与开放性手外伤术后感染呈正相关($r=0.412, 0.609, P<0.05$),血清ALB与开放性手外伤术后感染呈负相关($r=-0.387, P<0.05$)。

2.3 血清CRP、ALB及CAR对开放性手外伤术后感染的预测价值

血清CRP、ALB及CAR预测开放性手外伤术后感染的AUC(95%CI)分别为0.817(0.772~0.867)、0.784(0.734~0.829)、0.902(0.857~0.947)。见表2、图1。

2.4 影响开放性手外伤术后感染的单因素分析

感染组的年龄 ≥ 60 岁、ASA评分 \geq Ⅲ级、受伤至手术时间 ≥ 6 h以及合并糖尿病的人数占比高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.5 影响开放性手外伤术后感染的多因素分析

以开放性手外伤术后是否发生感染作为因变量(非感染

表2 血清CRP、ALB及CAR对开放性手外伤术后感染的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
CRP	0.817	0.772~0.867	24.16 mg/L	0.659	0.905
ALB	0.784	0.734~0.829	35.72 g/L	0.653	0.902
CAR	0.902	0.857~0.947	0.67	0.860	0.859

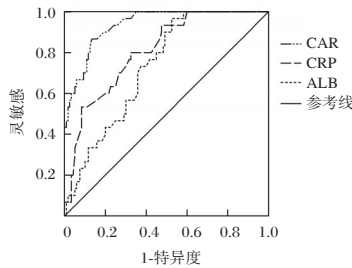


图1 ROC曲线图

表3 影响开放性手外伤术后感染的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	非感染组 (n=114)	感染组 (n=36)	t/ χ^2 值	P值
年龄				
≥60岁	23(20.18)	14(38.89)	5.156	0.023
<60岁	91(79.82)	22(61.11)		
性别			0.206	0.650
男性	68(59.65)	23(63.89)		
女性	46(40.35)	13(36.11)		
BMI(kg/m ²)	23.32 ±3.17	23.16 ±3.09	0.266	0.791
损伤类型			0.451	0.930
为挤压	53(46.49)	19(52.78)		
切割	36(31.58)	10(27.78)		
撕脱	15(13.15)	4(11.11)		
其他	10(8.78)	3(8.33)		
ASA评分≥Ⅲ级			11.822	0.001
是	11(9.65)	12(33.33)		
否	103(90.35)	24(66.67)		
受伤至手术时间			18.465	<0.001
≥6h	10(8.77)	14(38.89)		
<6h	104(91.23)	22(61.11)		
手术时间			0.146	0.702
≥3h	56(49.12)	19(52.78)		
<3h	58(50.88)	17(47.22)		
术中出血量			0.510	0.475
≥300mL	40(35.09)	15(41.67)		
<300mL	74(64.91)	21(58.33)		
麻醉方式为臂丛神经阻滞			0.368	0.544
局麻	79(69.30)	23(63.89)		
局麻	35(30.70)	13(36.11)		
合并糖尿病			15.452	<0.001
是	3(2.63)	8(22.22)		
否	111(97.37)	28(77.78)		
合并高血压			0.921	0.337
是	23(20.18)	10(27.78)		
否	91(79.82)	26(72.22)		

=0、感染=1),将年龄(<60岁=0, ≥60岁=1)、ASA评分≥Ⅲ级(否=0,是=1)、受伤至手术时间≥6h(否=0,是=1)、合并糖尿病(否=0,是=1)、血清CRP(<24.16 mg/L=0, ≥24.16 mg/L=1)、ALB(<35.72 g/L=1, ≥35.72 g/L=0)、CAR(<0.67=0, ≥0.67=1)作为自变量纳入多因素 Logistic 逐步回归分析。结果显示:年龄(OR=1.910, 95%CI: 1.065~3.425)、受伤至手术时间(OR=2.038, 95%CI: 1.196~3.473)、合并糖尿病(OR=2.593, 95%CI: 1.309~5.140)、CAR(OR=3.121, 95%CI: 1.875~5.194)是开放性手外伤术后感染的独立影响因素(P<0.05)。见表4。

表4 影响开放性手外伤术后感染的多因素分析

变量	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	0.647	0.298	4.714	1.910(1.065~3.425)	0.030
受伤至手术时间	0.712	0.272	6.852	2.038(1.196~3.473)	0.009
合并糖尿病	0.953	0.349	7.456	2.593(1.309~5.140)	0.006
CAR	1.138	0.260	19.157	3.121(1.875~5.194)	<0.001

3 讨论

开放性手外伤术后感染是手外科领域面临的突出临床难题,此类损伤常伴随严重的软组织损伤和污染。同时,且因手部微循环特殊,易导致感染风险显著增加。现阶段,术后感染的预测及早期诊断仍存在较大难度。临床上常用的传统炎症指标,因易受手术创伤应激干扰,特异度和敏感度均表现欠佳。

CRP作为急性时相蛋白在组织损伤或感染初期迅速升高,而ALB作为负向急性时相蛋白则随炎症加重而下降。现有研究表明^[8],单独使用CRP评估术后感染时其特异性易受手术创伤所致非感染性炎症干扰;而ALB能更全面反映患者的生理储备及全身炎症反应程度。近年来,将二者结合的CAR值在多种疾病中展现出良好临床价值。研究显示^[9],CAR是脓毒症患者诊断及28天死亡的危险因素。王华仁等^[10]发现,CAR与腰椎术后早期切口感染密切相关。吴常福等^[11]则证实,CAR是髋关节置换术后假体感染的独立预测因子,其水平变化可反映感染进程中微血管通透性的改变特征。本研究发现,感染组血清CRP、CAR高于非感染组,ALB低于非感染组;进一步相关分析证实,血清CRP、CAR与开放性手外伤术后感染呈正相关,血清ALB与术后感染呈负相关。从病理机制分析,术前CRP水平升高提示患者处于炎症应激状态或存在潜在感染风险,此类患者在遭受手术创伤后,更易发生炎症反应失调,进而增加术后感染的发生风险^[12]。而术前低白蛋白血症通常反映了患者的营养状况欠佳和生理储备功能下降,这种状态不仅会阻碍免疫球蛋白的合成与淋巴细胞增殖,导致免疫功能受损,还会延缓组织修复进程,从而削弱患者对抗病原微生物侵袭和修复手术创伤的防御能力^[13]。CAR涵盖了炎症激活与生理储备耗竭两方面信息,其数值升高更为全面地体现了感染高危患者所处的炎症-营养失衡状态,因而在预测开放性手外伤术后感染方面显示出重要价值。

本研究的预测效能与多因素分析结果提示,CAR在术后感染的早期识别中有重要价值。ROC结果显示,CAR的AUC为0.902,高于CRP或ALB,表明CAR在区分感染风险方面具备更优的判别能力。进一步的多因素分析确认,CAR是术后感染的独立影响因素,其OR值高达3.121,说明CAR≥0.67的患者发生术后感染的风险是低水平患者的3.121倍。在骨科植入物相关感染的研究中^[14],CAR也被证实是比单一炎症指标更可靠的预测因子。此外,本研究还发现,受伤至手术时间≥6小时与合并糖尿病也是重要的独立危险因素,与江洵等^[15]研究报道相近。年龄的OR值为1.910,反映了老年患者因生理储备下降和合并症增多而面临的更高感染风险。

综上所述, CAR为术前易获得的炎症复合指标, 与开放性手术术后感染风险密切相关, 对完善围术期风险评估体系具有潜在意义。

参考文献

- [1] Rosslenbroich S, Laumann M, Hasebrook J, et al. Improving the Care of Severe, Open Fractures and Postoperative Infections of the Lower Extremities: Protocol for an Interdisciplinary Treatment Approach[J]. *JMIR Res Protoc*, 2024, 13:e57820.
- [2] Rich MD, Solaiman RH, Lamba A, et al. Comorbidities Associated With Increased Likelihood of Postoperative Surgical Site Infection in Patients Treated for Hand or Finger Fracture and/or Dislocations[J]. *Hand (N Y)*, 2024, 19(2):263-268.
- [3] 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.
- [4] Gao Y, Han Z, Feng X, et al. Association of Neutrophil and Albumin With Mortality Risk in Patients Receiving Peritoneal Dialysis[J]. *J Ren Nutr*, 2024, 34(3):252-259.
- [5] Asaka S, Shimakawa T, Nishiguchi R, et al. Preoperative and Postoperative C-Reactive Protein to Albumin Ratio (CAR) as a Prognostic Marker for Survival of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients After Surgery [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(11):5139-5147.
- [6] 尤望秋. 降钙素原和胆碱酯酶及 C 反应蛋白/白蛋白联合检测诊断骨折患者术后早期感染的应用价值[J]. *医疗装备*, 2024, 37(11):70-73.
- [7] Biscione A, Corrado G, Quagliozzi L, et al. Healthcare associated infections in gynecologic oncology: clinical and economic impact[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(2):278-284.
- [8] 胡兴和, 刘哲, 卢实春, 等. 术前外周血 CRP 和总蛋白联合肿瘤标志物对胆管癌术后腹腔感染的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35(16):2471-2475.
- [9] Liu Y, Gao Y, Liang B, et al. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Aging Male*, 2023, 26(1):2261540.
- [10] 王华仁, 陈杰, 姚楚亮, 等. 腰椎后路术后切口早期感染的危险因素分析及 CAR 的预测价值[J]. *保健医学研究与实践*, 2025, 22(1):67-73.
- [11] 吴常福, 郭圣阳, 李子文, 等. 血清 C 反应蛋白与白蛋白比值、尿基质金属蛋白-7 及微量白蛋白对髋关节置换术后假体感染的预测价值[J]. *长治医学院学报*, 2024, 38(2):124-127+131.
- [12] 袁媛园, 李毓勤, 梁燕. IRoot Sp 对慢性闭锁性牙髓炎根管治疗患者 IL-6、PCT 及 CRP 水平的影响[J]. *转化医学杂志*, 2023, 12(4):189-192.
- [13] 李隆森, 杨阳. 不同肠内营养剂在老年重症肺炎低白蛋白血症中的应用研究[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(S2):41-43.
- [14] Shi W, Jiang Y, Tian H, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio (CAR) and C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio (CLR) are Valuable Inflammatory Biomarker Combination for the Accurate Prediction of Periprosthetic Joint Infection [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:477-486.
- [15] 江洵, 蔡晓斌, 毛幸, 等. 开放性手术术后感染危险因素及预测分析[J]. *浙江创伤外科*, 2024, 29(8):1405-1408.

(上接第 1034 页)

参考文献

- [1] Gan W, Xiang Y, Wei B, et al. The inflammatory microenvironment of nasal polyps in patients with chronic rhinosinusitis and the relationship of this microenvironment with the nasal microbiome[J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(1):124-133.
- [2] Wu W, Zhao Y, Hu T, et al. Endoplasmic reticulum stress is upregulated in inflammatory bowel disease and contributed TLR2 pathway-mediated inflammatory response[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 46(2):192-198.
- [3] Tsai YJ, Hao CY, Chen CL, et al. Expression of long pentraxin 3 in human nasal mucosa fibroblasts, tissues, and secretions of chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(5):673-689.
- [4] Connolly K, Lehoux M, O'Rourke R, et al. Potential role of chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1/YKL-40) in neurodegeneration and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(1):9-24.
- [5] 谢民强. 耳鼻咽喉头颈部感染性疾病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:122-129.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2):81-100.
- [7] 刘加林, 王力红, 梁传余, 等. 慢性鼻窦炎鼻息肉临床分期与疾病分类的标准化[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(1):69-72.
- [8] 雒红涛, 岳中屹, 熊万成, 等. GPX1、PI3KCB 蛋白表达与结肠癌组织淋巴结转移及预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(4):721-724.
- [9] Latif OG. Predictive significance of the blood eosinophilia for chronic sinusitis with nasal polyp recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(7):168-173.
- [10] Zhang P, The E, Nedumaran B, et al. Monocytes enhance the inflammatory response to TLR2 stimulation in aortic valve interstitial cells through paracrine up-regulation of TLR2 level [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15):3062-3074.
- [11] Cui J, Jia J. Natural cox-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(18):3622-3646.
- [12] 李俊娟, 熊向菁, 王青海, 等. PAR-2、COX-2 在嗜酸性慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者组织中的表达及其临床意义[J]. *现代医学*, 2022, 50(3):336-342.
- [13] Deng Y, Li G, Chang D, et al. Ykl-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 511:40-46.
- [14] Luo Q, Fan J, Li L. Silencing ykl-40 gene can inhibit inflammatory factor expression and affects the effect of thp-1 cells on endometrial cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(2):467-473.
- [15] James AJ, Nordlund B, Konradsen JR, et al. Ykl-40 is a proposed biomarker of inflammation and remodelling elevated in children with bronchopulmonary dysplasia compared to asthma [J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(2):641-642.

甲状腺乳头状癌组织VCAN、THBS2蛋白与病理特征和预后的关系

刘学良^{1*} 夏茂林¹ 郑玉鑫¹ 马红艳² 郝辉³

[摘要] **目的** 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)组织多功能蛋白聚糖(VCAN)、血小板反应蛋白2(THBS2)蛋白表达情况,并分析两者与病理特征及预后的关联。**方法** 选取2023年8月至2024年7月于沧州市人民医院就诊的172例PTC患者,检测PTC癌组织及癌旁组织中VCAN、THBS2的表达水平。随访1年,统计生存情况,采用多因素Cox回归分析PTC组织VCAN、THBS2表达与预后的关系。采用Kaplan-Meier生存曲线分析VCAN、THBS2表达与PTC患者1年总生存率的关系。**结果** PTC癌组织中VCAN、THBS2蛋白阳性表达率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访1年,PTC患者的生存率为91.28%(157/172)。肿瘤直径、临床分期、VCAN及THBS2表达与PTC患者1年生存预后有关($P<0.05$)。多因素Cox回归分析表明,肿瘤最大径大、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、VCAN、THBS2高表达均是PTC患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线结果显示,VCAN、THBS2低表达PTC患者1年生存率分别为95.19%(99/104)、94.49%(120/127),显著高于VCAN、THBS2高表达PTC患者的85.29%(58/68)、82.22%(37/45),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** VCAN、THBS2在PTC组织中阳性表达率较高,且二者表达水平与肿瘤直径、临床分期等影响PTC患者预后。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;多功能蛋白聚糖;血小板反应蛋白2;病理特征

Relationship between VCAN and THBS2 proteins and pathological features and prognosis in papillary thyroid carcinoma tissue

LIU Xueliang^{1*}, XIA Maolin¹, ZHENG Yuxin¹, MA Hongyan², HAO Hui³

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, 2. Department of Pathology, 3. Department of Oncology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the protein expression of versican (VCAN) and thrombospondin 2 (THBS2) in papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues, and to analyze the association between these two proteins and pathological features as well as prognosis. **Methods** A total of 172 patients with PTC who visited Cangzhou People's Hospital from August 2023 to July 2024 were selected to determine the expression levels of VCAN and THBS2 in PTC cancer tissues and adjacent tissues. The patients were followed up for one year, and their survival status was statistically analyzed. Multivariate Cox regression was used to analyze the relationship between the expression of VCAN and THBS2 in PTC tissues and prognosis. Using the Kaplan-Meier survival curve analysis, the relationship between VCAN and THBS2 expressions on the 1-year overall survival rate of PTC patients was investigated. **Results** The positive expression rates of VCAN and THBS2 proteins in PTC cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After a one-year follow-up, the survival rate of PTC patients was 91.28% (157/172). Tumor diameter, clinical stage, VCAN and THBS2 expression are related to the one-year survival prognosis of PTC patients ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis indicated that a large maximum tumor diameter, clinical stage III~IV, high expression of VCAN and THBS2 were all independent risk factors for the prognosis of PTC patients ($P<0.05$). The Kaplan-Meier survival curve results showed that the 1-year survival rates of PTC patients with low expression of VCAN and THBS2 were 95.19% (99/104) and 94.49% (120/127), respectively. This was significantly higher than 85.29% (58/68) and 82.22% (37/45) of PTC patients with high expression of VCAN and THBS2, respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of VCAN and THBS2 in PTC tissues are relatively high. Their expression levels, tumor diameter, clinical stage, etc. affect the prognosis of PTC patients.

[KEY WORDS] Papillary thyroid carcinoma; Versican; Thrombospondin2; Pathological features

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20211395)

作者单位:1.沧州市人民医院甲状腺乳腺外科,河北,沧州061000

2.沧州市人民医院病理科,河北,沧州061000

3.沧州市人民医院肿瘤内科,河北,沧州061000

*通信作者:刘学良, E-mail:lxldao@163.com

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近年标化发病率与患病率均呈上升趋势^[1]。甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)为其最主要病理亚型,占比达84%。尽管PTC整体预后良好,10年生存率超90%,但部分病例存在侵袭转移、复发等不良结局,严重影响患者生存质量^[2]。多能蛋白聚糖(Versican, VCAN)属硫酸软骨素蛋白多糖家族,是细胞外基质核心成分,参与胚胎发育、炎症反应及肿瘤发生等进程,与多种实体瘤进展密切相关^[3]。另外,血小板反应蛋白家族(Thrombospondins, THBSs)为保守结构的细胞外寡聚多结构域钙结合糖蛋白,可调控细胞外基质构建、信号转导及细胞增殖迁移等行为。其THBS2作为分泌型基质蛋白,能调控血管新生、组织重构等进程^[4]。Wang等^[5]研究者发现,VCAN、THBS2表达与肿瘤侵袭呈正相关,二者联合可加速胃癌患者预后恶化。本研究拟探讨VCAN、THBS2在PTC组织中的表达及临床意义,分析两者与PTC病理特征及预后的关系,为挖掘PTC不良预后的分子标志物及潜在治疗靶点提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2023年8月至2024年7月于沧州市人民医院就诊的172例PTC患者。纳入标准:①符合《甲状腺癌诊疗指南(2022年版)》^[6]中PTC的相关诊断规范,经病理检查确诊为PTC;②接受手术治疗,并同意取癌旁组织;③临床资料完整;④依从性好,可接受随访;⑤同意并签署本研究知情同意书。排除标准:①术前接受过放化疗、靶向治疗、免疫治疗或甲状腺激素抑制治疗等;②合并其他系统恶性肿瘤;③存在严重感染、自身免疫性疾病、凝血功能障碍等全身性疾病;④妊娠期或哺乳期女性。剔除标准:术中未能成功采集癌组织及癌旁正常组织标本,或标本存在污染等。本研究已通过沧州市人民医院伦理委员会审核,伦理编号:K2025-191-02。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有患者的临床资料,包括性别(男、女)、年龄、肿瘤直径(≥ 2 cm, < 2 cm)、病灶数量、临床分期、包膜浸润、淋巴结是否转移。

1.2.2 VCAN、THBS2检测

选取PTC患者癌组织及距肿瘤边缘 ≥ 5 cm的癌旁组织标本(经病理证实无癌细胞浸润),采用免疫组化EnVision两步法检测:切片经脱蜡水化、抗原热修复后,滴加过氧化物酶阻断剂室温孵育10 min,依次加入一抗37℃孵育1 h,二抗室温孵育20 min,经DAB显色、苏木精复染后镜下观察。

免疫反应评分^[7],由两名高年资病理医师双盲独立完成,意见分歧时经共同复阅协商一致。评分标准为两项指标乘积:①阳性染色面积占比:无染色为0分, $\leq 25\%$ 得1分,26%~50%得2分,51%~75%得3分, $\geq 76\%$ 得4分;②染色强度:未着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。免疫反应评分0~1分为阴性, > 1 分为阳性。进一步以VCAN、THBS2免疫反应评分的中位数(两者中位数均为

4分)为临界值,划分蛋白表达水平:评分 > 4 分为高表达, ≤ 4 分为低表达。其中,VCAN高表达68例,VCAN低表达104例;THBS2高表达45例,THBS2低表达127例。

1.2.3 随访

对PTC患者通过门诊、电话等方式进行为期1年的随访,随访截止至2025年7月,统计PTC患者总生存期。总生存期为自PTC确诊至患者因任何原因死亡或未次随访的时间间隔。本研究初始纳入176例PTC患者开展随访,因4例患者失访而予以剔除,最终纳入统计的有效病例为172例,经统计其1年总生存率为91.28%(157/172)。

1.3 统计学分析

数据分析采用SPSS 27.0软件,计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间采用 χ^2 检验;对于符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验。采用Cox回归分析影响PTC患者1年总生存率的影响因素。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并运用Log-rank检验比较生存曲线的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

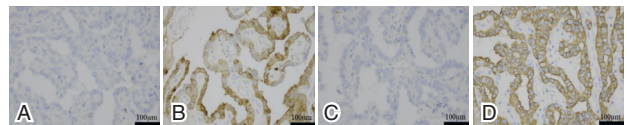
2.1 癌变组织与癌旁组织VCAN、THBS2蛋白表达情况比较

PTC癌组织中VCAN、THBS2蛋白阳性表达率分别为95.93%(165/172)、72.09%(124/172),显著高于癌旁组织的31.98%(55/172)、33.14%(57/172),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1、图1。

表1 癌变组织与癌旁组织VCAN、THBS2蛋白表达情况比较

组别	<i>n</i>	VCAN(%)	THBS2(%)
癌变组织	172	95.93(165/172)	72.09(124/172)
癌旁组织	172	31.98(55/172)	33.14(57/172)
χ^2 值		152.581	52.341
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注:A.癌旁组织VCAN染色情况;B.癌变组织VCAN染色情况;C.癌旁组织THBS2染色情况;D.癌变组织THBS2染色情况。



注:A.癌旁组织VCAN染色情况;B.癌变组织VCAN染色情况;C.癌旁组织THBS2染色情况;D.癌变组织THBS2染色情况。

图1 癌变组织与癌旁组织VCAN、THBS2染色情况(HE染色, $\times 400$)

2.2 PTC患者1年生存预后的单因素分析

肿瘤直径、临床分期、VCAN及THBS2表达与PTC患者1年生存预后有关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 PTC患者1年生存预后的Cox回归分析

以PTC患者1年生存预后为因变量(生存=0,死亡=1),PTC患者的生存时间为时间变量,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素作为协变量,行Cox回归分析。肿瘤直径为 ≥ 2 cm、临床分期为III~IV期、VCAN高表达、THBS2高表达均是PTC患者1年内死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表2 PTC患者1年生存预后的单因素分析 [n(%)]

项目	n	1年总生存率	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	>55	35	29(82.86)	2.670 0.100
	≤55	137	128(93.43)	
性别	男	59	53(89.83)	0.237 0.627
	女	113	104(92.04)	
肿瘤直径	≥2 cm	73	62(84.93)	6.419 0.011
	<2 cm	99	95(95.96)	
病灶数量	单发	105	97(92.38)	0.411 0.521
	多发	67	60(89.55)	
临床分期	I~II期	118	114(96.61)	11.371 0.001
	III~IV期	54	43(79.63)	
包膜浸润	有	51	43(84.31)	3.262 0.071
	无	121	114(94.21)	
淋巴结是否转移	有	44	38(86.36)	1.061 0.303
	无	128	119(92.97)	
VCAN	高表达	68	58(85.29)	5.060 0.024
	低表达	104	99(95.19)	
THBS2	高表达	45	37(82.22)	4.834 0.028
	低表达	127	120(94.49)	

表3 PTC患者1年生存预后的Cox回归分析

因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	HR值	95% CI	P值
肿瘤直径	<2 cm=0, ≥2 cm=1	0.687	0.323	4.524	1.988	1.055~3.744	0.033
	临床分期	I~II期=0, III~IV期=1	0.854	0.407	4.403	2.349	1.058~5.216
VCAN	低表达=0, 高表达=1	1.212	0.546	4.215	3.068	1.052~8.946	0.040
THBS2	低表达=0, 高表达=1	1.062	0.357	8.899	2.901	1.411~5.840	0.003

2.4 VCAN、THBS2对PTC患者1年生存预后的影响

Kaplan-Meier生存曲线显示,VCAN、THBS2低表达PTC患者1年总生存率分别为95.19%(99/104)、94.49%(120/127),显著高于高表达的85.29%(58/68)、82.22%(37/45),差异有统计学意义(Log-rank=5.241,P=0.022;Log-rank=5.879,P=0.015)。见图2。

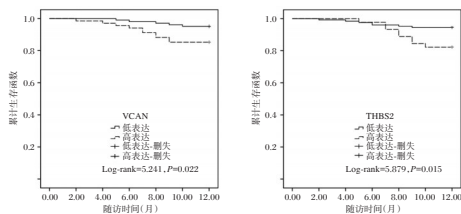


图2 VCAN、THBS2对PTC患者1年生存预后的影响

3 讨论

PTC是甲状腺癌最常见的病理亚型,其发病机制尚未完全明确,或与电离辐射暴露、遗传易感性及性别差异等因素相关。MAPK信号通路是甲状腺癌发生发展的核心通路,可调控多种下游分子表达,通过多分子协同作用增强致癌活性,促使致癌蛋白表达上调,进而推动肿瘤恶性进展。尽管PTC整体进展缓慢、预后良好,但其生物学行为存在显著个体异质性,部分患者易发生淋巴结转移,直接影响临床治疗方案制定及患者远期预后^[8]。因此,筛选并明确与PTC相关

的特异性分子标志物,对提升疾病诊疗管理水平具有重要意义。本研究结果显示,PTC癌组织中VCAN、THBS2蛋白阳性表达率分别为95.93%、72.09%,显著高于癌旁组织的31.98%、33.14%,该表达趋势其与陆思芬等^[9]在食管鳞状细胞癌及胰腺癌中的研究结果相似,提示VCAN与THBS2蛋白可能在PTC发生发展中存在异常激活,其表达或可作为PTC组织特异性分子表征,为后续病理机制探索及诊断标志物筛选提供依据。

进一步分析发现,肿瘤直径、临床分期、VCAN及THBS2表达与PTC患者1年生存预后有关。且肿瘤最大径大、临床分期为III~IV期、VCAN、THBS2高表达均是PTC患者预后的独立危险因素。瘤体直径可在一定程度上反映PTC的疾病进展程度,马铭玉等^[10]指出,在PTC病理亚型中,瘤体直径<1.5 cm时,患者远处转移风险低,30年死亡率仅0.4%;而当直径>1.5 cm时,30年死亡率可攀升至7%。可见,肿瘤直径与PTC患者预后存在明确关联,瘤体越大患者疾病转归往往越差。而临床分期为III~IV期提示疾病已进展至中晚期,此时肿瘤多已发生局部组织浸润或远处转移,既增加临床治疗难度,又降低患者整体预后水平,其与吴翠翠等^[11]在PTC预后因素研究中得出的结果相似。

VCAN基因隶属于多功能蛋白聚糖家族,其编码的大型硫酸软骨素蛋白聚糖是细胞外基质核心组分,参与多种细胞生物学行为并维持组织形态。叶子恒等^[12]发现,VCAN基因在多种PTC细胞系中呈高表达,且在携带BRAF V600E启动突变的B-CPAP细胞系中表达水平最高。而BRAF基因突变是PTC公认的起始遗传学改变,其与PTC患者淋巴结转移及预后转归密切相关,提示VCAN基因或与BRAF基因及其下游MAPK信号通路存在调控关联,可通过增加PT淋巴结转移风险,影响患者预后。THBS2则是由基质成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞等多种细胞分泌的多功能糖蛋白,可通过结合细胞外基质相关蛋白及细胞表面受体,发挥调控血管生成、细胞运动、细胞凋亡及细胞骨架组装等多种生物学功能^[13]。同时,武胤彤等^[14]发现,VCAN、THBS2主要参与细胞外基质通路,且其表达与PTC相关成纤维细胞增生、淋巴结转移、高临床分期等不良病理特征呈正相关,提示二者高表达可能通过调控细胞外基质相关通路,促进PTC恶性进展,进而影响患者预后。Kaplan-Meier生存曲线结果显示,VCAN、THBS2低表达PTC患者1年生存率95.19%、94.49%,显著高于VCAN、THBS2高表达PTC患者的85.29%、82.22%,证实VCAN、THBS2具备作为PTC患者预后评估潜在分子标志物的价值,也为研究PTC恶性生物学行为调控机制提供方向。

综上所述,VCAN、THBS2在PTC组织中阳性表达率较高,其表达水平与肿瘤直径、临床分期等指标影响PTC患者预后。VCAN、THBS2不仅可作为评估PTC患者预后的潜在生物标志物,还为深入探究PTC恶性生物学行为的调控机制提供了重要研究方向。

(下转第1045页)

RCII在预测急性心肌梗死患者PCI术后微血管阻塞中的临床价值

别海浩* 齐勤学 马新柱 张克 张梦佳

[摘要] **目的** 探讨残余胆固醇炎症指数(RCII)在预测急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后微血管阻塞(MVO)中的临床价值。**方法** 选取2022年1月至2024年10月于南阳豫西健和医院接受PCI治疗的158例AMI患者作为研究对象,根据术后6个月心脏磁共振成像(CMR)检查结果分为MVO组48例与非MVO组110例。比较两组术前总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等指标,计算残余胆固醇(RC)=TC-HDL-C-LDL-C、RCII=RC×hs-CRP;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对MVO发生的预测价值,采用多因素Logistic回归分析探讨MVO发生的独立影响因素。**结果** MVO组术前RC、hs-CRP、RCII水平及Killip心功能Ⅲ~Ⅳ级比例、Gensini评分均显著高于非MVO组,HDL-C水平、TIMI血流分级3级比例显著低于非MVO组,症状发作至球囊扩张时间显著长于非MVO组,差异有统计学意义($P<0.05$)。RCII预测MVO的曲线下面积(AUC)为0.883(95% CI:0.828~0.937),显著高于RC(0.856)、hs-CRP(0.844)及HDL-C(0.625)($P<0.05$);RCII最佳截断值为4.58时,预测灵敏度为0.917。Killip心功能Ⅲ~Ⅳ级($OR=3.152$, 95% CI: 1.274~7.795, $P=0.013$)、RCII升高($OR=1.527$, 95% CI: 1.149~2.028, $P=0.004$)是MVO发生的独立危险因素,TIMI血流分级3级($OR=0.286$, 95% CI: 0.104~0.789, $P=0.016$)是独立保护因素。**结论** 术前RCII升高与急性心肌梗死患者PCI术后MVO发生密切相关,其有望作为预测急性心肌梗死患者PCI术后MVO发生风险的生物学指标。

[关键词] 残余胆固醇炎症指数;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;微血管阻塞

Clinical value of RCII in predicting microvascular obstruction after PCI in patients with acute myocardial infarction

BIE Haihao*, QI Qinxue, MA Xinzhu, ZHANG Ke, ZHANG Mengjia

(Department of Cardiovascular Medicine, Nanyang Yuxi Jianhe Hospital, Nanyang, Henan, China, 474599)

[ABSTRACT] **Objective** To explore clinical predictive value of remnant cholesterol inflammation index (RCII) for microvascular occlusion (MVO) in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 158 patients with AMI undergoing PCI at Nanyang Yuxi Jianhe Hospital were enrolled as research subjects between January 2022 and October 2024. Based on cardiac magnetic resonance (CMR) examination results at 6 months after surgery, they were divided into two groups: the MVO group (48 cases) and the non-MVO group (110 cases). Total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were compared between the two groups before surgery. Remnant cholesterol (RC=TC-HDL-C-LDL-C) and RCII (RC×hs-CRP) were calculated. The predictive value of each index for MVO was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. Independent influencing factors of MVO were identified through multivariate logistic regression analysis. **Results** The levels of preoperative RC, hs-CRP and RCII, the proportion of Killip cardiac function grading at grade Ⅲ~Ⅳ and the Gensini score in the MVO group were significantly higher than those in the non-MVO group. The HDL-C level and the proportion of TIMI blood flow grading at grade 3 were significantly lower than those in the non-MVO group, and interval from symptoms onset to balloon dilatation was significantly longer than that in the non-MVO group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of RCII for predicting MVO was 0.883 (95% CI: 0.828~0.937), which was significantly greater than that of RC (0.856), hs-CRP (0.844) and HDL-C (0.625, $P<0.05$). When the best cut-off value of RCII was 4.58, the predictive sensitivity was 0.917. Killip cardiac function grading at grade Ⅲ~Ⅳ ($OR=3.152$, 95% CI: 1.274~7.795, $P=0.013$) and increased RCII ($OR=1.527$,

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(SBGJ2018082)

作者单位:南阳豫西健和医院心血管内科,河南,南阳 474599

*通信作者:别海浩, E-mail:biehaihao@163.com

95%CI: 1.149~2.028, $P=0.004$) were independent risk factors for MVO. In contrast, TIMI blood flow grading at grade 3 ($OR=0.286$, 95%CI: 0.104~0.789, $P=0.016$) was an independent protective factor. **Conclusion** The preoperative increase of RCII is closely related to the occurrence of MVO in AMI patients after PCI. This suggests that RCII could be a valuable biological index for predicting the risk of MVO.

[KEY WORDS] Remnant cholesterol inflammation index; Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Microvascular obstruction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是因冠状动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成, 引发血管急性闭塞, 造成的心肌细胞缺血缺氧坏死。经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是其临床救治的首选血运重建策略, 可快速开通梗死相关血管恢复心肌灌注^[1]。但部分患者 PCI 术后虽实现心外膜大血管再通, 仍存在心肌组织水平的灌注不良, 即微血管阻塞 (microvascular obstruction, MVO)^[2]。MVO 由微血管结构损伤、痉挛及微血栓形成导致, 会引发心肌微循环障碍, 是增加患者术后心力衰竭、恶性心律失常及死亡风险的独立危险因素, 早期识别与预测对改善患者预后意义重大^[3]。心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance, CMR) 是诊断 MVO 的金标准, 但因成本高、操作复杂且存在禁忌证难以常规推广^[4]。残余胆固醇 (remnant cholesterol, RC) 可损伤内皮功能, 促进炎症与血栓形成, 参与心血管病理过程^[5], 残余胆固醇炎症指数 (remnant cholesterol inflammation index, RCII) 为 RC 与超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 的乘积, 能同步反映脂质代谢紊乱与炎症水平^[6]。现有研究提示^[7], RCII 对冠心病患者斑块稳定性及心血管事件有一定预测价值。本研究旨在探讨 RCII 在预测 AMI 患者 PCI 术后 MVO 中的临床价值, 以期临床早期识别高危患者提供参考, 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 10 月于南阳豫西健和医院心血管内科接受 PCI 治疗的 158 例 AMI 患者作为研究对象。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; 符合 AMI 诊断标准^[8]; ②发病 12 h 内接受 PCI 治疗, 成功开通梗死相关血管; ③临床资料完整, 包括术前实验室检查、影像学检查及术后随访数据。排除标准: ①合并严重肝肾功能不全 (丙氨酸氨基转移酶 $>$ 正常上限 3 倍, 血肌酐 $>265 \mu\text{mol/L}$); ②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病或近期使用抗炎药物; ③既往有冠状动脉旁路移植术史、心肌病、严重瓣膜性心脏病; ④妊娠或哺乳期女性; ⑤随访期间失访或临床资料不全。所有患者均于 PCI 术后 6 个月行 CMR 检查, 根据检查结果是否存在 MVO^[9] 分为两组, MVO 组 (CMR 提示心肌梗死区域存在延迟强化的低信号区, 即微血管阻塞征象) 48 例和非 MVO 组 (CMR 未发现 MVO 征象) 110 例。本研究经医院伦理委员会通过, 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

根据医院电子病历系统, 自行设计一般资料调查表, 收

集所有患者的基线临床资料, 包括性别、年龄、体质质量指数 (body mass index, BMI) 吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史; 记录术前 Killip 心功能分级、心肌梗死溶栓治疗 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级、Gensini 评分、症状发作至球囊扩张时间; 术后随访 6 个月内 MVO 发生情况及不良心血管事件发生情况。

1.2.2 实验室指标检测

所有患者于入院后、急诊 PCI 术前, 采集空腹肘静脉血 5 mL, 置于促凝管中, 室温静置 30 min 后, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 分离上层血清, 将血清分装后置于 -80°C 冰箱中保存待测, 避免反复冻融。采用全自动生化分析仪检测血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、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)。采用免疫比浊法检测 hs-CRP。RC 水平通过 Friedewald 公式估算: $\text{RC} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$; $\text{RCII} = \text{RC} \times \text{hs-CRP}$ 。

1.2.3 冠状动脉造影及 PCI 治疗

所有患者均按标准流程行冠状动脉造影。记录术前心肌梗死溶栓治疗 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级。采用 Gensini 评分系统评估冠状动脉病变的总体严重程度^[10]。PCI 治疗由经验丰富的介入医师操作, 均成功植入药物洗脱支架。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 28.0 软件分析数据, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线分析 RCII、RC、hs-CRP 等指标对 MVO 的预测价值, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), 并比较不同指标 AUC 的差异 (DeLong 检验)。采用多因素 Logistic 回归 (向前逐步法) 分析 MVO 发生的独立影响因素, 计算比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (CI); $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

MVO 组患者入院时 Killip 心功能分级 III~IV 级比例和 Gensini 评分均显著高于非 MVO 组, 症状发作至球囊扩张时间显著长于非 MVO 组, TIMI 血流分级 3 级比例显著低于非 MVO 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组术前实验室指标比较

MVO 组患者入院时 RC、hs-CRP 及 RCII 均显著高于非 MVO 组, HDL-C 水平显著低于非 MVO 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

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

一般资料	MVO组 (n=48)	非MVO组 (n=110)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	62.49±7.53	61.86±8.10	0.459	0.647
性别			0.171	0.679
男	36(75.00)	79(71.82)		
女	12(25.00)	31(28.18)		
BMI(kg/m ²)	24.10±1.25	23.97±1.06	0.671	0.503
合并基础病				
高血压	31(64.58)	61(55.45)	1.145	0.285
糖尿病	16(33.33)	29(26.36)	0.797	0.372
冠心病	8(16.67)	13(11.82)	0.682	0.409
吸烟史	28(58.33)	57(51.82)	0.571	0.450
Killip分级			19.013	<0.001
I~II级	29(60.42)	99(90.00)		
III~IV级	19(39.58)	11(10.00)		
TIMI血流分级3级	22(45.83)	85(77.27)		<0.001
Gensini评分(分)	72.50±15.36	58.24±12.15	6.245	<0.001
症状发作至球囊扩张时间(h)	6.50±0.41	4.96±0.53	17.916	<0.001

表2 两组术前实验室指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

术前实验室指标	MVO组 (n=48)	非MVO组 (n=110)	t值	P值
TC(mmol/L)	4.68±0.92	4.52±0.80	1.104	0.271
TG(mmol/L)	1.80±0.16	1.82±0.19	0.637	0.525
HDL-C(mmol/L)	1.00±0.25	1.15±0.28	3.196	0.002
LDL-C(mmol/L)	2.76±0.67	2.68±0.73	0.649	0.517
RC(mmol/L)	0.92±0.18	0.69±0.10	10.274	<0.001
hs-CRP(mg/L)	12.68±2.49	5.26±0.77	28.393	<0.001
RCII	11.67±2.05	3.63±0.81	35.392	<0.001

2.3 各指标预测AMI患者PCI术后MVO发生的临床价值

ROC曲线分析结果显示,术前RCII预测AMI患者PCI术后MVO发生的AUC为0.883,当RCII的最佳截断值取4.58时,其预测MVO灵敏度为0.917,显著高于RC、hs-CRP和HDL-C。见表3、图1。

表3 各指标预测AMI患者PCI术后MVO发生的ROC特征

指标	AUC	SE	敏感度	特异度	截断值	95% CI	P值
RC	0.856	0.035	0.833	0.827	0.77 mmol/L	0.787~0.925	<0.001
hs-CRP	0.844	0.038	0.792	0.873	6.58 mg/L	0.769~0.920	<0.001
HDL-C	0.625	0.048	0.688	0.885	1.06 mmol/L	0.530~0.719	0.013
RCII	0.883	0.028	0.917	0.782	4.58	0.828~0.937	<0.001

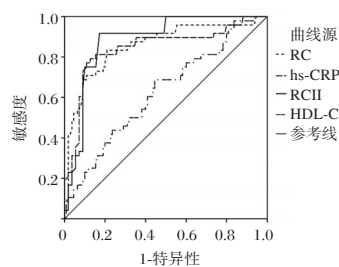


图1 ROC曲线图

2.4 影响AMI患者PCI术后MVO发生的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中 $P<0.05$ 的指标(Killip 心功能分级、TIMI血流分级、Gensini评分、症状发作至球囊扩张时间、HDL-C、RCII)作为自变量(赋值:均以原值录入),考虑RCII

由RC和hs-CRP计算得出,三者高度共线性,故剔除RC、hs-CRP,以PCI术后是否发生MVO作为因变量(是=1,否=0),进行多因素Logistic回归分析。结果显示,Killip心功能III~IV级和RCII升高是AMI患者PCI术后MVO发生的独立危险因素,而TIMI血流分级3级是MVO发生的保护因素。见表4。

表4 影响AMI患者PCI术后MVO发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
Killip心功能	1.148	0.462	6.174	3.152	1.274~7.795	0.013
RCII	0.423	0.145	8.510	1.527	1.149~2.028	0.004
TIMI血流分级	-1.252	0.518	5.842	0.286	0.104~0.789	0.016
常量	-8.925	1.432	38.849			

3 讨论

PCI术是急性心肌梗死首选血运重建方案,可快速开通梗死相关血管。但部分患者术后仍发生MVO,其与微血管损伤、痉挛及微血栓形成相关,是影响患者预后的关键因素^[11-12]。因此,早期识别MVO高危人群对临床干预具有重要意义。RCII整合RC与hs-CRP,可同步反映脂质代谢紊乱与炎症状态,本研究证实其与AMI患者PCI术后MVO发生密切相关,且具备良好预测价值。

RCII升高参与MVO发生的病理生理机制,本质是脂质异常与炎症反应的协同损伤效应。RC作为甘油三酯脂蛋白代谢残余物,沉积于微血管内皮后会诱发氧化应激,破坏内皮完整性、促进血管平滑肌增殖,造成微血管管腔狭窄,为MVO形成奠定结构基础;hs-CRP作为炎症敏感标志物,其升高会刺激内皮表达黏附分子,促进中性粒细胞浸润和血小板聚集,引发微血管痉挛与微血栓形成^[13]。二者通过脂质损伤-炎症激活的恶性循环放大微血管损害,而RCII以乘积形式量化这种协同效应,更精准反映MVO发生的病理生理核心,这也是其预测效能优于单一指标的关键原因。

本研究中,RCII预测MVO的曲线下面积达0.883,最佳截断值4.58时灵敏度0.917,显著高于RC、hs-CRP等单一指标,提示其在临床中具有重要应用价值。RCII检测简便、可及性强,可作为快速筛查MVO高危患者的生物学标志物。对RCII高于截断值的患者,临床可早期启动强化调脂、抗炎等干预措施,保护微血管功能。同时,RCII可与Killip心功能分级、TIMI血流分级联合,构建更全面的MVO风险评估体系,为个体化诊疗方案制定提供参考,降低术后MVO发生风险^[14-15]。本研究中,RCII预测MVO的最佳截断值虽具统计学意义,但该数值的临床实际适用性仍需验证,其阳性、阴性预测值在临床分层管理、风险决策中的具体应用价值,尚需多中心研究进一步探讨与佐证。

本研究也存在诸多局限性:其一为单中心回顾性研究设计,仅纳入158例患者,样本量有限且存在选择偏倚,研究结论的外推性受限;其二采用Friedewald公式估算RC,该公式在甘油三酯水平显著升高时准确性下降,可能对RC及RCII计算结果造成偏差,影响分析精准性;其三未动态监测RCII

水平变化,也未分析其与MVO患者远期不良心血管事件的关联,无法明确其对预后的评估价值。

综上,术前RCII升高是AMI患者PCI术后MVO发生的独立危险因素,其预测效能优异,可作为临床早期筛查MVO高危人群的理想生物学指标,为AMI患者的围术期风险评估和干预提供新的靶点。未来将开展多中心、大样本前瞻性研究,采用更精准的RC检测方法替代公式估算,动态监测RCII水平变化,进一步验证其预测效能及对远期预后的评估价值,同时结合多维度指标构建MVO联合预测模型,提升临床应用的精准性与实用性。

参考文献

- [1] Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias after acute myocardial infarction [J]. *Yale J Biol Med*, 2023, 96(1):83-94.
- [2] Sonoda S, Node K. Intravascular Ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: practical application [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2023, 12(2):167-175.
- [3] Vora KP, Kumar A, Krishnam MS, et al. Microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in reperfused myocardial infarctions: pathophysiology and clinical insights from imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2024, 17(7):795-810.
- [4] Eck BL, Yim M, Hamilton JI, et al. Cardiac magnetic resonance fingerprinting: potential clinical applications [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(3):119-131.
- [5] 李丹妮,郭晨,孙玉宇,等.血清残余胆固醇,超敏C反应蛋白水平与急性心肌梗死患者PCI后心力衰竭的关系[J]. *山东医药*, 2025, 65(6):1-6.
- [6] 党丹,李晶,祁子钊,等.残余胆固醇炎症指数对接受经皮冠状动脉介入治疗急性冠状动脉综合征患者缺血事件预测价值[J]. *临床军医杂志*, 2025, 53(4):336-340.
- [7] 邵琪琪,周泽鑫,朱兵,等.脂蛋白(a)联合全身炎症反应指数对冠心病患者PCI术后支架内再狭窄的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(10):859-863.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.青年急性心肌梗死诊断和治疗专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2025, 53(2):110-120.
- [9] 周海新,康爽,贾双月,等.基于Gensini评分,NT-proBNP, NLR构建列线图预测STEMI患者PCI术后微血管阻塞的价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2025, 17(8):939-945.
- [10] 张爱民,殷悦,秦莉,等.血清sd-LDL-C与2型糖尿病患者冠状动脉病变严重程度和心血管事件发生风险的相关性[J]. *检验医学*, 2025, 40(1):66-72.
- [11] Lee YJ, Hong MK. Intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: evidence and clinical trials [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2023, 12(2):177-185.
- [12] 仲崇霞,吕继龙,刘益海,等.甘油三酯葡萄糖乘积指数与急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后微血管阻塞形成的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2025, 23(8):734-740.
- [13] 胡广全,汪麟,方玉,等.急性ST段抬高型心肌梗死患者血清Lp(a),UA,GGT与冠状动脉病变和PCI术后主要心血管不良事件的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(13):2489-2493.
- [14] 周陈琛,钟文婷,刘巍,等.主动脉内球囊反搏术对行经皮冠状动脉介入术AMI合并CS患者的影响及术后院内死亡的危险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(1):58-63.
- [15] 华夏夏,柴萌,李晰,等.残余胆固醇联合GRACE评分对非ST段抬高型急性冠脉综合征患者预后的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2025, 17(9):1110-1114.

(上接第1041页)

参考文献

- [1] 李伟伟,董建梅,秦绪成,等.1990-2019年江苏省甲状腺癌疾病负担及时间趋势分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(7):808-812.
- [2] Huang F, Wang L, Jia H. Research trends for papillary thyroid carcinoma from 2010 to 2019: A systematic review and bibliometrics analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(21):e26100.
- [3] 明海霞,申明,王彦君,等.黄芪多糖对肺转移前微环境中MMP、LOX、FN和VCAN表达的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(16):2363-2367.
- [4] Chang Z, Gao Y, Chen P, et al. THBS2 promotes gastric cancer progression and stemness via the Notch signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(7):3433-3450.
- [5] Wang L, Feng L, Liu L, et al. Joint effect of THBS2 and VCAN accelerating the poor prognosis of gastric cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(5):1343-1357.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.甲状腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(12):1343-1357+1363.
- [7] Zhang Q, Wu J, Chen X, et al. Upregulation of Versican Associated with Tumor Progression, Metastasis, and Poor Prognosis in Bladder Carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6949864.
- [8] 刘玉兰,陈仕高,程双华.甲状腺乳头状癌组织中TRPS1、SOX10表达水平及其与临床病理特征的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9):1775-1778+1783.
- [9] 陆思芬,魏小珍,牟必琴,等.基于生物信息数据探究VCAN在食管鳞状细胞癌预后中的作用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(8):1031-1041.
- [10] 马铭玉,崔乐,邹丹,等.甲状腺乳头状癌预后相关因素研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(24):4534-4538.
- [11] 吴翠翠,张雪琦,吴志坚.miR-145在甲状腺乳头状癌组织中表达及其对淋巴结转移和预后的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(4):786-789.
- [12] 叶子恒,许培培,郭明高.基于TCGA数据库挖掘甲状腺乳头状癌淋巴结转移相关的突变基因及其机制探讨[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(21):3892-3896.
- [13] Zhang S, Yang H, Xiang X, et al. THBS2 is Closely Related to the Poor Prognosis and Immune Cell Infiltration of Gastric Cancer [J]. *Front Genet*, 2022, 13:803460.
- [14] 武胤彤,方艳,彭薇,等.甲状腺乳头状癌中VCAN、THBS2蛋白的表达与肿瘤相关成纤维细胞的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2025, 41(1):60-69.

血清 SOX4、BMP2、RANKL 水平在创伤性盆骨骨折患者术后的变化及其临床意义

李智君¹ 魏新运¹ 王建斌¹ 陈庚^{2*} 王艳磊³

[摘要] 目的 探讨血清性别决定区 Y 框 4(SOX4)、核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)及形态发生蛋白 2(BMP2)水平在创伤性盆骨骨折患者术后的变化及其临床意义。方法 回顾收集 2023 年 1 月至 2025 年 1 月衡水市第二人民医院行内固定术的 140 例创伤性盆骨骨折患者的临床资料,按照纳排标准剔除病例 4 例,最终纳入病例 136 例,术后随访 6 个月,根据影像学结果将患者分为愈合优良组 102 例与愈合不良组 34 例。比较两组临床基本资料及血清 SOX4、BMP2、RANKL 水平,采用多因素 Logistic 回归分析影响创伤性盆骨骨折患者预后的相关因素,采用 ROC 曲线分析 SOX4、BMP2、RANKL 对创伤性盆骨骨折患者术后预后的预测价值。结果 愈合不良组患者血清 SOX4、RANKL 水平均高于愈合优良组,而血清 BMP2 水平低于愈合优良组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,高 SOX4、高 RANKL、术中出血量 ≥ 240 mL 及合并多发伤是创伤性盆骨骨折术后愈合不良的独立危险因素,高 BMP2 及术后早期活动为其独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 SOX4、BMP2、RANKL 三者联合预测骨折愈合不良的曲线下面积为 0.955。结论 创伤性盆骨骨折术后患者的血清 SOX4、RANKL 水平异常升高及 BMP2 水平降低与骨折愈合不良密切相关。三者联合检测对早期预测骨折愈合结局具有重要的临床参考价值。

[关键词] 盆骨骨折;骨折愈合;性别决定区 Y 框 4;骨形态发生蛋白 2;核因子 κ B 受体活化因子配体

Changes and clinical significance of serum SOX4, BMP2, and RANKL levels in patients with traumatic pelvic fractures after surgery

LI Zhijun¹, WEI Xinyun¹, WANG Jianbin¹, CHEN Geng^{2*}, WANG Yanlei³

(1. Department of Joint and Spine Orthopedics, 2. Emergency Department, 3. Department of Critical Care Medicine, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum sex-determining region Y-box 4 (SOX4), receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and morphogenetic protein 2 (BMP2) levels in patients with traumatic pelvic fracture after operation. **Methods** The clinical data of 140 patients with traumatic pelvic fractures who underwent internal fixation at the Second People's Hospital of Hengshui from January 2023 to January 2025 were retrospectively collected. Four cases were excluded based on the inclusion and exclusion criteria, leaving 136 cases for inclusion. The patients were followed up for 6 months. Based on imaging results, patients were divided into 102 cases in the excellent healing group and 34 cases in the poor healing group. Clinical basic data and serum levels of SOX4, BMP2, and RANKL were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the related factors influencing the prognosis of patients with traumatic pelvic fractures. ROC curve analysis was conducted to assess the predictive value of SOX4, BMP2, and RANKL on the prognosis of patients with traumatic pelvic fractures. **Results** The levels of serum SOX4 and RANKL in the poor healing group were higher than those in the good healing group, while the level of serum BMP2 was lower than that in the good healing group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high SOX4, high RANKL, intraoperative blood loss ≥ 240 mL and multiple injuries were independent risk factors for poor healing after traumatic pelvic fracture surgery. Conversely, high BMP2 and early postoperative activity were identified as independent protective factors ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the area under the curve of serum SOX4, BMP2, and RANKL combined to predict poor fracture healing was 0.955. **Conclusion** The abnormal increase in serum SOX4 and RANKL levels and the decrease in BMP2 levels in patients after traumatic pel-

基金项目:衡水市科技计划自筹经费项目(2025014048Z)

作者单位:1.衡水市第二人民医院关节脊柱骨科,河北,衡水 053000

2.衡水市第二人民医院急诊科,河北,衡水 053000

3.衡水市第二人民医院重症医学科,河北,衡水 053000

*通信作者:陈庚, E-mail: 1909190831@qq.com

vic fracture surgery, are closely related to poor fracture healing. The combined detection of these three factors holds important clinical reference value for the early prediction of fracture healing outcomes.

[KEY WORDS] Pelvic fracture; Fracture healing; Sex-determining region Y-box 4; Bone morphogenetic protein 2; Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

创伤性盆骨骨折通常由高能量损伤所致,常合并广泛的软组织损伤及失血性休克。盆骨骨折患者往往需要通过急诊手术控制创伤,降低致死致残风险,然而,盆骨作为连接躯干与下肢的核心骨骼结构,由于血供特殊、生物力学环境复杂,部分患者术后仍面临骨折延迟愈合、不愈合或畸形愈合等风险,严重影响其功能恢复和生活质量。因此,寻找能够早期、准确预测盆骨骨折术后愈合情况的生物学指标,对于及时调整治疗策略、改善患者预后具有至关重要的意义。骨形态发生蛋白2(Bone Morphogenetic Protein 2, BMP2)是转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员,是强有力的成骨分化诱导因子,能够促进间充质干细胞向成骨细胞分化,在骨形成和修复中扮演着核心角色^[1]。核因子 κ B受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)则是调控破骨细胞分化、活化及功能的关键因子,通过与破骨细胞前体/成熟破骨细胞表面的RANK结合,激活下游信号通路,促进骨吸收^[2]。性别决定区Y框4(Sex determining region Y-box 4, SOX4)是一种转录因子,可通过调控相关靶基因的表达,影响成骨细胞和软骨细胞的分化,干扰正常的骨愈合进程。基于此,本研究探讨血清SOX4、BMP2、RANKL在创伤性盆骨骨折患者术后的变化及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾收集2023年1月至2025年1月衡水市第二人民医院行内固定术的140例创伤性盆骨骨折患者的临床资料。纳入标准:①确诊为创伤性盆骨骨折^[3];②年龄 \geq 18周岁,均具备切开复位内固定术手术指征并接受手术治疗;③患者均接受随访,资料完整。排除标准:①重要脏器功能不全或伴癌症;②合并血液、免疫系统疾病、传染性疾病;③伴有陈旧性、病理性骨折或严重骨质疏松者;④长期服用影响骨代谢药物(如糖皮质激素、双膦酸盐等)者。根据上述标准,共剔除4例患者(失访2例,伴陈旧性骨折1例,资料不全1例),最终纳入136例患者作为研究对象。术后随访6个月,根据影像学结果将患者分为愈合优良组102例与愈合不良组34例。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 收集所有患者的基线资料

包括性别、年龄、体质量指数、致伤原因、骨折Tile分型、骨折至手术时间、合并症、手术时间、术中出血量、术后早期活动、合并多发伤等。

1.2.2 血清SOX4、BMP2、RANKL水平检测

清晨采集患者空腹肘静脉血5 mL。血样静置30 min后,以3 000 r/min离心15 min(半径为10 cm),分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验检测BMP2(上海江莱生物科技有限

公司)、RANKL(上海西唐生物科技有限公司)、SOX4(上海群己生物科技有限公司)水平,所有操作严格按说明书进行。

1.3 统计学方法

采用IBM SPSS 25.0对数据统计分析,年龄、体质量指数、骨折至手术时间及血清指标以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;性别、骨折Tile分型、致伤原因、吸烟史、饮酒史、合并症、术中出血量、手术时间、术后早期活动及合并多发伤以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析影响创伤性盆骨骨折患者预后的相关因素,采用ROC曲线分析SOX4、BMP2、RANKL对创伤性盆骨骨折患者术后预后的预测价值,Delong检验比较曲线下面积差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床基本资料比较

愈合不良组合并发多发伤患者及术中出血量 \geq 240ml比率高于愈合优良组,术后早期活动患者比率低于愈合优良组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

一般资料	愈合优良组 ($n=102$)	愈合不良组 ($n=34$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	56.23 \pm 5.69	57.74 \pm 4.63	1.400	0.164
性别/男	62(60.78)	16(47.06)		
体质量指数(kg/m ²)	21.53 \pm 1.09	21.85 \pm 1.14	1.466	0.145
骨折至手术时间(d)	5.55 \pm 1.54	6.09 \pm 1.63	1.745	0.083
骨折Tile分型				
B型(后环不全损伤型)	68(66.67)	20(58.82)	0.687	0.407
C型(后环完全损伤型)	34(33.33)	14(41.18)		
致伤原因				
交通撞击	35(34.31)	8(23.53)	1.491	0.475
摔倒	52(50.98)	21(61.76)		
其他	15(14.71)	5(14.71)		
吸烟史	32(31.37)	6(17.65)	2.386	0.122
饮酒史	39(38.24)	10(29.41)	0.861	0.353
糖尿病	21(20.59)	5(14.71)	0.571	0.450
高血压	26(25.49)	11(32.35)	0.606	0.436
心血管病史	19(18.63)	9(26.47)	0.959	0.327
术中出血量 \geq 240 mL	31(30.39)	18(52.94)	5.626	0.018
手术时间 \geq 2 h	36(35.29)	15(44.12)	0.847	0.357
术后早期活动	65(63.73)	11(32.35)	10.180	0.001
合并多发伤	23(22.55)	14(41.18)	4.468	0.035

2.2 两组SOX4、BMP2、RANKL比较

愈合不良组SOX4、RANKL高于愈合优良组,BMP2低于愈合优良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 Logistic回归分析影响创伤性盆骨骨折患者预后的相关因素

取表1、表2中存在统计学差异的单因素作为自变量,以患者愈合不良作为因变量,带入多因素分析得出高SOX4、

表2 两组SOX4、BMP2、RANKL比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOX4(pg/mL)	BMP2(mg/L)	RANKL(nmol/L)
愈合优良组	102	66.69±6.64	215.52±42.23	32.27±8.43
愈合不良组	34	75.56±6.65	153.36±35.57	42.35±8.92
t值		6.743	7.722	5.951
P值		<0.001	<0.001	<0.001

高RANKL、术中出血量≥240 mL及合并多发伤是创伤性盆骨骨折术后愈合不良的独立危险因素,高BMP2及术后早期活动为其独立保护因素($P<0.05$)。见表3。

表3 Logistic回归分析影响创伤性盆骨骨折患者预后的相关因素

因素	β 值	S.E值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI值	P值
SOX4	0.645	0.216	8.917	1.906	1.003~2.911	0.003
BMP2	-0.679	0.188	13.044	0.507	0.733~1.000	0.003
RANKL	1.569	0.453	11.996	4.802	1.001~11.668	0.001
术中出血量 ≥240 mL	0.654	0.169	14.976	1.923	1.000~2.678	<0.001
术后早期活动	-0.354	0.123	8.283	0.702	0.893~1.004	0.004
合并多发伤	0.503	0.201	6.262	1.654	1.012~2.452	0.012

2.4 SOX4、BMP2、RANKL联合预测创伤性盆骨骨折患者术后预后的ROC特征

ROC曲线分析表明,SOX4、BMP2、RANKL单独及联合预测创伤性盆骨骨折患者术后愈合不良的AUC分别为0.824、0.863、0.798、0.955,联合诊断价值优于上述参数单独检测($Z=3.205, 3.720, 3.659$,均 $P<0.05$)。见表4、图1。

表4 SOX4、BMP2、RANKL联合预测创伤性盆骨骨折患者术后预后的ROC特征

指标	截点值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	AUC	P值
SOX4	69.52 pg/mL	0.559	85.29	70.59	0.743~0.906	0.824	<0.001
BMP2	194.98 mg/L	0.608	91.18	69.61	0.798~0.928	0.863	<0.001
RANKL	39.99 nmol/L	0.510	64.71	86.27	0.708~0.888	0.798	<0.001
联合检测		0.814	85.29	96.08	0.914~0.996	0.955	<0.001

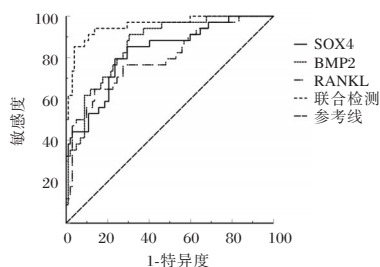


图1 ROC曲线图

3 讨论

骨折愈合是一个涉及多种细胞、生长因子和信号通路协同作用的复杂生物学过程,主要包括炎症反应、软骨痂形成、骨痂改建等阶段。在这一过程中,成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收的活化程度是决定愈合质量的关键^[4]。

RANKL蛋白是关键的破骨细胞生成因子,可促进驱动

破骨细胞进一步分化,从而导致骨形成和骨吸收的失衡^[5]。本研究发现,愈合不良组患者RANKL水平显著高于愈合优良组。这可能是因为,RANKL又称破骨细胞分化因子,其受体RANK具有防止破骨细胞凋亡的作用,二者结合后可激活NF- κ B信号通路、JNK/激活子蛋白1(AP-1)通路等下游信号通路促进破骨细胞形成、分化、成熟及溶骨,进而控制骨形成^[6]。同时研究^[7]显示,RANKL的过量表达会直接导致破骨细胞数量增加。因此,RANKL升高可能提示破骨细胞过于活跃或体内存在过度的破骨性骨吸收。本多因素分析结果进一步证实,高RANKL水平是愈合不良的独立危险因素。

BMP2是常见的骨代谢标志物,可以促进细胞成骨分化,同时抑制破骨细胞生成。Cai等^[8]发现BMP2可以促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化,从而调整骨髓微环境。王灏等^[9]研究表明,BMP-2在创伤性骨折患者术后骨折愈合过程中有重要作用。本研究中,愈合不良组BMP2低于愈合优良组,这提示低水平BMP2成骨能力不足,骨形成活动减弱。分析原因可能在于:骨折及术后愈合过程中骨折部位的微环境改变、局部血供不足、炎症反应持续存在以及可能的免疫调节失衡等因素,共同影响软骨细胞和成骨细胞活性,从而抑制BMP-2表达和分泌。BMP2分泌不足可能导致间充质干细胞向成骨细胞分化受阻,影响骨组织的重塑和修复,新生骨量减少,从而影响愈合质量^[10-11]。Chao等^[12]通过体外实验发现,高水平BMP2可直接诱导信号转导器Smad-1/5/9磷酸化,促进骨组织分化和骨折愈合,反之,BMP2低水平会导致骨诱导能力下降。

Li等^[13]研究显示,Sox4可调节衰老过程中破骨细胞生成和骨吸收。Xin等^[14]发现通过抑制SOX4基因表达可影响成骨细胞的增殖、凋亡和骨形成,参与骨折愈合过程。张伟等^[15]研究证实,与髋关节功能恢复优良患者比较,血清SOX4在老年股骨粗隆间骨折患者髋关节功能恢复欠佳患者中偏高。本研究观察到,愈合优良组患者的SOX4水平明显低于愈合不良组,与上述研究结果相符,提示SOX4对于创伤性盆骨骨折患者术后愈合情况具有一定指导意义。其原因可能是,SOX4表达降低会阻碍成骨分化,并降低祖细胞的增殖能力^[16]。在细胞和分子水平上,SOX4主要通过控制Lepr+MSCs调节分泌组的主要成分和干扰素相关途径的表达来延迟成骨细胞的形成并促进破骨细胞的形成^[17]。多因素分析显示,SOX4是创伤性盆骨骨折患者术后愈合不良的独立危险因素之一,凸显了其在预测中的重要性。ROC分析表明,SOX4、BMP2、RANKL单独检测均具有一定的预测价值,但三者联合检测可显著提升预测效能,AUC高达0.955,灵敏度和特异度均超过85%。这表明联合检测能够更全面、准确地反映骨代谢的真实状态,弥补了单一指标的局限性。

综上所述,创伤性盆骨骨折术后患者的血清SOX4、RANKL水平异常升高及BMP2水平降低与骨折愈合不良密切相关。三者联合检测对早期预测骨折愈合结局具有重要的临床参考价值。

(下转第1052页)

钼靶影像学特征联合肿瘤标志物检测对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值

韦倩倩¹ 邵鑫^{2*} 刘严明¹ 陶仁敏¹ 白莹莹¹

[摘要] **目的** 探讨钼靶影像学特征联合肿瘤标志物检测对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值。**方法** 选取2022年5月至2025年5月临泉县人民医院收治的98例乳腺癌患者。根据是否出现腋窝淋巴结转移,将患者划分为转移组($n=28$)和无转移组($n=70$)。所有患者行钼靶检查,并检测其孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、细胞增殖核抗原(Ki67)表达情况。采用多因素 Logistic 逐步回归分析乳腺癌腋窝淋巴结转移的影响因素。通过构建受试者工作特征(ROC)曲线评估模型对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值。**结果** 两组病理类型、分化程度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。转移组皮肤增厚、乳头内陷、钙化、毛刺征、结构扭曲、淋巴结最大短直径 ≥ 15 mm、淋巴结长直径/短直径 < 2 所占比例均大于非转移组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。转移组患者PR、ER阳性率低于非转移组,Ki67阳性率高于非转移组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,毛刺征($OR=2.540, 95\%CI: 1.520\sim 4.244$)、钙化($OR=2.333, 95\%CI: 1.407\sim 3.868$)、淋巴结最大短直径 ≥ 15 mm($OR=2.818, 95\%CI: 1.386\sim 5.729$)、PR阴性($OR=1.689, 95\%CI: 1.201\sim 2.375$)、ER阴性($OR=1.976, 95\%CI: 1.284\sim 3.041$)、Ki67阳性($OR=2.942, 95\%CI: 1.618\sim 5.348$)为乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立危险因素($P<0.05$)。ROC结果显示,该模型预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的敏感性为0.929、特异性为0.871,AUC为0.908($95\%CI: 0.859\sim 0.957$)($P<0.05$)。**结论** 基于钼靶影像学特征联合肿瘤标志物PR、ER、Ki67构建的 Logistic 回归模型在预测乳腺癌腋窝淋巴结转移方面具有良好的价值。

[关键词] 乳腺癌;腋窝淋巴结转移;钼靶;肿瘤标志物

Predictive value of mammographic features combined with tumor marker detection for axillary lymph node metastasis in breast cancer

WEI Qianqian¹, SHAO Xin^{2*}, LIU Yanming¹, TAO Renmin¹, BAI Yingying¹

(1. Department of Radiology, Linquan County People's Hospital, Linquan, Anhui, China, 236400; 2. Department of Imaging, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of mammographic imaging features combined with tumor marker detection for axillary lymph node metastasis in breast cancer. **Methods** A total of 98 patients with breast cancer who were admitted to the People's Hospital of Linquan County from May 2022 to May 2025 were selected for the study. The patients were divided into two groups based on the presence or absence of axillary lymph node metastasis: the metastasis group($n=28$) and the non-metastasis group ($n=70$). All patients underwent mammography, and the expression of progesterone receptor (PR), estrogen receptor (ER), and cell proliferation nuclear antigen (Ki67) was detected. The influencing factors of axillary lymph node metastasis in breast cancer were explored through multivariate logistic stepwise regression analysis. The predictive value of the model for axillary lymph node metastasis in breast cancer was evaluated by constructing the ROC curve. **Results** There were statistically significant differences in pathological type and differentiation degree ($P<0.05$). The proportions of skin thickening, nipple retraction, calcification, spiculation, structural distortion, maximum short diameter of lymph nodes ≥ 15 mm, and long diameter/short diameter of lymph nodes < 2 in the metastasis group were all higher than those in the non-metastasis group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The positive rates of PR and ER in the metastasis group were lower than those in the non-metastasis group, while the positive rate of Ki67 was higher than that in the non-metastasis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that spiculation ($OR=2.540, 95\%CI: 1.520\sim 4.244$), calcification ($OR=2.333, 95\%CI: 1.407\sim 3.868$), maximum short diameter of lymph nodes ≥ 15 mm ($OR=2.818, 95\%CI: 1.386\sim 5.729$), negative PR ($OR=1.689, 95\%CI: 1.201\sim 2.375$), negative ER ($OR=$

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2022dc369)

作者单位:1. 临泉县人民医院放射科,安徽,临泉 236400

2. 阜阳市人民医院影像科,安徽,阜阳 236000

*通信作者:邵鑫, E-mail: 164615883@qq.com

1.976, 95%CI: 1.284~3.041), and positive Ki67 ($OR=2.942$, 95%CI: 1.618~5.348) were independent risk factors for axillary lymph node metastasis in breast cancer ($P<0.05$). The ROC results showed that the sensitivity of the model for predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer was 0.929, the specificity was 0.871, and the AUC was 0.908 (95%CI: 0.859~0.957) ($P<0.05$). **Conclusion** The logistic regression model based on mammographic imaging features combined with tumor markers PR, ER, and Ki67, shows good predictive value for axillary lymph node metastasis in breast cancer.

[KEY WORDS] Breast cancer; Axillary lymph node metastasis; Mammography; Tumor markers

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一^[1],腋窝淋巴结转移是乳腺癌的主要转移途径,直接影响着治疗方案的选择以及预后评估^[2]。钼靶X线检查是乳腺癌常规的影像学检查手段,它能够通过肿块边界特征、钙化形态等征象辅助诊断乳腺癌,同时对腋窝淋巴结转移情况也有一定的评估价值^[3]。此外,肿瘤标志物如雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及细胞增殖核抗原(nuclear-associated antigen, Ki67),已被证实与乳腺癌的侵袭性和转移风险密切相关,可用于乳腺癌的分子分型以及预后预测^[4]。影像学可精准捕捉肿瘤的异质性信息,与肿瘤标志物相结合,可构建更全面的预测模型,显著提升诊断灵敏度和特异度。因此,本研究将基于钼靶影像学特征,联合肿瘤标志物PR、ER、Ki67构建Logistic回归模型,以此预测乳腺癌腋窝淋巴结转移情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年5月至2025年5月临泉县人民医院收治的98例乳腺癌患者。纳入标准:①确诊为乳腺癌^[5],首次发病;②女性,单侧患病;③临床资料完整;④年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并严重神经系统疾病及精神病;③合并血液系统疾病、免疫系统疾病或凝血功能障碍;④心、肝、肾等重要器官功能障碍;⑤处于妊娠期或哺乳期;⑥入组前接受过放化疗或同侧乳腺手术治疗。本研究经医院伦理委员会批准。患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、月经状态、生育情况、乳腺癌家族史、病理类型、分化程度等。

1.2.2 钼靶检查

采用Hologic SEL-00048数字化乳腺X射线机进行检查。采用标准头尾位和内外斜位摄影,确保覆盖整个乳房、腺体后脂肪、胸大肌及腋窝,并最大限度减少组织重叠。对致密腺体或病灶显示不清者,需补充外头尾位、侧位片、内/外象限轴位片、腋窝位片或局部点压片,以多角度显示病灶特征。所有影像由两位中级及以上职称的放射科医师独立阅片,综合分析并记录病灶的部位、形态、钙化特征等关键征象^[6]。

1.2.3 肿瘤标志物PR、ER、Ki67检测

取患者肿瘤组织,将所有标本首先使用10%中性缓冲福尔马林固定液固定组织,经脱水、石蜡包埋后切片(厚度3 μm),烤片后通过莱卡BOND-III全自动免疫组化染色仪进行

染色处理。结果判定:PR与ER阳性判定: $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核染色;Ki67阳性判定:以细胞核棕黄色染色占比 $\geq 20\%$ 为阳性^[7]。

1.2.4 乳腺癌腋窝淋巴结转移的判定及分组

所有患者均接受腋窝淋巴结清扫术,以清扫术后病理结果为金标准^[8],将患者分为转移组($n=28$)与非转移组($n=70$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计数资料使用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。采用多因素Logistic逐步回归分析乳腺癌腋窝淋巴结转移的影响因素。通过构建受试者工作特征(ROC)曲线评估模型对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值,AUC间比较采用De-long检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、BMI、月经状态、生育情况、乳腺癌家族史比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组病理类型、分化程度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

因素	转移组 ($n=28$)	非转移组 ($n=70$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	55.07 \pm 8.58	53.50 \pm 8.03	0.857	0.393
BMI(kg/m ²)	24.48 \pm 2.12	24.15 \pm 2.05	0.713	0.478
月经状态				
未绝经	7(25.00)	19(27.14)	0.047	0.828
已绝经	21(75.00)	51(72.86)		
生育情况				
是	23(82.14)	59(84.29)	0.067	0.795
否	5(17.86)	11(15.71)		
乳腺癌家族史				
有	4(14.29)	7(10.00)	0.064	0.800
无	24(85.71)	63(90.00)		
病理类型				
浸润癌	19(67.86)	24(34.29)	9.955	0.007
混合癌	6(21.43)	38(54.29)		
粘液癌	3(10.71)	8(11.43)		
分化程度				
低分化	20(71.43)	24(34.29)	11.153	0.001
中高分化	8(28.57)	46(65.71)		

2.2 两组钼靶影像学特征比较

两组的患病部位、血管增粗比较差异均无统计学意义($P>0.05$),转移组皮肤增厚、乳头内陷、钙化、毛刺征、结构扭曲、淋巴结最大短直径 ≥ 15 mm、淋巴结长直径/短直径 < 2 所占比例均大于非转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组肿瘤标志物比较

转移组患者PR、ER阳性率低于非转移组,Ki67阳性率高于非转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 乳腺癌腋窝淋巴结转移的多因素回归分析

以乳腺癌患者是否发生腋窝淋巴结转移为因变量(否=

表2 两组钼靶影像学特征比较 [n(%)]

因素	转移组 (n=28)	非转移组 (n=70)	t/ χ^2 值	P 值
部位				
左侧	15(53.57)	33(47.14)	0.331	0.565
右侧	13(46.43)	37(52.86)		
皮肤增厚	10(35.71)	11(15.71)	4.752	0.029
乳头内陷	10(35.71)	9(12.86)	6.686	0.010
钙化	20(71.43)	22(31.43)	13.067	<0.001
毛刺征	21(75.00)	20(28.57)	17.171	<0.001
血管增粗	8(28.57)	10(14.29)	2.722	0.099
结构扭曲	16(57.14)	13(18.57)	14.281	<0.001
淋巴结最大短直径			27.549	<0.001
<15 mm	9(32.14)	60(85.71)		
≥15 mm	19(67.86)	10(14.29)		
淋巴结长直径/短直径			18.914	<0.001
≥2	8(28.57)	53(75.71)		
<2	20(71.43)	17(24.29)		

0, 是=1), 以皮肤增厚 (否=0, 是=1)、乳头内陷 (否=0, 是=1)、钙化 (否=0, 是=1)、毛刺征 (否=0, 是=1)、结构扭曲 (否=0, 是=1)、淋巴结长直径/短直径 (≥2=0, <2=1)、淋巴结最大

短直径 (<15 mm=0; ≥15 mm=1)、PR (阳性=0; 阴性=1)、ER (阳性=0; 阴性=1)、Ki67 (阴性=0; 阳性=1) 为自变量, 进行多因素 Logistic 逐步回归分析。经过计算, 方差膨胀系数 (VIF) 1.074~2.226, 且各自变量之间 VIF<5。各自变量间不存在多重共线性。结果显示, 毛刺征、钙化、淋巴结最大短直径 ≥15 mm、PR 阴性、ER 阴性、Ki67 阳性为乳腺癌腋窝淋巴结转移的危险因素 (P<0.05)。见表 4。

2.5 钼靶影像学特征联合肿瘤标志物对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值

基于钼靶影像学特征联合肿瘤标志物构建 Logistic 回归模型, $\text{Logit}(P) = -3.214 + 0.932 \times \text{毛刺征} + 0.847 \times \text{钙化} + 1.036 \times \text{淋巴结最大短直径} + 0.524 \times \text{PR} + 0.681 \times \text{ER} + 1.079 \times \text{Ki67}$ 。经似然比检验, 拟合效果良好 ($\chi^2 = 138.625, P < 0.001$)。ROC 曲线结果显示, 该模型预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的敏感性为 0.929、特异性为 0.871, AUC 为 0.908 (95%CI: 0.859~0.957) (P<0.05), 该模型 AUC 明显高于肿瘤标志物及影像学单独检测

表3 两组肿瘤标志物比较 [n(%)]

组别	n	PR		ER		Ki67	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
转移组	28	8(28.57)	20(71.43)	11(39.29)	17(60.71)	24(85.71)	4(14.29)
非转移组	70	47(67.14)	23(32.86)	53(75.71)	17(24.29)	32(45.71)	38(54.29)
t 值		12.083		11.714		13.067	
P 值		0.001		0.001		<0.001	

表4 乳腺癌腋窝淋巴结转移的多因素回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
毛刺征	0.932	0.262	12.654	2.540	1.520~4.244	<0.001
钙化	0.847	0.258	10.778	2.333	1.407~3.868	0.001
淋巴结最大短直径	1.036	0.362	8.190	2.818	1.386~5.729	0.004
PR	0.524	0.174	9.069	1.689	1.201~2.375	0.003
ER	0.681	0.220	9.582	1.976	1.284~3.041	0.002
Ki67	1.079	0.305	12.515	2.942	1.618~5.348	<0.001
常量	-3.214	1.032	9.699	0.040		0.002

的 0.754 (95%CI: 0.701~0.807)、0.839 (95%CI: 0.785~0.893) (Z=3.365, 2.264, P<0.001)。见表 5、图 1。

表5 钼靶影像学特征联合肿瘤标志物对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	特异度	灵敏度	约登指数
影像学特征	0.839	0.789~0.920	0.657	0.893	0.550
肿瘤标志物	0.754	0.702~0.804	0.571	0.893	0.464
联合	0.908	0.859~0.957	0.871	0.929	0.800

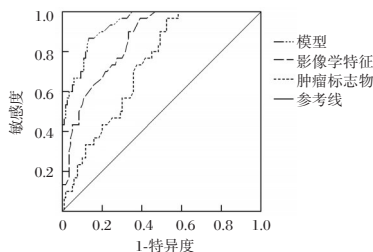


图1 ROC 曲线图

3 讨论

早期准确预测乳腺癌患者腋窝淋巴结转移风险, 对制定个体化治疗方案和改善生存质量至关重要。由于淋巴组织与上皮细胞结构差异显著, 良恶性淋巴结的鉴别诊断难度高、误诊率高, 需结合病史与影像学综合评估^[9]。本研究 98 例病例中, 28 例经病理确诊腋窝淋巴结转移 (28.57%)。分析显示, 患者年龄、BMI 等基线特征无显著差异, 但病理类型和分化程度差异显著。既往研究表明^[10], 病理分型与分化等级是影响淋巴结转移风险的核心因素, 因其关联肿瘤的生物学行为, 建议临床评估时作为重要依据。

本研究发现, 转移组皮肤增厚、乳头内陷、钙化、毛刺征、结构扭曲、淋巴结最大短直径 ≥15 mm、淋巴结长直径/短直径 <2 所占比例均大于非转移组, 提示其可作为腋窝淋巴结转移的敏感预测指标。皮肤增厚反映肿瘤侵犯 Cooper 韧带或淋巴管阻塞; 乳头内陷多见于中央区肿瘤, 易早期转移; 恶性钙化 (簇状、泥沙样) 源于肿瘤异常代谢, 毛刺征提示癌细胞向脂肪组织浸润, 结构扭曲表明正常乳腺组织被破坏; 淋巴结短径增大 (≥15 mm) 与形态变圆 (长径/短径 <2) 直接体现肿瘤细胞填充导致的膨胀性生长。这些特征共同揭示原发灶侵袭性与淋巴结转移的病理关联, 临床中需重点关注。

本研究显示, 转移组患者 PR、ER 阳性率显著低于非转移组, Ki67 阳性率高于非转移组, 证实三者与乳腺癌腋窝淋巴结转移密切相关。PR 和 ER 阴性表明肿瘤呈激素非依赖性生长, 侵袭转移潜能增强^[11-12]; Ki67 高表达则反映细胞增

殖活跃,可加速 DNA 合成与异常分裂,促进侵袭因子分泌^[13]。结果与苏瑜娇等^[14]研究一致,提示 PR、ER 以及 Ki67 可作为淋巴转移的早期预警指标,动态监测其变化有助于评估治疗响应及预后,为个体化干预提供依据。

进一步多因素分析显示,毛刺征、钙化、淋巴结短径 ≥ 15 mm、PR 阴性、ER 阴性、Ki67 阳性是乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立危险因素。基于此构建的 Logistic 回归模型预测效能显著:敏感性 0.929、特异性 0.871、AUC 0.908 (95%CI: 0.859~0.957),优于单一钼靶或肿瘤标志物检测。该模型参数均来自常规检查,临床易获取。但需注意钼靶对深部淋巴结微转移敏感性有限^[15],建议联合超声等提升诊断准确性。综上,基于钼靶影像学特征联合肿瘤标志物 PR、ER、Ki67 构建的 Logistic 回归模型在预测乳腺癌腋窝淋巴结转移方面具有良好的价值。

参考文献

- [1] 徐历程,符湛培,吴冶琴,等. TNF- α 和 TNFR 与多信号衔接蛋白协同调控在乳腺癌中发挥的多效性生物学作用[J]. 感染、炎症、修复, 2025,26(2):127-133.
- [2] 王浩宇,石文达,赵晓彬,等. 乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的危险因素及行 X 线摄影与 CT 检查的诊断效能分析[J]. 河北医学, 2024,30(3):506-511.
- [3] 张崇杰,杨珏红,王俊波,等. 钼靶对乳腺癌患者微钙化的评估作用及其与 HER2、ER、PR、Ki-67 的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2025,24(11):1205-1210.
- [4] Tarighati E, Keivan H, Mahani H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer [J]. Clin Exp Med, 2023,23(1):1-16.
- [5] 孙正魁,江泽飞. 2022 版《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》更新解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2022,14(3):212-218.
- [6] 马利芹,刘丽,胡恒利,等. 乳腺癌钼靶影像学特征及其与微血管密度的相关性分析[J]. 局解手术学杂志, 2025,34(3):258-262.
- [7] 张素丽,赵二趁,周淑敏,等. ER、PR、HER2、ki67 与乳腺癌临床病理特征的相关性分析[J]. 贵州医药, 2025,49(10):1604-1606.
- [8] 王文娟. 乳腺癌超声影像系统预测乳腺癌腋窝淋巴结转移风险的价值[J]. 实用医学影像杂志, 2025,26(5):351-356.
- [9] 许长佳,王莉莉,伍焱,等. 田原. 乳腺癌根治术患者术后上肢淋巴水肿发生的影响因素分析及预测模型的构建[J]. 保健医学研究与实践, 2025,22(5):78-83.
- [10] 陈顺军,徐斌,秦韶杰,等. 基于多参数超声和临床病理因素的乳腺癌腋窝淋巴结转移预测模型构建与验证[J]. 临床肿瘤学杂志, 2025,30(7):658-665.
- [11] 吴学芬. DCE-MRI 定量参数与乳腺癌患者 ER、PR、HER-2 水平的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2025,42(5):809-812.
- [12] 董振江,马祥敏,冯志龙,等. 乳腺癌原发灶和复发转移灶中激素受体的表达改变及其对患者生存的评估[J]. 转化医学杂志, 2024,13(6):852-856.
- [13] 常乾坤,白春强,丁智超,等. 二维超声联合临床病理特征对乳腺癌 Ki-67 表达水平的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025,17(1):124-127,136.
- [14] 苏瑜娇,叶承祖. Ki-67、ER、PR 水平与乳腺癌患者新辅助化疗效果的相关性[J]. 医疗装备, 2025,38(10):55-57.
- [15] 丁永刚,袁军辉. DCE-MRI、CT、乳腺钼靶对乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的诊断价值[J]. 河南医学研究, 2024,33(1):163-166.

(上接第 1048 页)

参考文献

- [1] Yu ST, Guo JQ, Sun ZY, et al. BMP2-dependent gene regulatory network analysis reveals Klf4 as a novel transcription factor of osteoblast differentiation [J]. Cell Death Dis, 2021,12(2):197.
- [2] Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system [J]. J Bone Miner Metab, 2021,39(1):2-11.
- [3] 中华中医药学会. 中医骨伤科常见病诊疗指南[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:149-153.
- [4] 李盼祥,刘晓峰,蒋亮,等. 桃红四物汤对老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后血清 RANKL、骨保护素水平及转化生长因子- $\beta 1$ 表达水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(2):408-410.
- [5] Chi G, Qiu L, Ma J, et al. The association of osteoprotegerin and RANKL with osteoporosis: a systematic review with meta analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2023,18(1):839.
- [6] Velletri T, Huang Y, Wang Y, et al. Loss of p53 in mesenchymal stem cells promotes alteration of bone remodeling through negative regulation of osteoprotegerin [J]. Cell Death Differ, 2021,28(1):156-169.
- [7] Chen Z, Shao J, Yang Y, et al. Evaluation of functional components of lactobacillus plantarum AR495 on ovariectomy induced osteoporosis in mice and RAW264. 7 cells [J]. Foods, 2024,13(19):3115.
- [8] Cai HT, Zou J, Wang W, et al. BMP2 induces hMSC osteogenesis and matrix remodeling [J]. Mol Med Rep, 2021,23(2):125.
- [9] 王灏,妙定坤,田锋. 创伤性骨折患者术后骨折愈合、骨代谢与表皮生长因子、管胞黏附因子-1 水平的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2022,26(17):63-66.
- [10] 雷贞,魏峰,常丹芍,等. VCAM-1、BMP-2 及 IL-6 水平变化与儿童尺桡骨骨折延长愈合的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(12):2351-2354+2359.
- [11] 刘田丰,陈光华,谭小艳,等. 踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者血清 BMP-2、N-MID 水平与功能恢复的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025,17(3):528-531.
- [12] Chao L, Xiao D, Yu Wen PY, et al. Inorganic phosphate teogenic induction medium promotes osteogenic differentiation of valvular interstitial cells via the BMP2/Smad1/5/9 and RhoA/ROCK-1 signaling pathways [J]. Am J Transl Res, 2020,12(7):3329-3345.
- [13] Li H, Xu XW, Tan CJ, et al. Single-cell multi-omics identify novel regulators required for osteoclastogenesis during aging [J]. iScience, 2024,27(9):110734-110734.
- [14] Xin ZX, Cai DF, Wang JC, et al. MiR-214 regulates fracture healing through inhibiting SOX4 and its mechanism [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2020,20(3):429-436.
- [15] 张伟,张斌. 老年股骨粗隆间骨折患者血清 SOX4 和 BMP2 水平表达及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2023,38(6):108-113.
- [16] Zeng J, Deng J, He C, et al. IGF-1 Induces Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Promoting SOX4 via the MAPK/ERK Pathway [J]. Int J Stem Cells, 2024,17(4):418-426.
- [17] Marco A, Anirudha K, Véronique L. SOXC are critical regulators of adult bone mass [J]. Nat Commun, 2024,15(1):2956-2956.

会阴超声动态观察下宫颈管长度联合血清HCG和孕酮对先兆早产的预测价值

陈孝园 包成明 古舒雅 贾绘*

【摘要】目的 探究会阴超声动态观察下宫颈管长度联合血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)和孕酮水平对先兆早产的预测价值。方法 回顾性选取2020年4月至2024年12月南京市溧水区人民医院收治的112例先兆早产孕妇纳入研究,所有孕妇均接受经会阴超声检查和血清HCG、孕酮检测,以孕妇是否发生早产事件为金标准,将孕妇分为早产组(41例)和足月组(71例),比较两组孕妇宫颈管长度、血清HCG和孕酮水平。使用受试者工作特征曲线(ROC)分析宫颈管长度、血清HCG和孕酮水平预测早产的临床价值,并使用多因素Logistic回归分析影响孕妇早产的危险因素。结果 早产组产次次数与胎膜早破、子痫前期发生率均高于足月组,差异有统计学意义($P<0.05$);早产组宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平均低于足月组,差异有统计学意义($P<0.05$);经多因素logistic回归分析,胎膜早破、子痫前期、宫颈管长度 <2.91 cm、血清HCG <3709.925 U/L、孕酮 <36.02 nmol/L是引起先兆早产孕妇早产的独立危险因素($P<0.05$)。经ROC分析,宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平及联合检测预测早产的曲线下面积分别为0.753、0.832、0.759、0.860($P<0.05$)。结论 先兆早产孕妇早产风险受妊娠糖尿病、子痫前期、宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平影响,宫颈管长度联合血清HCG和孕酮检测对孕妇早产具有一定的预测价值。

【关键词】 先兆早产;经会阴超声;宫颈管长度;人绒毛膜促性腺激素;孕酮

Predictive value of cervical canal length combined with serum HCG and progesterone levels under dynamic perineal ultrasound observation for threatened preterm labor

CHEN Xiaoyuan, BAO Chengming, GU Shuya, JIA Hui*

(Department of Ultrasound Medicine, Nanjing Lishui People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 211200)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the predictive value of cervical canal length under dynamic observation using transperineal ultrasound, combined with serum levels of human chorionic gonadotropin (HCG) and progesterone in cases of threatened premature delivery. **Methods** A total of 112 pregnant women with threatened premature delivery were admitted to Nanjing Lishui People's Hospital between April 2020 and December 2024. All of them underwent transperineal ultrasound examinations and had their serum HCG and progesterone levels detected. Based on the occurrence of premature delivery (considered the gold standard), the women were divided into two groups: the premature group (41 cases) and the full-term group (71 cases). The cervical canal length, levels of serum HCG and progesterone were compared between the two groups, and their clinical value in predicting premature delivery was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. Additionally, the risk factors for premature delivery were analyzed through multivariate logistic regression analysis. **Results** The parity and incidence of premature rupture of membranes and preeclampsia in the premature group were higher than those in the full-term group ($P<0.05$). The cervical canal length, levels of serum HCG, and progesterone in the premature group were all lower than those in the full-term group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that premature rupture of membranes, preeclampsia, cervical canal length <2.91 cm, serum HCG <3709.925 U/L, and progesterone <36.02 nmol/L were independent risk factors for premature delivery ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of cervical canal length, serum HCG, progesterone, and combined detection for predicting premature delivery were 0.753, 0.832, 0.759 and 0.860, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The factors that influence premature delivery include gestational diabetes mellitus, preeclampsia, cervical canal length, serum HCG, and progesterone in pregnant women at risk of threatened premature delivery. The combined detection of cervical canal length, serum HCG, and progesterone has a certain predictive value for premature delivery.

【KEY WORDS】 Threatened premature delivery; Transperineal ultrasound; Cervical canal length; Human chorionic gonadotropin; Progesterone

基金项目:河南科技厅重点项目(20240506)

作者单位:南阳市第二人民医院肾病科,河南,南阳473000

*通信作者:陈庆云, E-mail: cqy0377@126.com

我国的早产发生率高达5~15%,且孕32周以下分娩的新生儿病死率较高,已成为导致围生期新生儿死亡的重要原因之一^[1]。先兆早产是指孕28~37周内,出现规律宫缩或持续宫颈管缩短的现象,此现象会显著增加孕妇早产风险^[2]。目前,临床预测早产多依赖医生经验结合孕妇症状表现及超声检查等综合考虑,尚缺乏预测早产事件的“金标准”。经会阴超声是临床应用较为广泛的早产检查方式之一,可通过观察孕妇宫颈管收缩情况评估早产风险,具有一定的早产预测价值^[3]。人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, HCG)和孕酮是孕妇妊娠期间不可或缺的激素成分,是维持孕囊和胎儿健康发育的关键^[4]。研究认为^[5],在妊娠早期,血清HCG及孕酮水平对孕妇妊娠状态的评估价值较高,可有效判断孕妇腹中胚胎发育情况。基于此,本研究将使用经会阴超声动态观察宫颈管长度联合孕妇血清HCG、孕酮水平预测早产风险,旨在为临床早产事件的防治与评估工作提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2020年4月至2024年12月南京市溧水区人民医院收治的112例先兆早产孕妇纳入研究。纳入标准:①符合先兆早产的诊断标准^[6],孕妇处于孕28~37周,胎膜完整,宫口开放程度<4 cm,阴道伴有少量出血,宫缩时间<30 s,宫缩间隔>10 min;②年龄22~35岁;③均为单胎、头位妊娠;④产检无胎儿畸形。排除标准:①合并既往早产史;②合并子宫畸形;③受检前30 d使用激素类药物或阴道内用药者;④医源性早产者;⑤存在认知障碍,无法配合研究者。受检孕妇年龄22~35岁,平均(28.12±2.47)岁;孕周28~36周,平均(31.44±1.57)周。以胎儿出生时胎龄小于37周早产,以孕妇是否发生早产事件为标准^[7],将孕妇分为早产组(41例)和足月组(71例)。本研究由伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集早产组和足月组的临床资料,包括年龄、孕周、孕期疾病(妊娠糖尿病、子痫前期)、羊水情况、胎盘早剥、胎儿窘迫、胎膜早破、宫颈管长度及血清HCG、孕酮水平。①孕期疾病:参考相关指南结合孕妇临床症状表现评估,妊娠糖尿病符合国际妇产科联盟(FIGO)制定的妊娠糖尿病相关诊断标准^[8];子痫前期参考美国妇产科医师学会(ACOG)^[9]子痫前期中相关诊断标准。②羊水情况:根据超声检查结果评估,将羊水指数>25 cm定义为羊水过多;8 cm≤羊水指数≤25 cm记为羊水正常;将羊水指数<8 cm记为羊水过少^[10]。③胎盘情况:胎儿娩出前从子宫壁剥离记为胎盘早剥。④胎儿窘迫:胎儿在子宫内因急性或慢性缺氧。⑤胎膜早破:孕37周前胎膜自然破裂。

1.2.2 经会阴超声检查

使用采用GE公司的彩色多普勒超声诊断仪进行检查,指导孕妇受检前适度充盈膀胱,膀胱容量在30~50 mL时,孕妇取截石位,使用凸阵探头,频率3.5~5 MHz,将探头置于孕

妇会阴处行多方位扇形扫查,调整图像质量显示子宫前壁下段及全部宫颈。适当放大图像后进行宫颈管长度测量。宫颈内口闭合时,以宫颈内口至宫颈外口的距离为宫颈管长度;宫颈内口部分扩张时,以宫颈闭合点至宫颈外口距离为宫颈管长度,重复测量3次,结果取平均值。

1.2.3 血清HCG、孕酮检测

取孕妇上肢外周静脉血5 mL,设置离心转速3 500 r/min,离心半径7 cm,离心处理10 min。分离上层清液后使用全自动化学发光免疫分析仪检测孕妇血清HCG、孕酮水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 28.0统计学软件进行数据分析,计数资料使用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布检验,使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,应用多因素logistic回归分析影响先兆早产孕妇早产的危险因素,使用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)分析宫颈管长度及血清HCG、孕酮水平对早产的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响先兆早产孕妇早产的单因素分析

早产组产次次数与胎膜早破、子痫前期发生率高于足月组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 影响先兆早产孕妇早产的单因素分析 [$n(\%)$]

项目	早产组($n=41$)	足月组($n=71$)	χ^2 值	P 值	
年龄	22~30岁	23(56.10)	37(52.11)	0.166	0.684
	31~35岁	18(43.90)	34(47.89)		
受检时孕周	28~30周	12(29.27)	22(30.99)	0.048	0.977
	31~33周	18(43.90)	31(43.66)		
	34~37周	11(26.83)	18(25.35)		
产次	1次	19(46.34)	48(67.61)	4.890	0.027
	≥2次	22(53.66)	23(32.39)		
妊娠糖尿病	是	11(26.83)	12(16.90)	1.570	0.210
	否	30(73.17)	59(83.10)		
子痫前期	是	13(31.71)	6(8.45)	9.980	0.002
	否	28(68.29)	65(91.55)		
羊水过多	过多	13(31.71)	20(28.17)	0.193	0.908
	正常	22(53.66)	41(57.75)		
	过少	6(14.63)	10(14.08)		
胎盘早剥	是	2(4.88)	3(4.23)	0.026	0.872
	否	39(95.12)	68(95.77)		
胎儿窘迫	是	8(19.51)	10(14.08)	0.568	0.451
	否	33(80.49)	61(85.92)		
胎膜早破	是	17(41.46)	10(14.08)	10.649	0.001
	否	24(58.54)	61(85.92)		

2.2 两组宫颈管长度及血清HCG、孕酮水平比较

早产组宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平平均低于足月组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影响先兆早产孕妇早产的多因素logistic回归分析

以孕妇是否发生早产作为因变量,将早产赋值为1,足月分娩赋值为0,将可能影响孕妇早产的因素作为自变量,并赋值。经多因素logistic回归分析,胎膜早破、子痫前期、宫颈管长度<2.91 cm、血清HCG<3709.925 U/L、孕酮<36.02

表2 两组宫颈管长度及血清HCG、孕酮水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	宫颈管长度(cm)	HCG(U/L)	孕酮(nmol/L)
早产组	41	2.67±0.84	34 751.52±4 311.22	31.59±5.03
足月组	71	3.47±1.02	42 672.14±5 321.47	38.42±4.77
t值		4.256	8.112	7.156
P值		<0.001	<0.001	<0.001

nmol/L 是引起先兆早产孕妇早产的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 影响先兆早产孕妇早产的多因素 logistic 回归分析

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
产次	1次=0, ≥ 2 次=1	0.319	0.244	1.709	1.376	0.853~2.219	0.192
胎膜早破	否=0, 是=1	0.597	0.231	6.679	1.817	1.155~2.857	0.011
子痫前期	否=0, 是=1	0.432	0.203	4.529	1.540	1.035~2.293	0.034
宫颈管长度	原值带入	0.831	0.278	8.935	2.296	1.331~3.959	0.003
HCG	原值带入	0.891	0.271	10.810	2.438	1.433~4.146	0.001
孕酮		0.505	0.239	4.465	1.657	1.037~2.647	0.035

2.4 宫颈管长度及血清HCG、孕酮水平对早产预测价值的ROC分析

经ROC分析,宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平及联合检测预测早产的曲线下面积分别为0.753、0.832、0.759、0.860,敏感度分别为75.61%、78.05%、82.93%、90.32%,特异性分别为80.28%、78.87%、67.61%、61.97% ($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 宫颈管长度及血清HCG、孕酮水平对早产预测价值的ROC分析

指标	曲线下面积	最佳截断值	标准误	95% CI	敏感度 (%)	特异性 (%)	P值
宫颈管长度	0.753	2.91	0.048	0.659~0.848	75.61	80.28	<0.001
HCG	0.832	3 709.925	0.040	0.753~0.910	78.05	78.87	<0.001
孕酮	0.759	36.02	0.047	0.666~0.85	82.93	67.61	<0.001
联合	0.860		0.035	0.792~0.928	90.32	61.97	<0.001

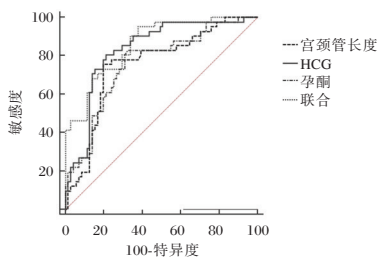


图1 ROC分析图

3 讨论

本研究对112例先兆早产孕妇进行临床检查,通过比较不同妊娠结局孕妇的临床资料发现,早产孕妇与未早产孕妇的产次、胎膜早破、子痫前期、宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平之间存在显著差异。进一步分析发现,胎膜早破、子痫前期、宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平是引起先兆早产孕妇早产的独立危险因素。胎膜早破发生后,子宫内环境极易

发生改变,受到外部微生物侵袭的风险较高,易引发子宫内膜炎、羊水感染等并发症。同时,胎膜早破引发的羊水流失会导致胎儿的营养供给不足,严重影响胎儿发育,迫使孕妇提前临产,造成早产^[11]。研究认为^[12],子痫前期孕妇可能存在全身微小血管病理性改变,引起孕妇体内的血流供给异常,进而影响胎儿的正常发育。同时,子痫前期还会影响胎盘血流循环,减少胎盘激素分泌,诱发氧化应激及细胞因子失衡等病理现象,从而影响孕妇正常妊娠,增加早产风险。

通常情况下,孕妇妊娠前可出现明显的宫缩现象,引起宫颈管缩短,故考虑通过观察孕妇宫颈管长短预测孕妇早产风险^[13]。在本研究中,早产组孕妇的宫颈管长度低于足月组;经ROC分析,宫颈管长度预测早产的曲线下面积为0.753,说明宫颈管长度可作为预测先兆早产孕妇早产的参考指标。正常足月分娩孕妇的宫颈管通常在孕32~35周内随着孕周的增加发现轻微的缩短或无明显变化,但早产高风险孕妇可在孕28周出现宫颈管缩短现象。既往研究发现^[14],早产高危孕妇宫颈管缩短率高达20%,且其中多数孕妇在孕34周前发生早产。孔琳等^[15]研究指出,宫颈管长度低于3 cm或宫颈内口扩张范围 ≥ 5 mm时,孕妇发生早产的风险较高。本研究发现,宫颈管长度预测早产的最佳截断值为2.91 cm,这与上述既往研究结果相似,说明宫颈管长度对先兆早产孕妇早产风险具有一定的预测价值。

研究指出^[16],孕妇在孕10~12周时HCG呈高水平表达,到孕20周以后,则维持在较低水平直至分娩。先兆早产会引起孕妇HCG分泌量减少,影响黄体功能,进而降低孕激素表达水平,导致子宫内膜滋养不足,引起胎膜早破、不规则宫缩等,增加早产风险。孕酮作为卵巢分泌的重要孕激素之一,具有较高的生物活性,具有保障胎儿正常发育的作用^[17]。孕酮水平降低会导致孕妇提前发生宫缩反应,增加早产风险。在本研究中,早产组血清HCG、孕酮水平均低于足月组;经ROC分析,血清HCG、孕酮水平预测早产的曲线下面积分别为0.832、0.759,敏感度分别为78.05%、82.93%,特异性分别为78.87%、67.61%,说明血清HCG、孕酮可作为预测先兆早产孕妇早产风险的辅助性检测指标之一。联合检测预测早产的曲线下面积为0.860,敏感度为90.32%,特异性为61.97%,提示宫颈管长度联合血清HCG和孕酮水平对孕妇早产的预测价值较高,能有效提高对先兆早产孕妇早产风险的评估准确率。

综上所述,先兆早产孕妇早产风险受妊娠糖尿病、子痫前期、宫颈管长度、血清HCG、孕酮水平影响,且宫颈管长度联合血清HCG和孕酮水平对孕妇早产的预测价值较高,可作为临床评估孕妇早产风险的辅助性检测指标。

参考文献

- [1] 叶芸,沈倩,杨雁芬,等. 宫颈长度联合宫颈分泌物胎盘 α -1微球蛋白预测先兆早产孕妇早产的价值研究[J]. 中国全科医学, 2021,24(6):706-711.
- [2] 方蕾,魏庆,刘华,等. 孕晚期先兆早产孕妇自我管理现状分析及影响因素[J]. 中国计划生育学杂志, 2025,33(1):19-23.

(下转第1059页)

外周血 HBP、可溶性 ST2 及 IL-6 水平评估脓毒症感染严重程度及预后的价值分析

许卫国¹ 崔玲^{1*} 杨孝亮² 王长江¹ 马春燕¹

【摘要】目的 探讨外周血肝素结合蛋白(HBP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、白细胞介素-6(IL-6)水平在脓毒症感染严重程度及预后评估方面的应用价值。**方法** 选取本院2022年3月至2025年3月上海市宝山区仁和医院151例脓毒症患者,根据疾病程度分为脓毒症组($n=84$)、脓毒性休克组($n=67$);依据患者28 d生存情况分为生存组与死亡组,比较脓毒症组与脓毒性休克组、生存组与死亡组入院时外周血 HBP、sST2、IL-6 水平差异,经受试者工作特征曲线(ROC)分析血清指标对患者疾病程度和预后的评估价值。**结果** 脓毒性休克组患者外周血 HBP、sST2 及 IL-6 水平显著高于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$);外周血 HBP、sST2 及 IL-6 联合检测评估患者疾病严重程度 ROC 曲线下面积为 0.889 高于单独 HBP、sST2 及 IL-6 判断曲线下面积 0.783、0.752、0.776($P<0.05$);151 例脓毒症患者 28 d 预后生存情况包括生存组 114 例,死亡组 37 例,死亡组患者外周血 HBP、sST2 及 IL-6 水平显著高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);外周血 HBP、sST2 及 IL-6 联合检测预测患者预后 ROC 曲线下面积为 0.857,显著高于单独三项指标单独判断曲线下面积 0.712、0.732 及 0.711($P<0.05$)。**结论** 脓毒症血症患者外周血 HBP、sST2 及 IL-6 水平随病情加重升高,三项指标联合检测可显著提升预后评估效能。

【关键词】 脓毒症;严重程度;预后;肝素结合蛋白;可溶性生长刺激表达基因2蛋白;白细胞介素-6

Analysis of the value of peripheral blood HBP, soluble ST2 and IL-6 levels in assessing the severity and prognosis of sepsis infection

XU Weiguo¹, CUI Ling^{1*}, YANG Xiaoliang², WANG Changjiang¹, MA Chunyan¹

(1. Department of Laboratory Medicine, Renhe Hospital, Baoshan District, Shanghai, China, 200431; 2. Department of Blood Transfusion, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, China, 201805)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the clinical value of peripheral blood heparin-binding protein (HBP), soluble growth stimulation expressed gene 2 protein (sST2) and interleukin-6 (IL-6) levels in evaluating the severity of infection and prognosis in patients with sepsis. **Methods** A total of 151 patients with sepsis were enrolled in the hospital between March 2022 and March 2025. They were divided into two groups based on disease severity: the sepsis group ($n=84$) and the septic shock group ($n=67$). Patients with sepsis were further categorized into a survival group and a death group based on 28-day survival outcomes. The study compared the levels of peripheral blood HBP, sST2, and IL-6 at admission between the sepsis group and the septic shock group, as well as between the survival group and the death group. The evaluation value of serum markers in assessing disease severity and prognosis was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of peripheral blood HBP, sST2, and IL-6 in the septic shock group were significantly higher than those in the sepsis group ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of HBP combined with sST2 and IL-6 for evaluating disease severity was 0.889, significantly greater than that of a single indicator (0.783, 0.752, and 0.776, respectively; $P<0.05$). Among the 151 patients with sepsis, according to the 28-day prognosis, there were 114 cases in the survival group and 37 cases in the death group. The levels of peripheral blood HBP, sST2, and IL-6 in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P<0.05$). The AUC of HBP combined with sST2 and IL-6 for predicting prognosis was 0.857, significantly greater than that of a single indicator (0.712, 0.732, 0.711, respectively; $P<0.05$). **Conclusion** The levels of HBP, sST2, and IL-6 in the peripheral blood of sepsis patients increase as the disease progresses. The combined detection of these three indicators can significantly improve the effectiveness of prognostic assessment.

基金项目:“腾飞工程”人才培养计划项目(TF2024YSYH08)

作者单位:1.上海市宝山区仁和医院检验科,上海 200431

2.海军军医大学第三附属医院输血科,上海 201805

*通信作者:崔玲, E-mail: 13761041268@163.com

[KEY WORDS] Sepsis; Severity; Prognosis; Heparin-binding protein; Soluble growth stimulation expressed gene 2 protein; Interleukin-6

脓毒症因其高发生率、高死亡率及高治疗成本,已成为全球公共卫生领域的重大挑战之一^[1]。肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)作为一种由活化的中性粒细胞释放的炎症相关蛋白,可激活单核/巨噬细胞并诱发血管内皮通透性增加,从而导致毛细血管渗漏^[2]。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(Soluble growth stimulation expressed gene 2 protein, sST2)能够竞争性结合白细胞介素33(Interleukin-33, IL-33),从而抑制Th2型免疫保护反应,参与脓毒症免疫抑制状态的形成。同时,白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)作为关键的促炎细胞因子,在炎症级联反应的启动与持续放大中发挥核心作用。目前,单一生物标志物在评估脓毒症严重程度及预后方面预测能力有限,联合多种反映不同病理过程的生物标志物,有望构建更为全面、准确的病情评估体系。本研究拟分析脓症患者外周血中HBP、sST2及IL-6的表达变化,系统探讨其与感染严重程度及预后的关系,以期对脓毒症的早期危险分层与个体化治疗提供新的实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取上海市宝山区仁和医院2022年3月至2025年3月151例脓症患者,其中男88例,女63例;年龄平均(62.46±8.05)岁;感染部位:肺部96例、泌尿系统15例、腹腔33例、其他部位7例;脓毒症组($n=84$)、脓毒性休克组($n=67$)。纳入标准:①参照国际脓毒症与感染性休克管理指南的相关定义确诊为脓毒症^[3],序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)^[4]评分不低于2分;②年龄≥18岁;③具备完整可用的临床病历资料。排除标准:①合并有先天性或获得性免疫缺陷性疾病;②患有需要持续治疗的活动性自身免疫性疾病;③已明确诊断为恶性肿瘤;④主要致病因素不符合细菌性、真菌性等所致脓毒症的诊断条件;⑤处于非感染因素引起的全身炎症反应状态,如严重创伤、重大手术等;⑥入组前1个月内曾接受免疫抑制剂或糖皮质激素等可能影响免疫系统功能的药物治疗。本研究经上海市宝山区仁和医院医学伦理委员会审批通过(伦理审批号:S-KY2022-34),患者本人及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有入选的脓毒症病例均严格遵循现行诊疗指南,自确诊之时起,即启动标准化综合治疗方案^[4],持续动态监测生命体征指标,实施早期复苏与系统性支持措施,给予抗感染治疗。根据患者具体情况,给予机械通气、连续性肾脏替代治疗、血液净化技术、临床营养支持及糖皮质激素等综合器官功能支持治疗。

1.2.2 血浆指标检测

所有患者均在入院后24 h内、且尚未开始抗感染治疗

(或使用抗菌药物前)时采集静脉血5 mL,离心处理(3 500 r/min, 15 min, 半径10 cm),取血浆(标本用抗凝血,即血浆)。血浆中HBP、sST2水平的检测采用免疫荧光干式定量法,IL-6水平的检测采用磁微粒化学发光法。

1.2.3 严重程度评估

脓毒症组判定标准:符合上述脓毒症诊断标准,但未进展至休克状态。脓毒性休克组判定标准^[5]:在满足脓毒症诊断的基础上,需同时符合以下两项临床指标:①经充分容量复苏后,仍需依赖血管活性药物方可维持平均动脉压(MAP)不低于65 mmHg;②血浆乳酸浓度超过2.0 mmol/L。

1.2.4 预后评估

对所有脓症患者开展为期28d的随访工作,通过整合电子病历系统资料与电话回访信息,系统记录患者入院后28 d内的生存状态。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行组间差异分析;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,通过 χ^2 检验分析比较。进一步通过构建受试者工作特征曲线(ROC)评估血浆指标评估效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血HBP、sST2及IL-6水平比较

脓毒性休克组患者外周血HBP、sST2及IL-6水平显著高于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组外周血HBP、sST2及IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HBP (ng/mL)	可溶性ST2 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)
脓毒症组	84	27.46±5.40	59.81±13.22	221.54±64.70
脓毒性休克组	67	59.92±9.93	117.65±31.26	494.77±128.85
t 值		25.600	15.335	16.949
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 外周血HBP、sST2及IL-6水平对患者疾病严重程度的评估价值分析

外周血HBP、sST2及IL-6水平联合检测评估患者疾病严重程度ROC曲线下面积为0.889,显著高于单独HBP、sST2及IL-6判断曲线下面积0.783、0.752和0.776($P<0.05$)。见表2、图1。

表2 外周血HBP、sST2及IL-6对患者疾病严重程度的评估价值分析

指标	临界值	AUC	95%CI	敏感度	特异度
HBP	45.60 ng/mL	0.783	0.709~0.856	0.672	0.821
sST2	79.10 ng/mL	0.752	0.671~0.834	0.731	0.786
IL-6	328.00 pg/mL	0.776	0.700~0.852	0.716	0.798
联合检测		0.889	0.838~0.939	0.881	0.774

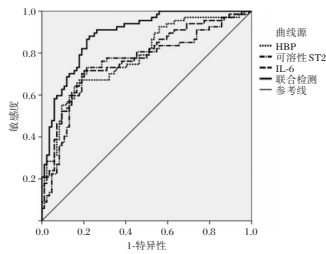


图1 外周血HBP、sST2及IL-6对患者疾病严重程度的评估价值分析

2.3 不同预后状态患者外周血HBP、sST2及IL-6水平比较

151例脓毒症患者28d预后生存情况包括生存组114例,死亡组37例,死亡组患者外周血HBP、sST2及IL-6水平显著高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 不同预后状态患者外周血HBP、sST2及IL-6水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HBP(ng/mL)	sST2(ng/mL)	IL-6(pg/mL)
生存组	114	36.49±6.33	76.85±15.28	317.60±75.62
死亡组	37	58.42±13.14	112.05±21.39	420.34±98.77
t值		13.650	10.970	6.637
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 外周血HBP、sST2及IL-6水平对患者预后的预测价值分析

外周血HBP、sST2及IL-6水平联合检测预测患者预后ROC曲线下面积为0.857,显著高于单独HBP、sST2及IL-6判断曲线下面积0.712、0.732、0.711($P < 0.05$)。见表4、图2。

表4 外周血HBP、sST2及IL-6对患者预后的预测价值分析

指标	临界值	AUC	95% CI	敏感度	特异度
HBP	50.70 ng/mL	0.712	0.614~0.810	0.622	0.754
sST2	103.10 ng/mL	0.732	0.642~0.822	0.595	0.781
IL-6	393.90 pg/mL	0.711	0.614~0.809	0.568	0.807
联合检测		0.857	0.792~0.922	0.838	0.737

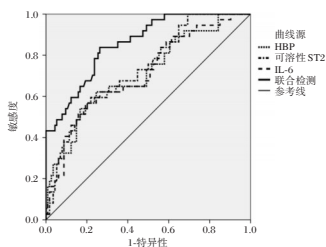


图2 外周血HBP、sST2及IL-6水平对患者预后的预测价值分析

3 讨论

脓毒症具有起病隐匿、病情进展迅速的特点,早期识别高危患者并进行准确预后评估,仍是目前临床面临的重大挑战^[6-7]。本研究通过分析外周血中HBP、sST2及IL-6在脓症患者中的表达水平,探讨了其在评估病情严重程度及预后判断中的临床应用价值。

HBP主要由中性粒细胞合成和分泌,杨玉娟等^[8]通过相关性分析发现,脓症患者血清HBP与APACHE II评分呈

显著正相关。任玮等^[9]通过比较分析脓症患者入院72小时内HBP、PCT和WBC水平,证实HBP可用于早期识别及评估脓毒症患者的病情。本研究中,脓症患者血浆HBP浓度显著上升,且其水平与病情严重程度密切相关。从机制层面分析,病原体侵入机体后激活中性粒细胞,使其脱颗粒释放HBP,后者通过破坏血管内皮紧密连接蛋白以增加血管通透性,同时趋化并募集中性粒细胞,形成炎症反应的正反馈放大环路,共同加剧微循环障碍,推动休克进程^[10-11]。进一步的ROC曲线分析结果显示,HBP在鉴别脓毒性休克(AUC=0.783)及预测患者死亡(AUC=0.712)方面均表现出较好的预测能力,提示其可作为早期识别高危脓症患者、评估预后的重要特异性生物标志物。

本研究中,脓毒性休克组患者血浆sST2浓度显著高于非休克组,且死亡病例中的水平也明显高于存活组。sST2可通过竞争性结合IL-33,从而阻断IL-33与膜结合型受体ST2L的结合,发挥负调控作用。在生理状态下,IL-33/ST2L信号通路通过激活NF-κB及MAP激酶通路,在调控Th2型免疫反应和维持心肌细胞功能方面发挥重要作用^[12]。然而,在脓毒症进展过程中,sST2的大量释放会中断这一保护性信号传导,一方面削弱机体免疫调节能力,加剧炎症损伤,另一方面减少对心肌细胞的保护,推动器官功能恶化^[13]。本研究ROC曲线分析进一步显示,sST2在区分疾病严重程度(AUC=0.752)及预测患者死亡风险(AUC=0.732)方面均表现出良好判别能力,提示该指标在脓毒症预后评估中具有重要的临床参考价值。

IL-6作为典型的促炎细胞因子,在脓毒症炎症反应中发挥关键作用。Chen等^[14]研究显示,IL-6并可作为判断脓症患者28天病死率的独立危险因素。本研究也发现,IL-6在脓毒性休克患者中的表达水平显著高于普通脓症患者,且在死亡病例中其血浆浓度进一步上升。从作用机制来看,IL-6主要通过经典信号通路及反式信号通路参与病理过程。经典通路依赖IL-6与膜结合型受体mIL-6R结合,从而调控急性期蛋白合成;而反式通路则通过IL-6/sIL-6R复合物广泛作用于表达gp130的多种细胞类型,持续活化免疫细胞并增加血管内皮通透性,被认为是IL-6发挥关键促炎作用的核心机制^[15]。ROC曲线分析显示,IL-6在评估脓毒症严重程度方面的曲线下面积为0.776,预测患者预后曲线下面积为0.711,处于中等判别水平。

本研究的关键发现显示,HBP、sST2与IL-6三项指标联合使用时,在评估脓毒症病情严重程度(AUC=0.889)及预测患者死亡风险(AUC=0.857)方面,均显著优于任一单独指标。这种协同效应的机制基础在于三者分别对应脓毒症不同病理阶段的关键生物学事件:HBP指示中性粒细胞激活与血管内皮损伤,IL-6体现全身促炎反应强度与持续性,而sST2则反映免疫抑制状态及心肌功能障碍倾向。通过联合检测,能同步捕捉炎症启动、微循环障碍与免疫失衡等脓毒症发生发展的关键三大核心机制,为临床危险分层和治疗调整提供更全面依据。

综上所述,脓毒症血患者外周血HBP、sST2及IL-6水平随病情加重而显著升高,其高表达状态与疾病不良预后关系

密切。三项指标的联合检测可显著提升对脓毒症患者预后评估效能,为脓毒症的早期风险分层及精准化临床管理提供了新的思路和客观依据。

参考文献

- [1] 孟聪峰,周明虎,李芝朋,等.去甲肾上腺素联合血必净治疗脓毒症合并MODS的疗效及其对乳酸代谢的影响[J].中南医学科学杂志,2025,53(4):735-738.
- [2] Feng L, Liu S, Wang J, et al. The performance of a combination of heparin-binding protein with other biomarkers for sepsis diagnosis: an observational cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2024,24(1):755.
- [3] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11) : e1063-e1143.
- [4] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 1996,22(7):707-710.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016,315(8):801-810.
- [6] 储璐璐,刘爱明,濮尊国,等.万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦对脓毒症患者急性肾损伤的影响[J].西北药学杂志,2023,38(5):135-138.
- [7] 赵静媛,张玉红,董龙,等. PCT、D-D联合CRP水平动态检测在脓毒症分级及转归评估中的意义[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):894-898.
- [8] 杨玉娟,晋小祥,董雪梅,等.脓毒症患者血清和体液HBP及血清乳酸水平与疾病严重程度的关系及对预后的影响[J].中国综合临床,2025,41(4):267-272.
- [9] 任玮,吴淼,魏捷,李艳.肝素结合蛋白、降钙素原和白细胞计数在脓毒症早期的临床对比初探[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1853-1856.
- [10] Dou QL, Liu J, Zhang W, et al. Dynamic changes in heparin-binding protein as a prognostic biomarker for 30-day mortality in sepsis patients in the intensive care unit [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):10751.
- [11] Mao Z, Yang W, Gao J, et al. Accuracy of blood heparin-binding protein (HBP) for diagnosis bacteremia in patients with sepsis [J]. *Sci Rep*, 2025,15(1):5702.
- [12] Battista S, Bima P, Forno D, et al. Plasma soluble suppression of tumorigenesis 2 measured in the emergency department for diagnosis and outcome prediction of sepsis: A single-center prospective study [J]. *Clin Chim Acta*, 2024,553(15):117710.
- [13] 蒋伟,王辉,黄中伟,等.可溶性生长刺激表达基因2蛋白对脓毒症相关急性肾损伤的预测价值[J].实用医学杂志,2024,40(16):2291-2297.
- [14] Chen Y, Zhou X, Wu Y. The miR-26a-5p/IL-6 axis alleviates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting renal inflammation [J]. *Ren Fail*, 2022,44(1):551-561.
- [15] Lee SI, Kim NY, Chung C, et al. IL-6 and PD-1 antibody blockade combination therapy regulate inflammation and T lymphocyte apoptosis in murine model of sepsis [J]. *BMC Immunol*, 2025,26(1):306-309.

(上接第1055页)

- [3] Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 60 (3) : 435-456.
- [4] Skogler J, Moberg T, Tancredi L, et al. Association between human chorionic gonadotropin (hCG) levels and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2023,34:124-137.
- [5] Laschi S, Sfragano PS, Ranaldi F, et al. Progesterone and β -hCG determination using an electrochemical combo-strip for pregnancy monitoring [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(20):15381.
- [6] 王佩.美国妇产科医师协会第159号实践指南:自发性早产的管理[J].协和医学杂志,2016,7(z1):60-63.
- [7] 姬若楠,赵晓阳,孙金金,等.胎儿下消化道梗阻孕妇早产的影响因素及预测模型构建[J].中国妇产科临床杂志,2025,26(2):113-116.
- [8] 魏小辉,王育瑶.2015年国际妇产科联盟(FIGO)妊娠期糖尿病诊疗指南解读[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(11):895-899.
- [9] 杨怡珂,漆洪波.美国妇产科医师学会(ACOG)“妊娠期高血压和子痫前期指南2019版”要点解读(第一部分)[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(8):895-899.
- [10] 胡勤,徐梅,叶强,等.叶酸代谢相关酶基因与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、羊水过少及早产的关系研究[J].检验医学与临床,2021,18(9):1257-1261.
- [11] Lee WL, Chang WH, Wang PH. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM) [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021,60(5):805-806.
- [12] 岳晓玲,韩璐,张谦,等.轻度子痫前期孕妇维生素A水平与不良妊娠结局的关系[J].中国现代医学杂志,2020,30(23):32-35.
- [13] Hsieh MH, Chen CP, Sun FJ, et al. Changes in cervical elastography, cervical length and endocervical canal width after cerclage for cervical insufficiency: an observational ultrasound study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023,23(1):750.
- [14] Jung YJ, Kwon H, Shin J, et al. The feasibility of cervical elastography in predicting preterm delivery in singleton pregnancy with short cervix following progesterone treatment [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021,18(4):2026.
- [15] 孔琳,潘平山,谭芸,等.阴道分泌物胎儿纤维连接蛋白水平和宫颈长度对先兆早产孕妇发生自发性早产的预测价值及先兆早产孕妇发生自发性早产的危险因素[J].广西医学,2020,42(15):1935-1938,1958.
- [16] Rezaee D, Bandehpour M, Kazemi B, et al. Effects of human chorionic gonadotropin-producing peripheral blood mononuclear cells on the endometrial receptivity and implantation sites of the mouse uterus [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2022,49(4):248-258.
- [17] Cope DI, Monsivais D. Progesterone receptor signaling in the uterus is essential for pregnancy success [J]. *Cells*, 2022, 11 (9):1474.

老年2型糖尿病患者血尿酸、UACR、UmAlb与糖尿病肾病分期的相关性

吕延平* 邓磊 潘成飞

[摘要] **目的** 分析血尿酸、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、尿微量白蛋白(UmAlb)与老年2型糖尿病(T2DM)患者糖尿病肾病(DKD)分期的相关性。**方法** 选取2023年1月至2025年1月于蒙城县第二人民医院确诊DKD的老年T2DM患者100例,根据肾小球滤过率(eGFR)结果,将患者分为早期、中期和晚期DKD组(分别为40例,34例和26例),另选择同期老年单纯T2DM患者100例为对照组。比较四组患者肾功能指标(血尿酸、UACR、UmAlb),采用Spearman相关性分析肾功能指标与DKD分期的相关性,通过多因素logistic回归分析老年T2DM患者发生DKD的独立危险因素。**结果** 血尿酸、UACR、UmAlb水平:DKD晚期组>中期组>早期组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,血尿酸、UACR、UmAlb水平与DKD分期均呈正相关($r=0.491, 0.575, 0.652, P<0.001$)。Logistic多因素分析结果显示血尿酸、UACR、UmAlb均为老年T2DM患者并发DKD的影响因素($P<0.05$)。血尿酸、UACR、UmAlb及联合诊断DKD的AUC值分别为0.794、0.879、0.827和0.941,联合检测AUC高于各单项检测($P<0.05$)。**结论** 血尿酸、UACR、UmAlb均为患者发生DKD的影响因素,三项指标联合对DKD具有较高诊断效能。

[关键词] 老年;2型糖尿病;血尿酸;尿白蛋白/肌酐比值;尿微量白蛋白;糖尿病肾病

Correlation of serum uric acid, UACR, UmAlb with the staging of diabetic nephropathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

LV Yanping*, DENG Lei, PAN Chengfei

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Mengcheng County, Bozhou, Anhui, China, 233500)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between serum uric acid, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), and urinary microalbumin (UmAlb) with the staging of diabetic kidney disease (DKD) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** One hundred elderly T2DM patients diagnosed with DKD at Mengcheng County Second People's Hospital between January 2023 and January 2025 were enrolled. Based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) results, patients were divided into early-stage ($n=40$), mid-stage ($n=34$), and late-stage DKD groups ($n=26$). An additional 100 elderly patients with uncomplicated T2DM during the same period served as the control group. Renal function indicators (serum uric acid, UACR, and UmAlb) were compared across the four groups. Spearman correlation analysis assessed the relationship between renal function indicators and DKD stage progression. Multivariate logistic regression identified independent risk factors for DKD development in elderly T2DM patients. **Results** Serum uric acid, UACR, and UmAlb levels were significantly higher in the advanced DKD group >intermediate stage group >early-stage group >control group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis revealed positive correlations between serum uric acid, UACR, and UmAlb levels and DKD stage ($r=0.491, 0.575, 0.652, P<0.001$). Multivariate logistic regression identified serum uric acid, UACR, and UmAlb as independent risk factors for DKD in elderly T2DM patients ($P<0.05$). The AUC values for serum uric acid, UACR, UmAlb, and combined DKD diagnosis were 0.794, 0.879, 0.827, and 0.941, respectively. The combined test demonstrated a higher AUC than any single test ($P<0.05$). **Conclusion** Serum uric acid, UACR, and UmAlb are all risk factors for the development of DKD in patients. The combined assessment of these three indicators shows high diagnostic efficacy for DKD.

[KEY WORDS] Elderly; Type 2 diabetes mellitus; Serum uric acid; UACR; UmAlb; Diabetic kidney disease

基金项目:安徽省自然科学基金(2108085QF259)

作者单位:蒙城县第二人民医院内分泌科,安徽,亳州 233500

*通信作者:吕延平, E-mail:13966858960@163.com

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常见并发症, T2DM患者DKD发病率最高可达60%,且有5%~10%概率进展为终末期肾病(尿毒症)^[1-2]。DKD早期无显著临床特征, 主要根据肾小球滤过率、尿蛋白排泄率等指标诊断。但T2DM患者肾小球因肾脏入球小动脉扩张内部压力较高, 尿蛋白排泄存在起伏期, 因此对DKD分期诊断效果并不理想^[2-3], 寻找高敏感性、高特异性的DKD检测标志物一直是各方的关注重点^[2-4]。血尿酸、尿蛋白/肌酐比值(Urine albumin to creatinine ratio, UACR)、尿微量白蛋白(Urinary microalbumin, UmAlb)是肾脏功能评估的重要指标。相关研究指出, 随着DKD发展, 肾小球内皮细胞损伤导致滤过屏障破坏, 造成尿蛋白漏出增多, 血尿酸则受肾小球、肾小管损伤和胰岛素抵抗影响, 上述指标均可反映T2DM患者肾功能变化^[3-4]。基于此, 本研究开展血尿酸、UACR、UmAlb水平与DKD分期的相关性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2025年1月于蒙城县第二人民医院确诊DKD的老年单纯T2DM患者100例, 根据肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)结果, 将患者分为早期(I~II期, eGFR ≥ 60 mL/min)、中期(III期, 30 mL/min ≤ eGFR < 59 mL/min)、晚期(IV期, 15 mL/min ≤ eGFR < 29 mL/min)DKD组(分别为40例, 34例和26例), 选取同期老年单纯T2DM患者100例为对照组。本研究经院内伦理委员会审批, 患者均签署知情同意书。

纳入标准: ①《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[5]T2DM, 《糖尿病肾病分期分型辨证及疗效评定标准》、《糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识》^[6-7]DKD分期诊断标准; ②≥60岁; ③无交流障碍, 能配合研究; ④近6个月无类固醇激素类药物应用; ⑤临床资料完整。排除标准: ①合并糖尿病其他重症并发症; ②合并其他肾脏疾病(如肾结核、肾结石、尿路感染等), 或有肾脏疾病(手术)史; ③合并免疫、血液系统疾病; ④合并长期或重症心脑血管疾病; ⑤合并脏器器质性病变或肿瘤等疾病。

1.2 方法

1.2.1 试剂和仪器

本次研究采用全自动生化分析仪(TBA-FX8, 国械注进20162222587), 相关试剂盒购自上海化邦生物科技有限公司。

1.2.2 生化指标检测

所有受试者均入院后12 h内抽取5 mL空腹静脉血, EDTA抗凝保存后以3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm), 取上清。取晨间尿液10 mL, 以1 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm), 静置取上清待测。采用尿酸酶-过氧化物酶法检测血尿酸、血尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)水平, 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖, 采用免疫散射比浊法检测尿微量白蛋白水平, 采用免疫比浊法检测尿蛋白浓度, 采用Jaffe法检测尿肌酐浓度, 采用胆固醇氧化酶法、磷酸甘

油氧化酶法检测总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析, 计数资料以[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经S-W检验符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间、组内两两比较采用t检验, 多组间比较采用单因素方差分析。采用Spearman相关法分析血尿酸、UACR、UmAlb与DKD分期的相关性。采用Logistic多因素回归分析老年T2DM患者并发DKD的影响因素。采用ROC曲线分析血尿酸、UACR、UmAlb对DKD的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度DKD患者血尿酸、UACR、UmAlb水平比较

比较结果显示, 血尿酸、UACR、UmAlb水平: DKD晚期组 > 中期组 > 早期组 > 对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同程度DKD患者血尿酸、UACR、UmAlb水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	UACR(mg/g)	UmAlb(mg/L)
对照组	100	305.54±15.21	16.36±2.94	21.74±2.29
DKD早期组	40	369.21±25.02 ^a	36.48±6.99 ^a	54.06±9.42 ^a
DKD中期组	34	391.64±24.18 ^{ab}	63.64±12.05 ^{ab}	82.69±12.77 ^{ab}
DKD晚期组	26	422.08±31.66 ^{abc}	101.88±20.91 ^{abc}	120.49±20.31 ^{abc}
F值		289.15	618.20	815.77
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比, ^a $P < 0.05$; 与DKD早期组比, ^b $P < 0.05$; 与DKD中期组比, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 不同程度DKD与血尿酸、UACR、UmAlb水平的相关性

Spearman相关性分析显示, 血尿酸、UACR、UmAlb水平与DKD分期均呈正相关($r = 0.491, 0.575, 0.652, P < 0.001$)。

2.3 对照组与DKD患者临床资料比较

DKD组患者空腹血糖、甘油三酯、血尿酸、UACR、UmAlb、血尿素氮均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 对照组与DKD患者临床资料比较[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

项目	DKD组(100例)	对照组(100例)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	71.01±2.04	70.86±2.20	0.500	0.618
BMI(kg/m ²)	25.91±1.32	25.88±1.35	0.159	0.874
性别(男)	48(48.00)	51(51.00)	0.180	0.671
吸烟史(例)	56(56.00)	59(59.00)	0.184	0.668
饮酒史(例)	43(43.00)	40(40.00)	0.185	0.667
空腹血糖(mmol/L)	8.91±0.87	8.01±0.30	9.780	<0.001
血尿素氮(mmol/L)	5.64±1.04	4.55±0.86	8.077	<0.001
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	390.55±20.05	305.54±15.21	33.779	<0.001
UACR(mg/g)	76.21±8.08	16.36±2.94	69.607	<0.001
UmAlb(mg/L)	81.04±12.25	21.74±2.29	47.584	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	2.55±0.54	1.64±0.48	12.595	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.05±1.04	3.91±1.02	0.961	0.338
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.31±0.89	3.27±0.85	0.325	0.746

2.4 影响老年T2DM患者并发DKD的多因素分析

以老年T2DM患者并发DKD为因变量, 将2.2中差异有统计学意义的指标作为自变量纳入Logistic回归模型开

展多因素分析,结果显示空腹血糖、甘油三酯、血尿酸、UACR、UmAlb、血尿素氮水平均为老年T2DM患者并发DKD的影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 影响老年T2DM患者并发DKD的多因素分析

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
甘油三酯	1.055	0.571	3.416	2.871	0.938~8.788	0.045
血尿酸	1.753	0.659	7.070	5.774	1.586~21.025	0.008
UACR	2.454	0.808	9.213	11.630	2.385~56.708	0.002
UmAlb	3.911	1.124	12.118	49.969	5.524~451.985	0.001
血尿素氮	4.033	1.129	12.770	0.018	0.002~0.162	0.001

2.5 血尿酸、UACR、UmAlb对DKD的诊断价值分析

血尿酸、UACR、UmAlb及联合诊断DKD的AUC值分别为0.794、0.879、0.827和0.941,联合检测AUC高于各单项检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 血尿酸、UACR、UmAlb对DKD的诊断价值分析

指标	AUC	95% CI	特异度(%)	敏感度(%)	P值
血尿酸	0.794	0.811~0.932	79.91	88.24	<0.001
UACR	0.879	0.834~0.940	84.58	91.05	<0.001
UmAlb	0.827	0.839~0.941	85.24	87.69	<0.001
联合诊断	0.941	0.934~0.981	91.29	93.99	<0.001

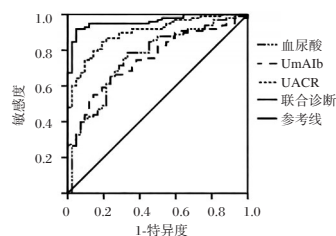


图1 ROC曲线图

3 讨论

DKD是T2DM的常见并发症,由于长期高血糖环境影响,患者肾脏血管内皮细胞持续受损,肾小管、肾小球等逐步发生病理结构病变。在DKD发展过程中,多种细胞因子水平会因肾功能受损发生变化,因此通过相关标志物评估患者DKD发展情况具可实施性^[8]。

本次研究中,DKD晚期组血尿酸、UACR、UmAlb水平高于中期组、早期组和对照组,各组之间差异显著。分析原因认为,尿酸是机体组织的嘌呤代谢产物,会刺激肾小球旁细胞,加剧肾小球内高压、血管收缩和炎症,加速肾小球硬化和间质纤维化,高尿酸还会激活NF- κ B等多种炎症信号通路,造成肾脏局部炎症状态,加速肾小球硬化和间质纤维化,与邓小宇等^[9]研究具有一致性,其研究中高血尿酸/白蛋白比值(sUAR)组不良预后事件发生率为45.3%,累积生存率为86.5%,显著高于低sUAR组。朱晓瑞等^[10]指出,UACR的升高与DKD的发展密切相关,其研究中DKD 4期组患者UACR水平显著高于DKD 1、2、3期组患者。受高血糖导致的代谢紊乱影响,肾小球内压力增高,进一步损伤内皮细胞、基底膜和足细胞等肾小球滤过屏障,大量白蛋白及其它蛋白质滤出又会被肾小管重吸收,促使MCP-1、TGF- β 等炎症因子和纤维化因子分泌,最终导致健康

的肾单位逐渐被瘢痕组织替代。长期高血糖导致肾小球滤过膜上的足细胞等损伤,致使毛细血管壁机械应力和足细胞裂隙膜损伤增加,中大分子蛋白也开始漏出,发展至结节性硬化乃至肾小球硬化后,白蛋白被动超滤^[11]。由此可见,DKD患者血尿酸、UACR、UmAlb水平受DKD病情的影响,这也符合本次研究中Spearman相关性分析结果,即血尿酸、UACR、UmAlb水平与DKD分期均呈正相关。

进一步Logistic多因素回归分析显示,血尿酸、UACR、UmAlb均为老年T2DM患者并发DKD的影响因素。分析认为,尿酸主要通过肾脏排泄,随着DKD病程进展,肾小球滤过功能受损,滤出的尿酸减少,直接导致血中尿酸滞留增加。Zhang等^[12]则发现,DKD患者血尿酸水平与全因死亡率及心血管死亡率呈J型关联,转折点分别位于5.1 mg/dL和5.7 mg/dL。可见随着尿酸水平的升高,患者尿酸钠结晶沉积于肾小管间质又会持续损伤肾脏相关组织。原因在于尿酸激活NADPH氧化酶加重肾内氧化应激反应,尿酸刺激肾素分泌加剧肾内高压,促进IL-1 β 、TNF- α 释放加速肾小球硬化,尿酸沉积导致肾小管间质纤维化。另外高尿酸会影响一氧化氮的生成,Toll样受体通路加重炎症反应,损伤肾小球毛细血管舒张功能,引起微循环障碍,加剧肾脏缺血和损伤^[13-14]。UACR、UmAlb对于DKD具有多维度的影响,长期高血糖会产生晚期糖基化终末产物(AGEs),直接损伤肾小管上皮细胞。当肾小球漏出蛋白逐渐增多直至超出肾小管重新吸收限制,更多白蛋白因此直接通过尿液排出。此外,大量白蛋白的漏出会激活NF- κ B通路,大量释放IL-6、TNF- α ,直接加速肾小球硬化程度,形成血管器质性病理变化,细胞外基质增生^[11-13]。另外,随着UACR水平升高,患者低蛋白血症发生率升高,致使血浆胶体渗透压下降,滤过屏障失效。加之患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统被异常激活,TGF- β 升高,系膜基质扩张,基底膜负电荷减少,小分子白蛋白漏出增加^[13-14]。本次研究ROC曲线预测结果显示,血尿酸、UACR、UmAlb及联合诊断DKD的AUC值分别为0.794、0.879、0.827、0.941,表明三项指标作为老年T2DM合并DKD的分期诊断标志物具有可实施性,与郭攀等^[15]研究具有一致性,其研究中UACR的灵敏度为74.59,特异度为71.28,略低于本次研究结果,分析可能与本次研究DKD患者糖尿病病程较长,DKD中晚期患者较多有关。

综上所述,血尿酸、UACR、UmAlb均为老年T2DM患者发生DKD的影响因素,三项指标联合评估对DKD具有较高诊断效能。

参考文献

- [1] Scilletta S, Di Marco M, Miano N, et al. Update on Diabetic Kidney Disease (DKD): Focus on Non-Albuminuric DKD and Cardiovascular Risk[J]. Biomolecules, 2023, 13(5):752.
- [2] 李新,田晨光,张真真,等.血尿酸/高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病肾病及颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(10):112-116.
- [3] Lee SY, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic ne-

儿童社区获得性肺炎淋巴细胞亚群、细胞因子变化与预后的相关性

雷邈 陶云峰 孟南 王宝宝*

[摘要] 目的 探讨儿童社区获得性肺炎淋巴细胞亚群、细胞因子变化与预后的相关性。方法 选取2023年4月至2025年5月于蚌埠医科大学附属第一医院萧县医院就诊的社区获得性肺炎患儿180例作为研究对象,并且依据患儿的预后情况进行分组,分析淋巴细胞亚群、细胞因子水平与社区获得性肺炎患儿预后情况的相关性。结果 入院首次以及入院72 h后,相较于预后良好组,预后不良组的细胞因子水平均较高,淋巴细胞亚群水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,细胞因子水平与社区获得性肺炎患儿预后情况均呈负相关;与淋巴细胞亚群水平呈正相关($P<0.01$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄、合并症、体温、细胞因子均是社区获得性肺炎患儿的独立危险因素,而淋巴细胞亚群属于保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,在预测社区获得性肺炎患儿预后情况上,淋巴细胞亚群指标(CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)的曲线下面积(AUC)分别为0.783、0.758、0.626、0.654;细胞因子指标(IL-6、IL-10、IFN- γ)的AUC分别为0.737、0.823、0.788。而联合上述所有指标进行诊断的预测效能最高,其AUC为0.924。结论 社区获得性肺炎患儿入院首次经检测得到的淋巴细胞亚群水平越高、细胞因子水平越低,患儿预后越好,并且联合二者对预后具有较高的预测价值。

[关键词] 儿童;社区获得性肺炎;淋巴细胞亚群;细胞因子;相关性

Correlation between changes in lymphocyte subsets and cytokines and prognosis in children with community-acquired pneumonia

LEI Miao, TAO Yunfeng, MENG Nan, WANG Baobao*

(Xiaoxian Hospital, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Suzhou, Anhui, China, 235200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between lymphocyte subsets, cytokine changes, and prognosis in children with community-acquired pneumonia. **Methods** A total of 180 children with community-acquired pneumonia who visited Xiaoxian Hospital, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University from April 2023 to May 2025 were selected as the research subjects and divided into two groups based on their prognosis. The aim of the study was to analyze the correlation between lymphocyte subpopulations, cytokine levels, and the prognosis of children with community-acquired pneumonia. **Results** At admission and 72 h after admission, serum levels of IL-6, IL-10, and IFN- γ were significantly higher, while lymphocyte-subset levels were lower in the poor-prognosis group compared to the good-prognosis group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis revealed that cytokine concentrations were negatively correlated with prognosis in children with community-acquired pneumonia (CAP). In contrast, lymphocyte subset levels were positively correlated with prognosis ($P<0.01$). Multivariate logistic regression identified age, complications, body temperature, and cytokine levels as independent risk factors for poor prognosis, while lymphocyte subset levels were identified as protective factors ($P<0.05$). ROC curve analysis indicated that for predicting prognosis in children with community-acquired pneumonia, the AUCs of lymphocyte subsets (CD4⁺, CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) were 0.783, 0.758, 0.626, and 0.654, respectively. The AUCs of cytokines (IL-6, IL-10, IFN- γ) were 0.737, 0.823, and 0.788, respectively. The combined model using all indicators showed the highest predictive efficacy with an AUC of 0.924. **Conclusion** In children with community-acquired pneumonia, a higher level of lymphocyte subpopulations and a lower level of cytokines obtained in the first test upon admission are associated with a better prognosis. The combination of these two factors has a high predictive value for prognosis.

[KEY WORDS] Children; Community-Acquired Pneumonia; Lymphocyte Subsets; Cytokines; Correlation

基金项目:宿州市卫生健康科研项目(SZWI2024a067)

作者单位:蚌埠医科大学第一附属医院萧县医院,安徽,宿州235200

*通信作者:王宝宝, E-mail:wangbaobao2004@163.com

社区获得性肺炎 (Community - Acquired Pneumonia, CAP) 是儿童期尤其是婴幼儿期常见的感染性疾病, 流行病学数据显示^[1], 2010年至2023年期间, 儿童CAP患者中1-9岁儿童占比较高, 超过60%。在病原体方面, 肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, MP) 是儿童CAP的主要病原体之一, 其检出率约为58.4%~72.1%^[2]。此外, 随着细菌、肺炎支原体耐药率的逐年增高以及病毒感染的蔓延和变异种的增多, CAP的诊疗面临诸多挑战^[3]。淋巴细胞亚群的变化反映了机体免疫系统的状态, 而细胞因子则在调节免疫反应和炎症过程中发挥关键作用^[4]。有研究发现^[5], 与健康对照组相比, 肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae Pneumonia, MPP) 患儿的白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、干扰素- γ (Interferon-gamma, IFN- γ)、白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 等细胞因子水平显著增高, 主要是因为这些细胞因子的变化与炎症反应的加剧密切相关, 因此会在一定程度上影响疾病的严重程度和预后。本研究旨在探讨儿童社区获得性肺炎淋巴细胞亚群、细胞因子变化与预后的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年4月至2025年5月于蚌埠医科大学附属第一医院萧县医院就诊的社区获得性肺炎患儿180例作为研究对象, 并且依据患儿的预后情况进行分组: 预后不良组71例; 预后良好组109例。本研究已获得医院伦理会批准 (伦理编号: 20230112), 受试患儿监护人已签署知情同意书。

纳入标准: ①所有患儿的年龄均 ≤ 14 岁; ②所有患儿均符合《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[6]中关于社区获得性肺炎的相关诊断标准且经胸部X线确诊, 主要的临床表现包括: 咳嗽、喘息、发热、湿啰音以及呼吸增快; ③一般资料和临床资料均较完整者。排除标准: ①合并哮喘、肺结核者; ②确诊为医院获得性肺炎者; ③合并恶性肿瘤者; ④合并肝、肾功能障碍者。

疗效的判定标准^[6]: ①痊愈: 症状体征消失且积分减少 $\geq 90\%$ 、病灶基本吸收; ②显效: 积分减少 $\geq 70\%$ 、病灶明显吸收; ③有效: 积分减少 $\geq 30\%$ 、病灶部分吸收; ④无效: 未达上述标准或症状加重、病灶无变化或进展; ⑤治疗失败: 72小时内仍发热或热退复升、呼吸困难加重、精神食欲差、需吸氧/补液/更换抗生素、出现并发症或影像进展。

预后情况判定标准^[6]: ①预后良好: 达到“痊愈”、“显效”或“有效”标准。②预后不良: 疗效判定为“无效”或“治疗失败”, 即 (满足以下任意要求) 出院后30天内因同一肺炎再住院, 出现局部及全身并发症, 出院4周胸片病灶吸收 $< 30\%$, 遗留支气管扩张、肺不张, 或死亡。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

年龄、性别、合并症 (先天性心脏病、支气管肺发育不良 (Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)、低蛋白血症、抗菌药物敏感性 (Antimicrobial Susceptibility, AMS)、体温。

1.2.2 实验室指标检测

①淋巴细胞亚群: CD4阳性 (CD4+)、CD3阳性 (CD3+)、CD8阳性 (CD8+)、CD4阳性/CD8阳性比值 (CD4+/CD8+); ②细胞因子: IL-6、白细胞介素-10 (IL-10)、干扰素- γ (IFN- γ)。③检测方法: 在患儿入院时及入院72h后, 分别采集静脉血3mL, 置于抗凝管中。淋巴细胞亚群检测采用流式细胞术, 使用相应的荧光标记抗体对CD4+、CD3+、CD8+进行标记, 通过流式细胞仪分析各淋巴细胞亚群的百分比及CD4+/CD8+比值。细胞因子检测采用酶联免疫吸附试验 (ELISA), 严格按照试剂盒说明书操作, 测定血清中IL-6、IL-10、IFN- γ 的浓度。所有检测均由我院检验科专业技术人员完成, 且检测过程严格遵循质量控制标准。

1.3 统计学方法

本次研究数据在SPSS 26.0软件中计算, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 所有数据均服从正态分布并采用 t 检验, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 用 χ^2 检验。应用Pearson相关性分析相关性, 采用多因素Logistic回归分析筛选危险因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分别评估预测价值。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料对比

相较于预后良好组, 预后不良组的年龄水平较低、合并症 (胸腔积液, 心衰, 肺脓肿, 心肌炎)、体温水平均较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表1。

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

因素	预后不良组 ($n=71$)	预后良好组 ($n=109$)	χ^2/t 值	P 值	
年龄 (例)	<12个月	41(57.75)	24(22.02)	23.789	<0.01
	≥ 12 个月	30(42.25)	85(77.98)		
性别 (例)	男性	42(59.15)	66(60.55)	0.035	0.852
	女性	29(40.85)	43(39.45)		
合并症 (例)	胸腔积液	6(8.45)	0(0.00)	9.529	<0.01
	心衰	8(11.27)	1(0.92)	9.697	<0.01
	肺脓肿	16(22.54)	12(11.01)	4.348	0.037
	心肌炎	18(25.35)	7(6.42)	12.882	<0.01
	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	38.96 \pm 0.89	37.21 \pm 0.44	17.520	<0.01

2.2 两组临床资料对比

入院首次以及入院72h后, 相较于预后良好组, 预后不良组的细胞因子 (IL-6、IL-10、IFN- γ) 水平均较高, 淋巴细胞亚群 (CD4+、CD3+、CD8+、CD4+/CD8+) 水平较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

2.3 入院首次测得的淋巴细胞亚群、细胞因子水平与社区获得性肺炎患儿预后情况的相关性

Pearson相关性分析显示, 细胞因子 (IL-6、IL-10、IFN- γ) 水平与社区获得性肺炎患儿预后情况均呈负相关, 与淋巴细胞亚群 (CD4+、CD3+、CD8+、CD4+/CD8+) 水平呈正相关 ($P < 0.01$)。见表3。

表2 两组临床资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

因素	预后不良组 (n=71)	预后良好组 (n=109)	χ^2/t 值	P值
入院首次:				
CD3+(%)	79.33±3.34	92.73±4.29	22.279	<0.01
CD4+(%)	60.66±4.39	71.62±5.44	14.222	<0.01
CD8+(%)	72.33±5.45	83.87±6.76	12.054	<0.01
CD4+/CD8+	0.69±0.18	0.98±0.12	12.975	<0.01
IL-6(pg/mL)	25.66±4.38	18.12±3.36	13.031	<0.01
IL-10(pg/mL)	15.81±3.12	6.46±1.21	28.230	<0.01
IFN- γ (pg/mL)	29.02±4.01	18.99±2.71	20.031	<0.01
入院 72h后:				
CD3+(%)	65.72±3.15	104.77±7.16	43.276	<0.01
CD4+(%)	43.13±3.02	85.25±5.17	62.061	<0.01
CD8+(%)	44.82±2.87	92.36±5.11	71.359	<0.01
CD4+/CD8+	0.52±0.12	1.34±0.15	38.688	<0.01
IL-6(pg/mL)	29.09±3.80	11.31±2.02	40.826	<0.01
IL-10(pg/mL)	18.23±3.05	3.38±0.23	50.687	<0.01
IFN- γ (pg/mL)	33.30±4.12	9.38±2.14	51.011	<0.01

表3 入院首次测得淋巴细胞亚群、细胞因子水平变化与社区获得性肺炎患儿预后情况的相关性

	CD4+	CD3+	CD8+	CD4+/CD8+	IL-6	IL-10	IFN- γ
r值	0.511	0.581	0.517	0.584	-0.520	-0.588	-0.535
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 多因素 Logistic 回归筛选社区获得性肺炎患儿预后的独立影响因素

多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、合并症(胸腔积液、心衰、肺脓肿、心肌炎)、体温、细胞因子(IL-6、IL-10、IFN- γ)均是社区获得性肺炎患儿的独立危险因素,而淋巴细胞亚群(CD4+、CD3+、CD8+、CD4+/CD8+)属于保护因素($P<0.05$)。见表4。

表4 Logistic 回归筛选社区获得性肺炎患儿预后的独立影响因素

变量	B值	SE值	χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	-1.222	0.574	4.532	0.295(0.096~0.908)	0.033
合并胸腔积液	0.780	0.084	86.224	2.181(1.850~2.572)	<0.001
合并心衰	0.599	0.079	57.491	1.820(1.559~2.125)	<0.001
合并肺脓肿	0.059	0.071	69.054	1.804(1.570~2.073)	<0.001
合并心肌炎	0.890	0.095	87.767	2.435(2.021~2.934)	<0.001
体温	0.587	0.070	70.320	1.799(1.568~2.063)	<0.001
CD4+	-4.012	0.482	69.283	0.018(0.007~0.047)	<0.001
CD3+	-3.783	0.579	42.689	0.023(0.007~0.071)	<0.001
CD8+	-4.247	0.915	21.544	0.014(0.002~0.086)	<0.001
CD4+/CD8+	-0.821	0.311	6.969	0.440(0.239~0.809)	0.008
IL-6	0.748	0.085	77.440	2.113(1.789~2.469)	<0.001
IL-10	0.626	0.124	25.486	1.870(1.467~2.385)	<0.001
IFN- γ	0.702	0.136	26.644	2.018(1.546~2.634)	<0.001

2.5 入院首次测得的淋巴细胞亚群、细胞因子水平预测社区获得性肺炎患儿预后情况的 ROC 曲线

经 ROC 分析,CD4+、CD3+、CD8+、CD4+/CD8+、IL-6、IL-10、IFN- γ 水平及联合检测对社区获得性肺炎患儿预后情况预测的曲线下面积分别为 0.783、0.758、0.626、0.654、0.737、0.823、0.788、0.924($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 入院首次测得的淋巴细胞亚群、细胞因子水平预测社区获得性肺炎患儿预后情况的 ROC 信息表

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
CD4+	0.783	0.677~0.889	0.813	0.675	0.667	0.818	0.488
CD3+	0.758	0.647~0.869	0.750	0.750	0.706	0.789	0.500
CD8+	0.626	0.493~0.759	0.625	0.650	0.588	0.684	0.275
CD4+/CD8+	0.654	0.527~0.781	0.969	0.350	0.544	0.933	0.319
IL-6	0.737	0.623~0.851	0.624	0.450	0.522	0.692	0.200
IL-10	0.823	0.730~0.917	0.811	0.663	0.639	0.803	0.473
IFN- γ	0.788	0.683~0.893	0.743	0.736	0.718	0.774	0.525
联合诊断	0.924	0.868~0.981	0.938	0.700	0.714	0.933	0.638

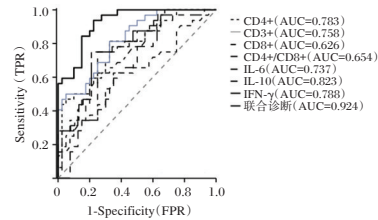


图1 ROC 曲线图

3 讨论

CAP 是儿童常见的呼吸系统感染性疾病,主要由细菌、病毒、支原体等病原体引起^[7]。淋巴细胞亚群和细胞因子在机体免疫反应中发挥关键作用,其水平变化能够反映机体的免疫状态和炎症程度^[8]。本研究中,入院首次以及入院 72 h 后,相较于预后良好组,预后不良组的淋巴细胞亚群(CD4+、CD3+、CD8+、CD4+/CD8+)水平均较高且经 Pearson 相关性分析显示,淋巴细胞亚群水平与社区获得性肺炎患儿预后情况均呈正相关,即淋巴细胞亚群水平越高,患儿预后情况越好。CAP 患儿如果入院时淋巴细胞亚群水平偏低,通常提示免疫功能受损,并且也会对预后产生一定程度的负面影响,CD4+T 细胞水平偏低意味着辅助性 T 细胞的功能不足,无法有效激活 B 细胞产生抗体,也无法充分增强巨噬细胞的吞噬能力,从而削弱了机体对病原体的清除能力^[9]。CD8+T 细胞水平偏低则表明细胞毒性 T 细胞的活性不足,无法有效地杀伤被感染的细胞而导致病原体在体内持续存在并且延长感染的持续时间^[10-12]。此外,CD4+/CD8+比值的降低进一步反映了免疫系统的整体失衡,这种失衡状态不仅会削弱机体对感染的防御能力,而且还会增加呼吸衰竭、脓毒症等并发症的发生风险^[13]。因此,淋巴细胞亚群水平的降低主要是通过削弱免疫反应的强度和协调性的形式显著增加 CAP 患儿预后不良的风险,影响其短期的炎症反应控制和长期的疾病恢复过程^[14]。

本研究结果还显示,患儿入院首次以及入院 72 h 后经检测,相较于预后良好组,预后不良组的细胞因子水平均较高且经 Pearson 相关性分析显示,细胞因子水平与社区获得性肺炎患儿预后情况均呈负相关,即 IL-6、IL-10、IFN- γ 水平越高,患儿预后情况越差。IL-6 属于多功能细胞因子,由多种细胞产生并且主要在急性炎症反应和抗感染免疫中发挥作用,能够

刺激白细胞的活化并诱导肝脏产生急性期蛋白;该细胞因子通过激活 JAK 激酶和 Ras 介导的信号通路的方式促进免疫细胞的活化和炎症因子的释放^[15]。IL-10 作为一种免疫抑制性细胞因子通过结合抑制性受体来调节 T 细胞的激活和增殖来抑制 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的产生,使炎症反应减轻的同时还能维持免疫平衡。因此,适度水平的 IL-10 有助于缓解过度的炎症反应,但过高的 IL-10 水平则会抑制免疫系统的正常功能,而影响病原体的清除。IFN- γ 由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生,该因子可以增强巨噬细胞的吞噬能力并促进 T 细胞的活化和增殖,主要源于其能够通过激活 JAK-STAT 信号通路来调节免疫细胞的功能。同样对于 CAP 患儿中,在一定范围内的 IFN- γ 水平有助于病原体的清除和病情恢复,但是如果入院时患儿体内该因子水平过高很可能加重炎症反应。

综上所述,CAP 患儿的淋巴细胞亚群水平与细胞因子水平的变化与预后密切相关,可作为评估 CAP 患儿预后的潜在生物标志物,为临床早期识别高风险患儿、优化治疗方案提供重要参考依据。

参考文献

- [1] 王思雅,范艳平,秦惠何,等.血清 IL-1R1、SDF-1 水平联合检测对儿童社区获得性肺炎的临床诊断价值[J].检验医学与临床,2025,22(17):2321-2326+2334.
- [2] 张康,杨浩,荆惠,等.不同年龄组重症社区获得性肺炎预后危险因素分析[J].安徽医科大学学报,2025,60(3):558-564.
- [3] Ding L, Jiang Y. Biomarkers associated with the diagnosis and prognosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a review[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025,24(6):144-149.
- [4] 邓南利,刘仁怀,柴薪,等.基于 MIMIC-IV 数据库的重症社区获得性肺炎中长期预后模型的构建与评估[J].解放军医学杂志,2025,50(4):400-408.
- [5] 李婉莹,贾婉玉,付书琴,等.133 例儿童社区获得性坏死性肺炎的临床特征及病原谱[J].中国热带医学,2024,24(9):1123-1128.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J].中华儿科杂志,2013,51(10):745-752.
- [7] Taraş R, Mahler B, Bălgrădean M, et al. The Role of Mannose-Binding Lectin and Inflammatory Markers in Establishing the Course and Prognosis of Community-Acquired Pneumonia in Children[J]. Children, 2023,10(11):335-341.
- [8] 马建芳,袁开芬,黄晓玲,等. CURB-65 评分联合血尿素氮/白蛋白对社区获得性肺炎临床价值的研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(11):768-774.
- [9] 辛琪,孙婷婷,徐刚.儿童重症社区获得性肺炎触发的噬血细胞综合征 17 例临床分析[J].中国医科大学学报,2023,52(1):62-67.
- [10] Jianhua W, Na Z, Jing Z, et al. Genome and proteomic analysis of risk factors for fatal outcome in children with severe community-acquired pneumonia caused by human adenovirus 7.[J]. J Med virol, 2023,95(11):e29182-e29189.
- [11] 彭单伊,谭俊杰,舒逸,等.儿童社区获得性肺炎严重程度与血清细胞因子相关性研究[J].中国实用儿科杂志,2022,37(6):451-457.
- [12] 陈星如,王导新.单核细胞趋化因子-1 联合 C 反应蛋白对慢性阻塞性肺疾病合并社区获得性肺炎的诊断价值研究[J].中国实用内科杂志,2021,41(12):1056-1060.
- [13] 何燕超,张静,冯净净,等.成人社区获得性肺炎合并呼吸道病毒感染住院患者病毒谱及临床特征分析[J].中国全科医学,2021,24(26):3323-3329.
- [14] 陈晶晶,叶芝旭,崔玉霞.儿童肺炎支原体肺炎血液系统并发症的诊治进展[J].中国医药,2021,16(5):780-783.
- [15] Dongmin H, Lingwei W, Wenjin W. A Multi-center Clinical Trial for Wireless Stethoscope-based Diagnosis and Prognosis of Children Community-acquired Pneumonia.[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2023,44(11):236-240.

(上接第 1062 页)

- phropathy: beyond albuminuria[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(7):1063-1075.
- [4] 韩士彬,郭东亮,韦梦慈. Hcy、ApoB/ApoA1 与 UACR 与糖尿病肾病患者动脉粥样硬化及心血管事件的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(6):1007-1011.
 - [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
 - [6] 牟新,姜森,宋美铃,等.糖尿病肾病分期分型辨证及疗效评定标准[C]//中华中医药学会第七次全国中医糖尿病学术大会论文汇编.北京:中华中医药学会,2003:196-199.
 - [7] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组.糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J].中国临床医生杂志,2020,48(5):522-527.
 - [8] 申小雪,李雪锋,汪晓芬,等. T2DM 患者外周血中 NHR、LHR、MHR 对早期糖尿病肾病的预测价值[J].湖北医药学院学报,2025,44(2):149-155.
 - [9] 邓小宇,赵晓茹,张文雯,等.尿酸/白蛋白比值与糖尿病肾脏疾病患者预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2024,38(11):1098-1104.
 - [10] 朱晓瑞,陆明,郭劝劝.单核细胞/高密度脂蛋白比值、尿白蛋白/肌酐比值与糖尿病肾脏疾病严重程度及预后的相关性[J].临床肾脏病杂志,2025,25(3):194-200.
 - [11] Akpınar K, Aslan D, Fenkçi SM. Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy[J]. J Bras Nefrol, 2021, 43(3):340-348.
 - [12] Zhang X, Zhang Z, Gao L, et al. J-shaped association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetic kidney disease [J]. Acta Diabetol, 2025, 62(4):511-521.
 - [13] Agarwal R, Tu W, Farjat AE, et al. Impact of Finerenone-Induced Albuminuria Reduction on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes: A Mediation Analysis[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(12):1606-1616.
 - [14] Wang J, Yang J, Jiang W, et al. Effect of semaglutide on primary prevention of diabetic kidney disease in people with type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SUSTAIN 6 randomized controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(11):5157-5166.
 - [15] 郭攀,李凝旭,韩敏,等.尿白蛋白排泄率、尿白蛋白/肌酐比值对糖尿病肾脏疾病进展的预测价值及其影响因素分析[J].中南医学科学杂志,2025,53(3):422-425.

星状神经节阻滞复合丙泊酚对更年期失眠患者血清BDNF水平的影响

吉晓晨* 牛志强 王雅博

[摘要] **目的** 分析超声引导下星状神经节阻滞(U-SGB)复合丙泊酚对更年期失眠患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的影响。**方法** 纳入沧州市中心医院麻醉医学中心于2023年9月至2025年5月收治的更年期失眠症女性患者240例,随机数表法分为常规组(80例,口服坤泰胶囊)、U-SGB组(80例,口服坤泰胶囊+U-SGB)和复合组(80例,口服坤泰胶囊+U-SGB复合丙泊酚)。对比三组疗效、心理状态[焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)]、睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分]、血清BDNF水平及不良反应。**结果** U-SGB组和复合组的总有效率均高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗1、3、6个月后,三组SAS、SDS、PSQI评分均降低,且U-SGB组和复合组的SAS、SDS评分均低于常规组,PSQI评分均为复合组<U-SGB组<常规组($P<0.05$),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗1、3、6个月后,三组BDNF水平均升高,且U-SGB组和复合组均高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组更年期失眠症患者的不良反应总计发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** U-SGB复合丙泊酚治疗可有效改善血清BDNF水平,在更年期失眠症的治疗中具有良好效果和安全性。

[关键词] 更年期失眠症;星状神经节阻滞;脑源性神经营养因子;睡眠质量

Effects of stellate ganglion block combined with propofol on serum BDNF levels in menopausal patients with insomnia

Ji Xiaochen*, NIU Zhiqiang, WANG Yaobo

(Anesthesia Medicine Center, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061001)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of ultrasound-guided stellate ganglion block (U-SGB) combined with propofol on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level in menopausal patients with insomnia. **Methods** A total of 240 menopausal women with insomnia were admitted to the Anesthesia Medical Center of Cangzhou Central Hospital from September 2023 to May 2025. They were randomly divided into three groups: the conventional group (80 cases, oral Kuntai capsule), the U-SGB group (80 cases, oral Kuntai capsule + U-SGB), and the compound group (80 cases, oral Kuntai capsule + U-SGB combined with propofol). The efficacy, psychological state (self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS), sleep quality [(Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score)], serum BDNF level, and adverse reactions were compared among the groups. **Results** The total effective rate of the U-SGB group and compound group was statistically significantly higher than the conventional group ($P<0.05$). After 1, 3 and 6 months of treatment, the SAS, SDS, and PSQI scores of the three groups all decreased. The SAS and SDS scores of the U-SGB group and the compound group were lower than the conventional group, and the PSQI score of the three groups was compound group <U-SGB group <conventional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 1, 3, and 6 months of treatment, the BDNF levels in the three groups increased, with the U-SGB group and compound group higher than the conventional group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** U-SGB combined with propofol can effectively increase serum BDNF levels and has been shown to be effective and safe in treating menopausal insomnia.

[KEY WORDS] Climacteric insomnia; Stellate ganglion block; Brain-derived neurotrophic factor; Quality of sleep

更年期失眠症的发生与卵巢功能衰退、雌激素水平波动引发植物神经功能紊乱密切相关,据统计,更年期女性失眠发生率达33%~51%,可导致患者的生活质量严重下降,还可能加重

焦虑、抑郁等负面情绪^[1]。更年期失眠症的药物治疗主要采用镇静安眠药物,但其疗效有限,易产生药物依赖性^[2]。超声引导下星状神经节阻滞(Ultrasound-guided stellate ganglion block,

基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目(20251530)

作者单位:沧州市中心医院麻醉医学中心,河北,沧州061001

*通信作者:吉晓晨, E-mail: zxyjxc1985@126.com

U-SGB)多用于治疗头面、肩颈及上肢的慢性疼痛或炎性疼痛疾病,目前其应用已逐步扩展至围绝经期综合征、失眠等非疼痛疾病^[3]。丙泊酚是临床常用的静脉麻醉药之一,研究表明丙泊酚输液可一定程度增强慢波睡眠,与U-SGB复合应用有助于互补调控睡眠相关神经通路,共同改善更年期失眠患者睡眠质量与心理状态^[4]。脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经保护因子之一,其血清水平降低在失眠的发生、发展中发挥重要作用^[5]。本研究旨在分析U-SGB复合丙泊酚对更年期失眠患者血清(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入沧州市中心医院麻醉医学中心于2023年9月至2025年5月收治的更年期失眠症女性患者240例,随机数表法分为常规组、U-SGB组和复合组。常规组(80例):年龄平均(49.47±1.42)岁,失眠病程平均(12.44±1.56)个月;U-SGB组(80例):年龄平均(49.65±1.40)岁,失眠病程平均(13.21±2.07)个月;复合组(80例):年龄平均(50.22±1.27)岁,失眠病程平均(12.83±1.95)个月。三组更年期失眠患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),均已签署知情同意书。沧州市中心医院医学伦理委员会已审核批准本研究。

纳入标准:①更年期失眠的诊断标准^[6]为45~55岁女性,性激素测定提示卵巢储备功能下降/衰竭,睡眠障碍症状发生>3次/周且持续>3个月,伴随日间损害症状。②入组前3个月无雌激素治疗史,入组前6个月内无心脑血管疾病发作史。排除标准:①药物、手术或卵巢病变引起的卵巢功能衰退;②由环境因素、精神心理障碍、器质性病变或药物、酒精引起的失眠;③合并其他睡眠障碍;④合并恶性肿瘤、全身感染、严重营养不良、颅内压升高、脑循环障碍、免疫/凝血障碍或重要器官功能障碍。⑤对治疗药物过敏。脱落标准:①未按本研究方案完成治疗,或治疗依从性差;②研究期间严重失眠,需应用其他助眠药物;③失访,或随访配合度差。

1.2 方法

常规组:口服坤泰胶囊(Z20000083,贵阳新天药业,0.5 g/粒)4粒/次,3次/d,持续治疗3个月。

U-SGB组:在常规组的基础上应用U-SGB治疗。患者取仰卧位,由一位具有丰富U-SGB治疗经验的麻醉科医师应用便携式超声诊断仪定位一侧星状神经节,局部麻醉后穿刺至星状神经节周围,注射0.2%盐酸罗哌卡因注射液(H20203107,石家庄四药集团,10 mL:100 mg)3 mL,退针后压迫穿刺点,观察约15 min,以阻滞侧出现霍纳综合征为阻滞成功。次日于对侧进行阻滞。U-SGB治疗1次/d,以7 d为一个疗程,左右交替进行,每治疗6 d后休息1 d,持续4个疗程(28 d)。

复合组:在U-SGB组的基础上,每次U-SGB治疗时复合应用丙泊酚,治疗前禁食、禁饮至少8 h, U-SGB后在脑电双频指数监测下,以1 mg/kg的负荷量静脉推注丙泊酚乳状注射液(H20040079,四川国瑞药业,0.1 g/支),随后以4 mg/

kg·h的维持剂量持续泵注,待镇静指数<70的10 min后停止(最长持续时间<2 h),若患者出现呼吸抑制(血氧饱和度<90%)或体动反应则提前终止,待患者自然苏醒后停止监护。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效

治疗后,根据三组更年期失眠患者的症状缓解情况评估疗效^[7]。显效:失眠症状明显改善,可自然入睡且睡眠时间>6 h,日间精神状态良好;有效:睡眠质量有所改善,入睡时间缩短,夜间睡眠时间为5~6 h,日间症状轻微;无效:失眠症状和日间损害无明显改善甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.3.2 睡眠质量和心理状态

分别于治疗前及治疗1、3、6个月后,采用焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS)和匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[8]评估三组更年期失眠患者的睡眠质量和心理状态。

1.3.3 BDNF水平

分别于治疗前及治疗1、3、6个月后,采集三组更年期失眠患者的空腹静脉血3 mL,3 500 r/min离心10 min(离心半径13.5 cm)后取上清,酶联免疫吸附法检测血清BDNF水平,试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司(货号PB070)。根据试剂盒说明书进行检测,每个样本设置3个复孔进行平行试验,结果取平均值。设置空白对照和标准对照。空白对照以不含BDNF抗原的标准品稀释液作为空白对照,标准对照将BDNF标准品稀释为5个浓度梯度,绘制标准曲线,确保检测结果的准确性。

1.3.4 不良反应

治疗期间,记录三组更年期失眠患者的不良反应(如腹部不适、恶心呕吐、声音嘶哑、头晕头痛、穿刺部位感染等)发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0进行分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,治疗前后比较行配对样本 t 检验,多组间比较行方差检验,重复测量资料采用重复测量方差分析、进一步两两比较行SNK- q 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组疗效比较

U-SGB组和复合组的总有效率差异无统计学意义($P>0.05$);U-SGB组和复合组的总有效率均高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
常规组	19(23.75)	38(47.50)	23(28.75)	57(71.25)
U-SGB组	32(40.00)	36(45.00)	12(15.00)	68(85.00) ^a
复合组	37(46.00)	38(47.50)	5(6.25)	75(93.75) ^a
χ^2 值				14.820
P 值				0.006

注:与常规组相比,^a $P<0.05$ 。

2.2 三组睡眠质量及心理状态比较

治疗前,三组更年期失眠患者的睡眠质量及心理状态评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1、3、6个月后,三组SAS、SDS、PSQI评分均降低,且U-SGB组和复合组的SAS、SDS评分均低于常规组,PSQI评分在各时间点均为复合组<U-SGB组<常规组($P<0.05$),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组睡眠质量及心理状态比较 [($\bar{x}\pm s$),分]

组别	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月
SAS				
常规组	62.33±6.29	58.18±6.84 ^c	53.18±4.89 ^{cd}	50.30±2.92 ^{cde}
U-SGB组	61.93±5.90	55.61±5.23 ^{ac}	51.56±3.19 ^{acd}	48.43±2.27 ^{acde}
复合组	63.70±5.97	54.00±4.83 ^{ac}	50.29±3.08 ^{acd}	48.04±2.88 ^{acde}
F值	1.880	10.945	11.557	15.940
P值	0.155	<0.001	<0.001	<0.001
SDS				
常规组	60.82±5.30	55.85±4.90 ^c	52.28±4.37 ^{cd}	49.82±3.22 ^{cde}
U-SGB组	61.18±4.98	52.56±4.47 ^{ac}	50.26±3.09 ^{acd}	48.64±2.70 ^{acde}
复合组	62.02±3.99	53.12±4.02 ^{ac}	49.33±4.00 ^{acd}	48.73±3.04 ^{acde}
F值	1.323	12.362	10.176	5.540
P值	0.268	<0.001	<0.001	0.023
PSQI				
常规组	13.73±2.88	9.76±2.42 ^c	6.75±1.30 ^{cd}	6.12±1.54 ^{cde}
U-SGB组	14.15±3.39	8.65±1.60 ^{ac}	6.35±1.07 ^{acd}	5.63±1.19 ^{acde}
复合组	14.42±2.69	8.08±1.13 ^{abc}	6.00±0.90 ^{abcd}	5.51±0.85 ^{abcde}
F值	1.674	18.072	9.273	11.038
P值	0.343	<0.001	<0.001	<0.001

注:与常规组相比,^a $P<0.05$;与U-SGB组相比,^b $P<0.05$;与同组治疗前相比,^c $P<\alpha$;与同组治疗1个月相比,^d $P<\alpha$;与同组治疗3个月相比,^e $P<\alpha$; $\alpha=0.05$ /多次比较次数(检验水准校正采用Bonferroni法)。

2.3 三组血清BDNF水平比较

治疗前,三组更年期失眠患者的血清BDNF水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1、3、6个月后,三组BDNF水平均升高,且U-SGB组和复合组均高于常规组($P<0.05$),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 三组不良反应比较

三组更年期失眠症患者的不良反应总计发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3 讨论

更年期失眠易加重患者的心理压力和精神负担,长期睡眠不足还可诱发铁死亡,引起神经炎症和心血管氧化损伤,导致认知缺陷、记忆力减退甚至死亡风险增加^[9]。因此,安全、有效地缓解失眠症状,对提高更年期女性的生活质量具有重

表4 三组不良反应比较 [n(%)]

组别	腹部不适	恶心呕吐	声音嘶哑	头晕头痛	穿刺部位感染	总计
常规组	2(2.50)	1(1.25)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(3.75)
U-SGB组	3(3.75)	2(2.50)	2(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	7(8.75)
复合组	2(2.50)	1(1.25)	2(2.50)	2(2.50)	1(1.25)	8(10.00)
χ^2 值						2.523
P值						0.283

要意义。坤泰胶囊可滋阴清热、安神除烦,改善卵巢功能,从而缓解更年期综合征,汪美容等^[10]的研究显示,单独应用坤泰胶囊治疗阴虚火旺型更年期失眠的总有效率是77.27%。与本研究常规组的71.25%相近,提示药物治疗效果有限。

鉴于此,本研究在坤泰胶囊的基础上应用U-SGB复合丙泊酚,结果显示该治疗方案有助于改善更年期失眠患者的睡眠质量和心理状态。U-SGB通过精准阻滞沿交感神经链的上胸段节前神经信号,抑制心脏-岛叶-杏仁核异常耦合,从而减轻患者面对外界应激因素时的负性认知/情绪,发挥情绪镇静效果^[11]。在失眠的治疗中,U-SGB可减轻心率增快、皮电增高、肌紧张等高觉醒体征,改善脑组织氧合,为脑电慢波化提供有利条件,同时解除松果体的交感抑制,迅速提高褪黑素的夜间峰值,缩短入睡潜伏期并减少夜间觉醒次数,从而延长快速眼球运动期,改善睡眠质量^[12]。丙泊酚是短效麻醉药物,通过作用于 γ -氨基丁酸受体抑制中枢神经,复合应用丙泊酚可在U-SGB交感抑制的基础上发挥协同作用,作用于中枢腹外侧视前区、下丘脑外侧核等睡眠-觉醒相关系统,恢复睡眠昼夜节律,深睡期延长并相对缩短浅睡期,通过与U-SGB不同的作用机制,进一步改善睡眠结构和睡眠质量^[13]。本研究显示U-SGB组和复合组间的焦虑/抑郁评分差异不显著,提示复合丙泊酚对更年期失眠患者的心理状态的影响不明显。

BDNF参与调节神经元生长、生存和修复和突触可塑性,是诊断失眠的潜在生物标志物之一,本研究结果显示应用U-SGB或U-SGB复合丙泊酚有利于保护更年期失眠患者的神经功能。其原因为,U-SGB可阻断颈交感干上行冲动,即刻降低外周皮质激素的释放,减轻蓝斑-去甲肾上腺素能神经元与下丘脑orexin神经元应激,解除觉醒相关神经信号对非快速眼动睡眠的抑制,从而缓解易醒、醒后难以入寐等失眠症状,改善BDNF水平^[14]。然而,丙泊酚具有一定的神经毒性,Fan等^[15]的研究表明反复丙泊酚暴露可激活神经元内铁死亡,加剧脂质过氧化产物蓄积,加速神经细胞凋亡,导致BDNF水平下降。而本研究显示治疗后U-SGB组和复

表3 三组血清BDNF水平比较 [($\bar{x}\pm s$),pg/mL]

组别	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月
常规组	322.13±28.46	346.18±30.64 ^c	373.53±34.74 ^{cd}	405.06±40.19 ^{cde}
U-SGB组	319.98±30.90	360.61±32.53 ^{ac}	388.52±38.64 ^{acd}	428.52±42.77 ^{acde}
复合组	316.70±33.34	363.40±33.47 ^{ac}	395.08±40.08 ^{acd}	438.04±39.25 ^{acde}
F值	0.624	6.580	15.447	13.871
P值	0.537	0.002	<0.001	<0.001

注:与常规组相比,^a $P<0.05$;与同组治疗前相比,^c $P<\alpha$;与同组治疗1个月相比,^d $P<\alpha$;与同组治疗3个月相比,^e $P<\alpha$; $\alpha=0.05$ /多次比较次数(检验水准校正采用Bonferroni法)。

血清 *miR-124*、STAT3 联合脑电图指标检测对急性缺血性脑卒中后认知障碍的预测价值

茹姗¹ 邹婷² 伊丽米热·白合提亚尔¹ 何丹¹ 热娜·阿不都萨拉木¹ 马建华^{1*}

[摘要] 目的 探讨血清微小RNA-124(*miR-124*)、信号转导与转录激活因子3(STAT3)联合脑电图指标检测对急性缺血性脑卒中后认知障碍的预测价值。方法 选取2021年9月至2024年9月于新疆医科大学第一附属医院神经内科进行治疗的急性缺血性卒中(AIS)患者128例作为研究对象,根据简易智力状态检查量表(MMSE)将患者分为认知障碍组和非认知障碍组。比较两组患者临床资料、入院时血清*miR-124*、STAT3等指标及脑电图指标,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生认知功能障碍的影响因素,进一步绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清*miR-124*、STAT3联合脑电图指标对 AIS 患者并发认知功能障碍的预测价值。结果 本研究128例 AIS 患者认知障碍发生率为45.31%(58/128)。单因素分析显示,两组的年龄、教育程度、合并糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、血清*miR-124*、STAT3、 θ 波绝对功率、 α 波绝对功率、 θ/α 功率比(TAR)比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,高龄、教育程度较低、合并糖尿病、血清*miR-124*低水平、STAT3高表达、TAR升高均是 AIS 患者发生认知障碍的独立影响因素(均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清*miR-124*、STAT3联合 TAR 预测 AIS 后认知障碍的 AUC 最大,为0.906($Z=5.246, 9.517, 10.825$, 均 $P<0.05$)。结论 联合检测血清*miR-124*、STAT3及 TAR 能够更有效识别 AIS 后认知障碍高危患者,为早期风险分层和优化临床管理提供了重要的客观依据。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;认知障碍;血清微小RNA-124;信号转导与转录激活因子3;简易智力状态检查量表;因素分析

Predictive value of serum *miR-124*, STAT3 combined with EEG parameters for cognitive impairment after acute ischemic stroke

RU Shan¹, ZOU Ting², YILIMERE·Baitiyar¹, HE Dan¹, RENA·Abudusalam¹, MA Jianhua^{1*}

(1. Department of Neurology, 2. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830011)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum microRNA-124 (*miR-124*), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) combined with EEG indexes for cognitive impairment after acute ischemic stroke. **Methods** A total of 128 patients with acute ischemic stroke (AIS) who were treated in the Department of Neurology at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from September 2021 to September 2024 were selected as the study subjects. Based on their Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, the patients were divided into a cognitive impairment group and a non-cognitive impairment group. The clinical data, serum *miR-124* levels, STAT3 levels, and electroencephalogram (EEG) indexes of the two groups were collected. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to determine the influencing factors of cognitive dysfunction in AIS patients. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum *miR-124*, STAT3, combined with EEG indexes on cognitive dysfunction in AIS patients. **Results** The incidence of cognitive impairment in 128 patients with AIS in this study was 45.31% (58/128). Univariate analysis revealed significant differences in age, education level, diabetes mellitus, low-density lipoprotein cholesterol, serum *miR-124*, STAT3, θ wave absolute power, α wave absolute power, θ/α power ratio (TAR) between the two groups (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that advanced age, lower education level, diabetes mellitus, low serum *miR-124* level, high STAT3 expression and elevated TAR were independent influencing factors of cognitive impairment in AIS patients (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum *miR-124*, STAT3 combined with TAR in predicting cognitive impairment after AIS was the largest, at 0.906 ($Z=5.246, 9.517, 10.825$, all $P<0.05$).

基金项目:新疆医科大学第一附属医院暨第一临床医学院“青年科研起航”专项基金(2022YFY-QKQN-59)

作者单位:1. 新疆医科大学第一附属医院神经内科,新疆,乌鲁木齐 830011

2. 新疆医科大学第一附属医院老年病科,新疆,乌鲁木齐 830011

*通信作者:马建华, E-mail: mjh9191@163.com

Conclusion The combined detection of serum *miR-124*, STAT3, and TAR can more effectively identify high-risk patients with cognitive impairment after AIS. This provides an important objective basis for early risk stratification and optimization of clinical management.

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; Cognitive impairment; MicroRNA-124; Signal transducer and activator of transcription 3; Simple Mental State Examination Scale; Factor analysis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)后会遗留不同程度的神经功能缺损,其中以卒中后认知障碍尤为突出,严重影响患者预后^[1]。因此,早期识别 AIS 后认知障碍高危人群至关重要。血清微小 RNA-124(microRNA-124, *miR-124*)作为中枢神经系统中特异性高表达的分子,在神经元分化、突触可塑性及缺血性脑损伤修复中扮演重要角色^[2];而信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)则参与神经炎症与细胞凋亡等病理过程,其异常表达与多种神经系统疾病密切相关^[3]。此外,脑电图指标能够无创、量化地反映大脑皮层功能状态,在认知功能评估中具有重要的应用价值^[4]。因此,本研究旨在探讨血清 *miR-124*、STAT3 联合脑电图指标对 AIS 后认知障碍的预测价值,以期为早期精准识别高危患者、优化临床干预策略提供客观指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 9 月至 2024 年 9 月于新疆医科大学第一附属医院神经内科进行治疗的 AIS 患者 128 例作为研究对象。纳入标准:①患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023》^[5]中的诊断标准。②首次发病,且发病时间在 2 周以内;③年龄 ≥ 18 岁,性别不限;④意识清楚,生命体征平稳,能够配合完成简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评估;⑤患者或其家属知情并签署同意书。排除标准:①卒中前已存在明确的认知功能障碍或患有严重的精神疾病;②合并其他可能严重影响认知功能的神经系统疾病(脑肿瘤、颅内感染、帕金森病等);③存在酒精或药物滥用史。本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过查阅电子病历系统及采用统一的调查问卷,收集所有入组患者的临床资料,包括:年龄、性别、体质指数(Body Mass Index, BMI)、受教育程度、吸烟史、饮酒史,以及高血压、糖尿病、冠心病等既往病史及美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分。

1.2.2 认知障碍评估及分组

于患者入院后病情稳定时(发病后 14 d),由经过统一培训的神经内科医师采用 MMSE 对所有患者进行认知功能评估。MMSE 量表总分 30 分,包括定向力、记忆力、注意与计算力、回忆能力及语言能力等,以 MMSE 总分 < 26 分定义为存在认知功能障碍。MMSE 量表 Cronbach's α 系数为 0.802^[6]。本研究 128 例 AIS 患者中,认知障碍组 58 例

(45.31%),非认知障碍组 70 例(54.69%)。

1.2.3 血清 *miR-124*、STAT3 检测

所有患者于入院次日清晨采集空腹静脉血 5 mL,以 3 000 rpm 转速离心 15 min,血清标本经离心后置于 -80°C 冰箱保存待测。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清中 *miR-124* 的相对表达水平(以 *U6* 作为内参)。采用酶联免疫吸附法检测血清 STAT3 水平。试剂盒均购自上海酶联生物公司。

1.2.4 脑电图指标监测

于患者发病后 7 d 左右,使用脑电图仪(美国尼高力, Nicolet)采集患者闭眼放松状态下持续 10 min 的无干扰脑电信号。记录过程中保持电极阻抗 $\leq 5 \text{ k}\Omega$ 。采集的原始脑电数据导入 SOLAR 分析系统,过去噪和伪差剔除等预处理后,采用自适应回归参数模型计算各频段的绝对功率值,包括 θ 波、 α 波、 δ 波、 β 波绝对功率,并进一步计算出 θ/α 功率比(Theta/Alpha Power Ratio, TAR)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料、等级资料以 [*n*(%)]表示,分别采用 χ^2 检验、秩和检验;采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生认知功能障碍的影响因素;运用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC),以曲线下面积(Area under curve, AUC)采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS 患者发生认知功能障碍的单因素分析

单因素分析显示,两组年龄、教育程度、合并糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、血清 *miR-124*、STAT3、 θ 波绝对功率、 α 波绝对功率、TAR 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 AIS 患者发生认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生认知障碍为因变量(未发生=0,发生=1),将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量包括年龄、教育程度、合并糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、血清 *miR-124*、STAT3、 θ 波绝对功率、 α 波绝对功率、TAR 纳入多因素 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析显示,高龄、教育程度较低、合并糖尿病、血清 *miR-124* 低水平、STAT3 高表达、TAR 升高均是 AIS 患者发生认知障碍的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 *miR-124*、STAT3 联合脑电图指标对 AIS 患者首发认知功能障碍预测价值的 ROC 曲线分析

血清 *miR-124*、STAT3 联合 TAR 预测 AIS 后认知障碍的 AUC 最大,为 0.906 ($Z=5.246, 9.517, 10.825$, 均 $P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表1 AIS患者发生认知功能障碍的单因素分析
[($\bar{x}\pm s$), n(%)]

项目	认知障碍组 (n=58)	非认知障碍组 (n=70)	t/ χ^2 /Z值	P值
年龄(岁)	68.60±11.60	59.40±10.00	4.818	<0.001
男性	30(51.72)	41(58.57)	0.602	0.438
BMI(kg/m ²)	25.10±3.21	24.36±3.89	1.158	0.249
受教育程度				
初中及以下	33(56.90)	18(25.71)	3.026	0.003
高中或中专	10(17.24)	24(34.29)		
大专及以上学历	15(25.86)	28(40.00)		
吸烟史	32(55.17)	34(48.57)	0.553	0.457
饮酒史	20(34.48)	28(40.00)	0.412	0.521
高血压病史	38(65.52)	43(61.42)	0.228	0.633
糖尿病史	19(32.76)	11(15.71)	5.135	0.023
冠心病史	12(20.69)	11(15.71)	0.533	0.466
NIHSS评分(分)	2.61±0.53	2.48±0.64	1.235	0.219
实验室指标				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.34±1.40	7.46±1.63	0.442	0.660
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.69±1.14	4.76±1.05	0.361	0.719
三酰甘油(mmol/L)	2.31±0.46	2.20±0.31	1.608	0.110
总胆固醇(mmol/L)	4.14±0.97	4.46±1.23	1.609	0.110
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.22±0.80	2.85±0.71	2.771	0.006
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.99±0.16	0.95±0.14	1.508	0.134
同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	18.40±5.65	17.75±5.10	0.684	0.496
血清 miR-124	1.32±0.41	1.55±0.46	2.957	0.004
血清 STAT3 (pg/mL)	58.90±12.35	51.60±10.25	3.655	0.001
脑电图指标				
θ 波绝对功率($\mu\text{V}2$)	13.78±2.08	12.28±2.60	3.551	0.001
α 波绝对功率($\mu\text{V}2$)	5.81±1.20	7.02±1.01	3.248	0.002
δ 波绝对功率($\mu\text{V}2$)	27.75±3.74	27.33±4.48	0.568	0.571
β 波绝对功率($\mu\text{V}2$)	5.83±1.04	5.79±1.21	0.198	0.843
TAR(%)	2.37±0.63	1.75±0.59	5.739	<0.001

3 讨论

本研究结果发现, AIS后认知功能障碍的发生率高达45.31%, 与吴玉燕等^[7]的研究结果相似(50.00%), 进一步证实了认知功能障碍在AIS患者中的普遍性和严重性。多因素 Logistic 回归分析揭示, 高龄、低教育程度、合并糖尿病、血清 miR-124 低水平、STAT3 高表达及脑电图 TAR 升高均为 AIS 后认知功能障碍发生的独立影响因素。年龄作为认知障碍的独立危险因素, 其机制可能与随着年龄增长而出现的脑血管脆性增加、动脉粥样硬化斑块形成以及脑储备功能

表3 血清 miR-124、STAT3 联合脑电图指标对 AIS 患者并发认知功能障碍预测价值的 ROC 曲线分析

指标	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	P 值
miR-124	0.642	1.475	0.547~0.737	0.707	0.453	<0.001
STAT3	0.685	52.50 pg/mL	0.590~0.779	0.724	0.600	<0.001
TAR	0.768	2.050	0.685~0.852	0.707	0.700	<0.001
三者联合	0.906	0.501	0.847~0.966	0.897	0.857	<0.001

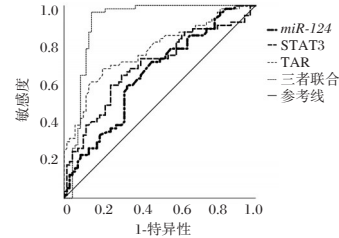


图1 ROC 曲线图

下降密切相关^[8]。本研究还发现, 高中及以上教育水平具有显著保护效应, 这与汤爱洁等^[9]的研究观点一致。此外, 合并糖尿病明显增加了 AIS 患者认知障碍发生风险, 糖尿病可能通过诱发脑血管病变、导致胰岛素信号通路异常以及促进晚期糖基化终末产物积累等途径损害认知功能^[10]。

本研究发现, 认知功能障碍组患者血清 miR-124 水平明显降低, 且低水平 miR-124 是 AIS 患者认知功能障碍的独立危险因素, 提示其表达不足缺失可能导致神经保护机制受损, 进而增加认知功能障碍的发生风险, 与 Xiaoqin 等^[11]的研究结论相符。本研究中, STAT3 高表达与认知障碍风险增加显著相关, 可能在于持续的 STAT3 信号通路激活导致神经炎症的恶性循环, 进而损害认知相关神经网络的功能完整性。Zongwei 等^[12]的研究也揭示了 miR-124/STAT3 通路在缺血性卒中后的调控机制, 为理解二者在认知功能障碍中的相互关系提供了分子生物学依据。

吕英雷等^[13]的研究已证实, 定量脑电图指标与卒中后认知功能具有显著相关性, 而 Zhao 等^[14]也提出的峰值 α 频率可作为认知功能评估的客观生物标志物。上述研究共同证实了脑电图指标在认知功能障碍评估中的优势与应用价值。

进一步 ROC 分析结果显示, 血清 miR-124、STAT3 联合 TAR 的预测效能显著优于任一单一指标, 这为临床早期识别高危患者提供了更具实用性的工具。三项指标分别代表不同的病理维度, miR-124 主要反映神经系统的内在修复能

表2 AIS患者发生认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	连续变量	0.078	0.022	12.571	1.081	1.036~1.128	<0.001
教育程度	初中及以下=0, 高中或中专=1, 大专及以上学历=2						
高中或中专		-0.892	0.342	6.802	0.410	0.210~0.801	0.009
大专及以上学历		-1.245	0.401	9.644	0.288	0.131~0.632	0.002
合并糖尿病	否=0, 是=1	1.102	0.456	5.841	3.011	1.232~7.362	0.016
低密度脂蛋白胆固醇	连续变量	0.321	0.198	2.629	1.379	0.935~2.033	0.105
miR-124	连续变量	-0.874	0.334	6.847	0.417	0.217~0.802	0.009
STAT3	连续变量	0.056	0.019	8.684	1.058	1.019~1.098	0.003
θ 波绝对功率	连续变量	0.104	0.089	1.365	1.110	0.932~1.322	0.243
α 波绝对功率	连续变量	-0.203	0.165	1.515	0.816	0.591~1.127	0.218
TAR	连续变量	1.842	0.512	12.941	6.312	2.314~17.221	<0.001

力和可塑性状态,其通过调节神经元分化、突触形成等过程影响认知功能^[15],STAT3则表征神经炎症反应的强度,其异常活化可通过促进炎症因子释放和神经元凋亡加剧认知损伤,而TAR直接反映大脑皮层网络的功能状态。本研究的联合预测模型提示:当血清miR-124、STAT3、TAR指标出现异常时,提示患者可能同时存在神经修复障碍、炎症损伤增强和脑网络功能失调,认知功能障碍风险显著增加。

综上,联合检测血清miR-124、STAT3及TAR能够更有效识别AIS后认知障碍高危患者,为早期风险分层和优化临床管理提供了重要的客观依据。

参考文献

- [1] 陈威,王春娥,孙宏,等.急性缺血性脑卒中替奈普酶静脉溶栓疗效预测模型的构建[J].西北药学杂志,2025,40(1):134-139.
- [2] Zhongwei Z, Yingying L, Shujuan S, et al. Study on the Mechanism of miR-124-3p Regulating Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Proceed Anticancer Res, 2024,8(6):24-30.
- [3] Jiemei C, Yan Z, Jiena H, et al. Effects of HF-rTMS on microglial polarization and white matter integrity in rats with poststroke cognitive impairment[J]. Behav Brain Resh, 2023, 439114242-114242.
- [4] Xu M, Zhang Y, Zhang Y, et al. EEG biomarkers analysis in different cognitive impairment after stroke: an exploration study[J]. Front Neurol, 2024, 151358167-1358167.
- [5] 李光硕,赵性泉.《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》解读[J].中国卒中杂志,2024,19(8):956-961.
- [6] 魏霞霞,郝志梅,陈玲,等.简版CSI-D与MMSE在我国中老年人痴呆筛查中的应用效果比较研究[J].中国全科医学,2022,25(31):3866-3871.
- [7] 吴玉燕,沈志龙,汪彬.缺血性脑卒中患者治疗后血脂、NLR及HCY水平与发生认知功能障碍的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(9):1599-1602.
- [8] 涂舒婷,林嘉滢,庄金阳,等.脑卒中后认知障碍发病现状及相关因素分析:一项基于脑卒中全周期康复的多中心横断面研究[J].中国全科医学,2024,27(23):2829-2837.
- [9] 汤爱洁,戴秀娟,胡鑫森,等.缺血性脑卒中后3~6个月认知障碍影响因素的Meta分析[J].中国全科医学,2022,25(24):3049-3056+3064.
- [10] 李晓芳,陈晓荣,王丽梅,等.脑卒中合并糖尿病患者认知障碍及危险因素调查分析[J].护理学杂志,2023,38(13):36-39.
- [11] Xiaoqin G, Pingli J, Meihua P, et al. Overexpression of miR-124 in astrocyte improves neurological deficits in rat with ischemic stroke via DLL4 modulation. [J]. Experimental neurology, 2023,370114571-114571.
- [12] Zongwei L, Yaying S, Tingting H, et al. M2 microglial small extracellular vesicles reduce glial scar formation via the miR-124/STAT3 pathway after ischemic stroke in mice [J]. Theranostics, 2021,11(3):1232-1248.
- [13] 吕英雷,杜录,高星,等.定量脑电图检查指标与老年首次脑卒中后认知功能的相关性[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2022,29(2):165-168.
- [14] Zhao Y, Shi H, Kong W, et al. Peak alpha frequency as an objective biomarker for cognitive assessment in post-stroke cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2025,171639970-1639970.
- [15] 王众,李可心,孙妍玉,等.miR-124在卒中后脑缺血损伤与修复中的作用及机制研究进展[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(3):443-447+456.

(上接第1069页)

合组的血清BDNF水平差异均不明显,这可能是因为丙泊酚复合应用的剂量较低,且U-SGB可抑制交感神经应激和肾上腺素样反应,一定程度减轻丙泊酚对神经元的氧化损伤,降低丙泊酚对更年期失眠患者神经功能的影响。

综上所述,U-SGB复合丙泊酚治疗可有效改善患者的心理状态、睡眠质量和血清BDNF水平,在更年期失眠症的治疗中具有良好效果和安全性。

参考文献

- [1] 于利燕,柳洋,王刚,等.围绝经期综合征女性睡眠质量及其影响因素研究[J].华南预防医学,2021,47(5):651-654.
- [2] 中国医师协会全科医师分会,北京妇产学会社区与基层分会.更年期妇女健康管理专家共识(基层版)[J].中国全科医学,2021,24(11):1317-1324.
- [3] 严敏,刘小立,王林,等.星状神经节阻滞疗法中国专家共识(2022版)[J].中华疼痛学杂志,2022,18(3):293-301.
- [4] Rios R L, Kafashan M, Hyche O, et al. Targeting Slow Wave Sleep Deficiency in Late-Life Depression: A Case Series With Propofol[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2023, 31(8): 643-652.
- [5] 曾珂欣,胡相卡,韩晓瑞,等.基于网络药理学及实验验证研究静心安眠颗粒治疗失眠的作用机制[J].中国中医药信息杂志,2026,33(2):34-41.
- [6] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组,王玉平,刘江红,等.中国成人失眠诊断与治疗指南(2023版)[J].中华神经科杂志,2024,57(6):560-584.
- [7] Ben Said H, Hajjem L, Youssef I, et al. Impact of atypical working hours on sleep and mood among healthcare workers [J]. Work (Reading, Mass.), 2023, 76(3): 1193-1201.
- [8] 杜颖,李旭丹,张士巧,等.阿戈美拉汀分别联合文拉法辛、安慰剂对老年抑郁症患者BDNF、5-HT、FGF-22、ACTH水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(6):1147-1151.
- [9] Wang X, Wang Z, Cao J, et al. Melatonin Alleviates Acute Sleep Deprivation-Induced Memory Loss in Mice by Suppressing Hippocampal Ferroptosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 708645.
- [10] 汪美容,付丽霞,王艺,等.坤泰胶囊联合耳穴压豆治疗阴虚火旺型围绝经期失眠的临床效果[J].中国医学创新,2025,22(21):140-143.
- [11] Blakey S M, Rae Olmsted K L, Hirsch S, et al. Differential posttraumatic stress disorder symptom cluster response to stellate ganglion block: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. Transl Psychiatry, 2024, 14(1): 223.
- [12] 广东省健康科学普及促进会失眠症星状神经节阻滞临床实践专项工作组,邢纪斌,邓铭锋,等.星状神经节阻滞治疗失眠临床实践专家共识[J].新医学,2025,56(12):1155-1163.
- [13] 赵士杰,叶皓天,纪木火,等.全身麻醉药物对睡眠时相影响的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2025,41(3):305-309.
- [14] 万仑,宗楚君,詹育成,等.超声引导下星状神经节阻滞联合激素补充治疗围绝经期失眠症的疗效研究[J].中国临床新医学,2025,18(5):496-501.
- [15] Fan S, Wang X, Gao N, et al. Electroacupuncture Pretreatment Attenuates Learning Memory Impairment Induced by Repeated Propofol Exposure and Modulates Hippocampal Synaptic Plasticity in Rats[J]. J Inflamm Res, 2023, 16(10): 4559-4573.

心力衰竭并发肺部感染患者 Th17/Treg 及 TLR4/NF- κ B 水平变化及其对 MACE 的预测价值

杨寒* 王建瑛 谢闪闪

[摘要] **目的** 探究心力衰竭并发肺部感染患者辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)及 Toll-样受体 4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)水平变化及其对主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月在南阳南石医院收治的 104 例心力衰竭并发肺部感染患者作为肺部感染组,并纳入同期 54 例未发生肺部感染的心力衰竭患者作为单纯心力衰竭组。比较两组外周血 Th17/Treg、TLR4、NF- κ B 水平。104 例肺部感染组患者随访 3 个月根据 MACE 发生情况将其分为预后良好组和预后不良组,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评价 Th17/Treg 及 TLR4/NF- κ B 水平对心力衰竭并发肺部感染患者不良预后的预测价值。**结果** 肺部感染组共培养分离病原菌 105 株,包括革兰阴性菌 65 株占 61.90%,革兰阳性菌 35 株占 33.33%,真菌 5 株占 4.76%。与单纯心力衰竭组相比,肺部感染组外周血 Th17/Treg、TLR4、NF- κ B 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,Th17/Treg、TLR4/NF- κ B 单独检测预测心力衰竭并发肺部感染患者不良预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.780、0.745、0.816,联合检测 AUC 最大,为 0.908。**结论** 心力衰竭并发肺部感染患者以革兰阴性菌感染为主,外周血 Th17/Treg 比值及 TLR4/NF- κ B 表达水平升高,联合检测三者对患者不良预后具有较高的预测价值。

[关键词] 心力衰竭;肺部感染;辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞;Toll-样受体 4/核因子 κ B

Changes of Th17/Treg and TLR4/NF- κ B levels in patients with heart failure complicated with pulmonary infection and their predictive value for MACE

YANG Han* WANG Jianying XIE Shanshan

(Cardiology Department, Nanyang Nanshi Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes in levels of helper T lymphocyte 17 (Th17)/regulatory T lymphocyte (Treg) and Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B (TLR4/NF- κ B) in patients with heart failure complicated with pulmonary infection and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 104 patients with heart failure complicated with pulmonary infection admitted to Nanyang Nanshi Hospital from January 2023 to January 2025 were retrospectively included as the pulmonary infection group, and 54 patients with heart failure without pulmonary infection during the same period were included as the simple heart failure group. The levels of Th17/Treg, TLR4 and NF- κ B in peripheral blood were compared between the two groups. After 3 months of follow-up, the 104 patients in the pulmonary infection group were classified into a good prognosis group and a poor prognosis group according to the occurrence of MACE. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the predictive value of Th17/Treg and TLR4/NF- κ B levels in patients with heart failure complicated with pulmonary infection. **Results** A total of 105 strains of pathogenic bacteria were isolated in the pulmonary infection group, including 65 strains of Gram-negative bacteria (61.90%), 35 strains of Gram-positive bacteria (33.33%), and 5 strains of fungi (4.76%). Compared with the simple heart failure group, the levels of Th17/Treg, TLR4 and NF- κ B in peripheral blood of the pulmonary infection group were significantly increased ($P<0.05$). The results of ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of Th17/Treg and TLR4/NF- κ B alone in predicting the poor prognosis of patients with heart failure complicated with pulmonary infection was 0.780, 0.745 and 0.816, respectively, and the AUC of combined detection was the largest, which was 0.908. **Conclusion** Patients with heart

基金项目:南阳市科技发展规划项目(23KJGG199)

作者单位:南阳南石医院心内科,河南,南阳 473000

*通信作者:杨寒, E-mail: 13633992050@163.com

failure complicated by pulmonary infection are predominantly infected with Gram-negative bacteria, with elevated peripheral blood Th17/Treg ratio and *TLR4/NF-κB* expression levels. The combined detection of these three indicators has high predictive value for poor prognosis in these patients.

[KEY WORDS] Heart failure; pulmonary infection; helper T lymphocyte 17/regulatory T lymphocyte; toll-like receptor 4/nuclear factor-κB

心力衰竭是一种常见的临床综合征,可引起心脏结构和功能发生改变,导致心室收缩障碍^[1]。该疾病临床表现为呼吸困难、疲乏等^[2]。心力衰竭不仅会影响其他脏器功能,还会使患者出现肺循环充血,增加肺部感染风险,而肺部感染亦会加重患者心肺负荷和心功能损伤,形成恶性循环,加重病情,增加主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生风险,威胁患者生命安全^[3]。因此,分析心力衰竭并发肺部感染患者病原菌分布,并寻找有效、快速的方法来进行预后预测,对临床后续合理应用抗菌药物、改善预后尤为关键。Toll-样受体 4/核因子 κB (Toll-like receptor 4/ nuclear factor κB, *TLR4/NF-κB*) 信号通路活化能够调控多种炎性介质分泌,加快心肌细胞凋亡,导致心肌重构,进一步损害心功能^[4];而辅助性 T 淋巴细胞 17 (Helper T lymphocyte 17, Th17)/调节性 T 淋巴细胞 (Regulatory T lymphocytes, Treg) 对机体免疫功能具有重要调节作用^[5]。本研究旨在分析心力衰竭并发肺部感染患者外周血 Th17/Treg、*TLR4/NF-κB* 水平变化及对 MACE 的预测价值,以期为早期识别高危患者、指导临床干预和改善预后提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月在南阳南石医院收治的 104 例心力衰竭并发肺部感染患者作为肺部感染组,并纳入同期 54 例未发生肺部感染的心力衰竭患者作为单纯心力衰竭组。本研究已通过南阳南石医院伦理委员会审批(批号:2022-IEC-KY-012),患者均知情并签署同意书。纳入标准:①入组患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》^[6]中的诊断标准;②肺部感染符合《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》^[7]标准;③临床资料完整。排除标准:①合并其他部位感染者;②合并心肌梗死、重要器官功能障碍、恶性肿瘤等;③血液系统疾病;④近 1 个月内有外伤史或手术史。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查阅病历系统获取两组患者年龄、性别、体质量指数、住院时间、体温、心力衰竭病程、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、冠心病、机械通气、纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级等资料。相关判定标准^[8]:吸烟指入组时仍吸烟,且吸烟量≥1 支/d 或戒烟<6 个月者;饮酒指在过去 1 年内有饮酒史或戒酒<6 个月者。

1.2.2 外周血 Th17/Treg、*TLR4/NF-κB* 水平检测

所有患者入院 48 h 内采集适量外周空腹静脉血 5 mL,其中 2 mL 全血用于流式细胞术检测 Th17/Treg;剩余血液用于分离外周血单核细胞(PBMCs),以提取 RNA 并检测 *TLR4/NF-κB* mRNA 表达。①Th17/Treg:采用美国贝克曼库尔特公司的 CytoFLEX 流式细胞仪检测外周血 Th17、Treg 水平,计算 Th17/Treg 比值。②*TLR4/NF-κB*:采用荧光定量聚合酶链式反应检测 *TLR4*、*NF-κB* 水平,Trizol 法从 PBMCs 中提取总 RNA,逆转录为 cDNA 后进行检测,引物序列如下:*TLR4* 上游:5'-ATGATGCCTCTCTGCCTTCAC-3';下游:5'-GAGGCCAATTTTGCTCCACA-3';*NF-κB* 上游:5'-AGCACAGATACCACCAAGACCC-3';下游:5'-AGCTCAGCCTCATAGTAGCCAT-3'。内参基因 *GAPDH* 上游:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3';下游:5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。反应条件:95℃ 预变性 30 s;95℃ 5 s,60℃ 30 s,共 40 个循环;最后 95℃ 15 s,60℃ 1 min,95℃ 15 s。每个样本设 3 个复孔,以 *GAPDH* 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *TLR4*、*NF-κB* 相对表达量。

1.2.3 病原菌检测

104 例肺部感染患者在进行抗菌治疗前,行支气管肺泡灌洗术,收集肺泡灌洗液进行病原菌培养,培养细则参考《全国临床检验操作规程》^[9],细菌分离鉴定采用 BD 公司的 PHOENIX100 微生物鉴定仪完成。

1.2.4 预后评估^[10]及分组

通过电话和门诊复查随访对 104 例心力衰竭并发肺部感染预后进行观察,出院后 3 个月内未发生 MACE 病例纳入预后良好组($n=83$),发生 MACE 病例则纳入预后不良组($n=21$)。所有患者均顺利完成随访,未出现病例脱落。

1.3 统计学方法

运用软件 SPSS 26.0 进行统计学分析。计数资料、等级资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验和秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验;绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)评价 Th17/Treg 及 *TLR4/NF-κB* 水平对心力衰竭并发肺部感染患者不良预后的预测价值;联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(P),将其作为独立检验变量;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

两组年龄、性别、体质量指数、住院时间、体温等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

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

资料	肺部感染组 (n=104)	单纯心力衰竭组 (n=54)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄(岁)	54.28±12.36	56.81±10.98	1.267	0.207
性别			0.715	0.398
	男 65(62.50)	30(55.56)		
	女 39(37.50)	24(44.44)		
体质量指数(kg/m ²)	23.64±2.79	22.86±2.07	1.811	0.072
住院时间(d)	7.53±2.03	6.96±1.76	1.750	0.082
体温(℃)	38.26±0.53	37.87±0.86	1.714	0.089
心力衰竭病程(年)	2.96±0.73	2.85±0.81	0.865	0.388
预防使用抗生素			1.241	0.265
	有 68(65.38)	40(74.07)		
	无 36(34.62)	14(25.93)		
吸烟史			0.157	0.692
	有 36(34.62)	17(31.48)		
	无 68(65.38)	37(68.52)		
饮酒史			1.903	0.168
	有 19(18.27)	15(27.78)		
	无 85(81.73)	39(72.22)		
高血压			0.570	0.450
	有 45(43.27)	20(37.04)		
	无 59(56.73)	34(62.96)		
糖尿病			0.207	0.650
	有 31(29.81)	18(33.33)		
	无 73(70.19)	36(66.67)		
冠心病			0.387	0.534
	有 65(62.50)	31(57.41)		
	无 39(37.50)	23(42.59)		
机械通气			0.282	0.596
	有 36(34.62)	21(38.89)		
	无 68(65.38)	33(61.11)		
NYHA 分级			0.981	0.327
	II 29(27.88)	20(37.04)		
	III 63(60.58)	28(51.85)		
	IV 12(11.54)	6(11.11)		

2.2 肺部感染组病原菌分布特点

肺部感染组共培养分离病原菌 105 株,包括革兰阴性菌 65 株占 61.90%,革兰阳性菌 35 株占 33.33%,真菌 5 株占 4.76%。其中,单一感染 96 例(92.31%),混合感染 8 例(7.69%)。见表 2。

表2 肺部感染组病原菌分布特点 (n,%)

病原菌	株数(n=105)	构成比
革兰阴性菌	65	61.90
大肠埃希菌	27	25.71
铜绿假单胞菌	20	19.05
肺炎克雷伯菌	9	8.57
阴沟肠杆菌	6	5.71
鲍氏不动杆菌	3	2.86
革兰阳性菌	35	33.33
肺炎链球菌	16	15.24
金黄色葡萄球菌	11	10.48
溶血性葡萄球菌	6	5.71
表皮葡萄球菌	2	1.90
真菌	5	4.76
白假丝酵母	4	3.81

2.3 两组 Th17/Treg、TLR4/NF-κB 水平比较

与单纯心力衰竭组相比,肺部感染组外周血 Th17/Treg、TLR4、NF-κB 水平显著升高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

2.4 不同预后患者 Th17/Treg、TLR4/NF-κB 水平比较

与预后良好组相比,预后不良组外周血 Th17/Treg、

表3 两组 Th17/Treg、TLR4/NF-κB 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Th17/Treg	TLR4	NF-κB
肺部感染组	104	1.06±0.17	1.13±0.19	1.33±0.22
单纯心力衰竭组	54	0.93±0.20	1.03±0.12	1.15±0.24
t值		4.288	3.518	4.728
P值		<0.001	<0.001	<0.001

TLR4、NF-κB 水平显著升高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表4 不同预后患者 Th17/Treg、TLR4/NF-κB 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Th17/Treg	TLR4	NF-κB
预后不良组	21	1.28±0.22	1.35±0.36	1.54±0.19
预后良好组	83	1.01±0.25	1.08±0.24	1.28±0.21
t值		4.523	4.128	5.161
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 Th17/Treg、TLR4/NF-κB 对肺部感染患者预后的预测价值

ROC 曲线结果显示,Th17/Treg、TLR4/NF-κB 单独检测预测心力衰竭并发肺部感染患者不良预后的曲线下面积(Receiver operating characteristic, AUC)分别为 0.780、0.745、0.816,联合预测模型公式为 Logit(P) = -21.929 + 5.398×Th17/Treg + 2.996×TLR4 + 7.582×NF-κB,联合预测的 AUC 最大,为 0.908。见表 5、图 1。

表5 Th17/Treg、TLR4/NF-κB 对肺部感染患者预后的预测价值

指标	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	P值
Th17/Treg	0.780	1.125	0.670~0.890	0.857	0.699	<0.001
TLR4	0.745	1.180	0.601~0.889	0.810	0.602	<0.001
NF-κB	0.816	1.370	0.717~0.915	0.857	0.711	<0.001
联合	0.908		0.835~0.980	0.857	0.843	<0.001

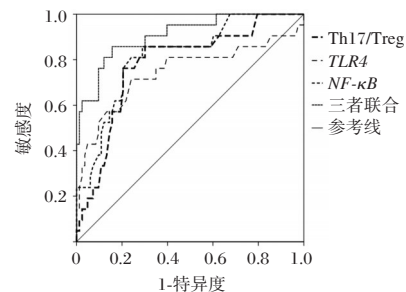


图1 ROC 曲线图

3 讨论

本研究检测 104 例肺部感染患者病原菌结果显示,105 株病原菌中革兰阴性菌是主要致病菌,占 61.90%,其中大肠埃希菌占比最高,提示心力衰竭并发肺部感染患者致病菌仍以革兰阴性菌为主,与既往研究相符^[11]。因此,临床医师可着重对此结果选择合适的抗菌药物进行治疗。

Th17 与 Treg 是调节机体免疫炎症的核心细胞,Th17/Treg 失衡已被证实与患者免疫炎症程度密切相关^[12]。Th17

细胞能够促进白细胞介素-17等促炎因子分泌,使气道上皮细胞、纤维细胞将多种炎症因子聚集到气道从而诱发气道、肺部炎症反应,加重肺部组织损伤^[13];而Treg则主要分泌白细胞介素-10等抑炎性因子,起到抑制炎症因子分泌的作用,改善机体炎症反应,缓解患者呼吸系统损伤^[14]。本研究发现,肺部感染组外周血Th17/Treg水平高于单纯心力衰竭组,且预后不良患者较预后良好患者Th17/Treg水平更高,说明心力衰竭并发肺部感染患者机体Th17/Treg平衡向Th17倾斜,促炎因子分泌增加,加剧炎症反应并抑制免疫,是病情恶化的重要原因之一。

TLR4/NF- κ B是重要的炎症信号通路,激活后可促进免疫炎症介质释放,加速心肌细胞凋亡,参与心力衰竭进展。TLR4作为Toll受体家族的重要成员,不仅能调节细胞内外的多种信号通路,如MAPK等,还是重要的模式识别受体。在正常生理条件下,NF- κ B处于抑制状态,如果受到细胞外信号的刺激,被激活后就会发生磷酸化并迁移至细胞核,结合靶基因启动各类细胞因子转录,造成炎症反应级联反应,诱发或加剧心血管系统损伤^[15]。最新研究显示^[16],慢性心力衰竭合并肺部感染患者TLR4、NF- κ B均呈高表达。本研究结果证明,心力衰竭并发肺部感染患者TLR4/NF- κ B处于激活状态,预后不良患者TLR4、NF- κ B水平更高,提示此类患者炎症因子水平较高,被激活的TLR4/NF- κ B信号通路可能协同病原菌、促炎因子等共同参与肺部感染的发生、进展,降低治疗效果,造成不良预后。ROC结果显示,各指标联合预测效能最高,提示临床可将其作为辅助指标用于预后评估。

综上所述,心力衰竭并发肺部感染患者以为革兰阴性菌感染为主,外周血Th17/Treg比值及TLR4/NF- κ B表达水平升高,联合检测三者对患者不良预后具有较高的预测价值。然而本研究存在一定局限性:病原菌分布以革兰阴性菌为主,革兰阳性菌样本量较小,限制了按病原菌类型进行亚组分析的统计学效力,后续将开展大样本研究进一步明确不同病原菌感染下Th17/Treg及TLR4/NF- κ B通路的差异表达及预后意义。

参考文献

- [1] Chen J, Aronowitz P. Congestive heart failure [J]. Med Clin North Am, 2022, 106(3):447-458.
- [2] Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review [J]. Heart, 2022, 108(17):1351-1360.
- [3] Johnson SA, Rupp AB, Rupp KL, et al. Clinical outcomes and costs associated with procalcitonin utilization in hospitalized patients with pneumonia, heart failure, viral respiratory infection, or chronic obstructive pulmonary disease [J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(3):677-686.
- [4] Ni SY, Zhong XL, Li ZH, et al. Puerarin Alleviates Lipopolysaccharide - Induced Myocardial Fibrosis by Inhibiting PARP-1 to Prevent HMGB1-Mediated TLR4-NF- κ B Signaling Pathway [J]. Cardiovasc Toxicol, 2020, 20(5):482-491.
- [5] Esparvarinha M, Madadi S, Aslanian - Kalkhoran L, et al. Dominant immune cells in pregnancy and pregnancy complications: T helper cells (TH1/TH2, TH17/Treg cells), NK cells, MDSCs, and the immune checkpoints [J]. Cell Biol Int, 2023, 47(3):507-519.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志, 2024, 52(3):235-275.
- [7] 于翠香,王西艳.《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》解读[J].中国医刊, 2021, 56(9):951-953.
- [8] 北京市疾病预防控制中心.2014年北京市成人慢性病及危险因素监测报告[M].北京:中国文史出版社, 2014:44-78.
- [9] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社, 2015:55-69.
- [10] 张淑艳,申洁,赵文慧.老年慢性心力衰竭患者肺部感染后血清胆碱酯酶和胱抑素C及炎症因子分析[J].中华医院感染学杂志, 2019, 29(3):365-368.
- [11] 孟广蕊,纪志芳,田勇.老年心力衰竭合并肺部感染病原菌分布及血清CRP、PCT水平变化[J].中国病原生物学杂志, 2023, 18(7):821-824+829.
- [12] Zou Q, Yang M, Yu ML, et al. Influences of regulation of miR-126 on inflammation, Th1 7/ treg subpopulation differentiation, and lymphocyte apoptosis through caspase signaling pathway in sepsis [J]. Inflammation, 2020, 43(6):2287-2300.
- [13] Estrada-Reyes ZM, Rae O, Postley C, et al. Association study reveals Th17, Treg, and Th2 loci related to resistance to Haemonchus contortus in Florida Native sheep [J]. J Anim Sci, 2019, 97(11):4428-4444.
- [14] Yu MR, Meng TT, He WX, et al. Dietary chito-oligosaccharides improve intestinal immunity via regulating microbiota and Th17/ treg balance - related immune signaling in piglets challenged by enterotoxigenic E. coli [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(50):15195-15207.
- [15] Shi T, Wang G, Peng J, et al. Loss of MD1 Promotes Inflammatory and Apoptotic Atrial Remodelling in Diabetic Cardiomyopathy by Activating the TLR4/NF- κ B Signalling Pathway [J]. Pharmacology, 2023, 108(4):311-320.
- [16] 孙凡婷,马士鹏,王晓宇.慢性心力衰竭合并肺部感染外周血miR-21、Tim-3、MMP-9、TLR4/NF- κ B表达[J/OL].中华医院感染学杂志, 2024(13):1959-1963[2024-06-15].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3436.R.20240516.1212.016.html.

血清MPO、DKK-1、YKL-40及SP-D评估急性心肌梗死患者PCI术后心肌低灌注的临床价值

张艳丽 王湓宁* 刘晓曼 胡秀娟 勾凤荣

[摘要] **目的** 探讨血清髓过氧化物酶(MPO)、Dickkopf相关蛋白1(DKK-1)、几丁质酶3样蛋白1(YKL-40)及肺表面活性物质相关蛋白D(SP-D)评估急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心肌低灌注的临床价值。**方法** 收集2023年4月至2025年1月首都医科大学附属北京世纪坛医院接诊的124例AMI患者,均完成急诊PCI治疗,术后3天均完成心肌声学造影评估心肌灌注状态,并根据造影结果将心肌内无造影剂充盈或存在明确灌注缺损的患者纳入低灌注组($n=41$),将心肌造影剂均匀充盈、无灌注缺损的患者纳入正常灌注组($n=83$)。比较两组一般临床资料以及MPO、DKK-1、YKL-40及SP-D水平,采用多因素Logistic回归分析明确PCI术后心肌低灌注的独立预测因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线评估各血清指标及联合检测对心肌低灌注的预测效能。**结果** 低灌注组发病至PCI时长、术前肌钙蛋白水平高于正常灌注组,差异有统计学意义($P<0.05$)。低灌注组血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平高于正常灌注组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示,血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平升高是AMI患者PCI术后心肌低灌注的独立危险因素($P<0.05$)。ROC分析显示,MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D联合预测心肌低灌注的效能最高,曲线下面积为0.897,约登指数为0.710,敏感度、特异度分别为0.951、0.759。**结论** 血清MPO、DKK-1、YKL-40及SP-D是AMI患者PCI术后心肌低灌注的独立预测因素,且联合检测可提升预测效能,可为临床急诊快速评估心肌灌注状态提供可靠参考。

[关键词] 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;心肌低灌注;髓过氧化物酶;Dickkopf相关蛋白1;几丁质酶3样蛋白1;肺表面活性物质相关蛋白D

The clinical value of serum MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D in assessing myocardial hypoperfusion after PCI in patients with acute myocardial infarction

ZHANG Yanli, WANG Xining*, LIU Xiaoman, HU Xiujuan, GOU Fengrong

(Department of Emergency, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of serum myeloperoxidase (MPO), Dickkopf-related protein 1 (DKK-1), chitinase 3-like protein 1 (YKL-40) and pulmonary surfactant-associated protein D (SP-D) on evaluating myocardial hypoperfusion in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 124 patients with AMI who were admitted to Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from April 2023 to January 2025 were included in this study and underwent emergency PCI. Myocardial contrast echocardiography was performed to evaluate myocardial perfusion status 3 days post-surgery. Based on the echocardiography results, patients with no contrast agent filling or clear perfusion defects in the myocardium were classified into the hypoperfusion group ($n=41$), while patients with uniform filling of myocardial contrast agent and no perfusion defects were included in the normal perfusion group ($n=83$). General clinical data and levels of MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was conducted to determine the independent predictors of myocardial hypoperfusion after PCI. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the predictive accuracy of each serum indicator and combined detection for myocardial hypoperfusion. **Results** The hypoperfusion group exhibited a longer time from onset to PCI and higher preoperative troponin levels compared to the normal perfusion group, with statistical differences ($P<0.05$). Serum levels of MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D were higher in the hypoperfusion group than those in the normal perfusion group, with statistical differences ($P<0.05$). Multivari-

基金项目:北京市科技计划项目(Z1911000010043)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院急诊科,北京 100038

*通信作者:王湓宁, E-mail:Wxining163@163.com

ate analysis revealed that elevated serum levels of MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D were independent risk factors for myocardial hypoperfusion in AMI patients after PCI ($P < 0.05$). ROC analysis demonstrated that the combined prediction of myocardial hypoperfusion by MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D yielded the highest efficiency, with an area under the curve of 0.897, a Youden index of 0.710, a sensitivity of 0.951 and a specificity of 0.759. **Conclusion** Serum MPO, DKK-1, YKL-40, and SP-D are independent predictors of myocardial hypoperfusion in AMI patients after PCI. Combined detection can enhance predictive efficiency and provide a reliable reference for rapid assessment of myocardial perfusion status in clinical emergencies.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Myocardial hypoperfusion; Myeloperoxidase; Dickkopf-related protein 1; Chitinase 3-like protein 1; Pulmonary surfactant-associated protein D

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉急性闭塞引发心肌缺血坏死的严重心血管疾病, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是临床首选再灌注方案, 可快速开通梗死相关血管^[1]。但部分患者 PCI 术后心外膜血管血流恢复, 心肌组织仍存在灌注不足, 该情况会阻碍心肌修复, 使远期心血管预后变差^[2]。心肌低灌注的发生受微循环栓塞、氧化应激、炎症反应及内皮功能障碍等因素影响, 及时准确评估灌注状态是优化后续干预的必要条件^[3]。当前临床评估心肌灌注的手段有心肌灌注显像、冠状动脉造影等, 上述方法是临床评估心肌灌注状态的重要标准, 可为病情确诊提供精准的影像学依据, 但部分检查存在有创操作风险, 或操作流程复杂、耗时较长, 难以满足 PCI 术后早期床旁快速筛查的临床需求, 血清学指标可作为上述检查的辅助补充手段^[4]。血清学指标因检测便捷、可重复性强, 在疾病评估中具备独特优势。髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 参与心肌缺血后的氧化应激与炎症损伤, Dickkopf 相关蛋白 1 (Dickkopf-related protein 1, DKK-1) 可调控血管新生, 几丁质酶 3 样蛋白 1 (chitinase 3-like protein 1, YKL-40) 关联组织重塑, 肺表面活性物质相关蛋白 D (pulmonary surfactant-associated protein D, SP-D) 可反映心肌低灌注相关的炎症及微循环异常, 上述指标均可参与心肌缺血灌注损伤的病理过程^[5-8]。本研究将聚焦 PCI 术后血清 MPO、DKK-1、YKL-40 及 SP-D 水平, 探讨上述指标在心肌低灌注评估中的作用, 以期临床提供更高效率的评估路径。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2023 年 4 月至 2025 年 1 月首都医科大学附属北京世纪坛医院接诊的 124 例 AMI 患者临床数据, 均完成急诊 PCI 治疗, 并留存完整病历资料。纳入标准: ①符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)》^[9] AMI 的诊断标准; ②临床资料完整; ③术后 72 小时内均接受心肌声学造影检查评估心肌灌注; ④所有患者均接受急诊 PCI 治疗, 且手术成功 (靶血管开通, 残余狭窄 < 20%); ⑤症状发作至球囊扩张时间 ≤ 12 小时。排除标准: ①PCI 术中出现严重并发症, 如冠状动脉夹层、穿孔、急性支架血栓形成等; ②合并严重肝肾功能不全; ③合并肥厚型心肌病、扩张型心肌病等严重心脏疾病; ④既往有心肌梗死病史、多次 PCI 治疗史或心脏手术

史; ⑤属于非缺血性心肌损伤。本研究经院医学伦理委员会审批通过, 所有研究对象均充分知晓本研究的目的、实施流程及相关潜在风险, 均自愿签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

从医院电子病历系统提取一般临床资料: 年龄、性别、体质指数、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史、发病至 PCI 时长、术前血清心肌坏死标志物 (肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶) 水平、心电图表现及术前肝肾功能、血脂等实验室检查数据。

1.2.2 血清 MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D 水平检测

所有患者均在 PCI 术后 24 h 内、空腹状态下采集肘静脉外周血 3~5 mL, 置于无抗凝剂的无菌促凝采血管中; 室温静置 30 min 待血液充分凝固后, 以 3 000 r/min、4℃低温离心 10 min, 分离上层血清, 分装于无酶无菌冻存管中, 置于 -80℃超低温冰箱避光冻存待测, 全程避免样本反复冻融。血清 MPO 水平以化学发光法检测, 试剂盒购自深圳天辰医疗科技有限公司; 血清 DKK-1 水平采用夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测, 试剂盒购自 Abcam 公司; 血清 YKL-40 水平采用 ELISA 法检测, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; 血清 SP-D 水平采用磁微粒化学发光法检测, 试剂盒购自天津博奥赛斯生物科技股份有限公司。

1.2.3 心肌声学造影检查及分组

所有患者均已在 PCI 术后 72 h 内完成心肌声学造影检查, 检查过程严格遵循无创性心血管影像学技术规范。通过静脉注射超声增强剂进行心腔及心肌显影, 操作前统一校准探头频率、机械指数等关键超声参数。由 2 名具有心血管超声操作经验 (> 5 年) 的医师独立判读影像结果, 判读时屏蔽患者临床基线及实验室检查信息以减少偏倚, 若存在判读分歧则通过共同商议达成一致, 最终根据显影结果分组^[10]: 梗死相关心肌区域无超声增强剂充盈或存在明确灌注缺损灶 (造影剂分布稀疏、未覆盖目标心肌节段) 的患者纳入低灌注组 ($n=41$), 梗死相关心肌区域超声增强剂均匀充分充盈、无灌注缺损且各心肌节段显影一致性良好的患者纳入正常灌注组 ($n=83$)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件处理数据。呈正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析明确 PCI 术后心肌

低灌注的独立预测因素,通过受试者工作特征(ROC)曲线评估各血清指标及联合检测对心肌低灌注的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

低灌注组发病至PCI时长、术前肌钙蛋白水平高于正常灌注组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

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

项目	低灌注组 (n=41)	正常灌注组 (n=83)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	61.17±4.48	59.74±5.19	1.508	0.134
性别			1.034	0.309
男	29(70.73)	51(61.45)		
女	12(29.27)	32(38.55)		
体质指数(kg/m ²)	25.06±1.37	24.79±1.75	0.865	0.389
高血压病史	22(53.66)	42(50.60)	0.103	0.749
糖尿病病史	18(43.90)	27(32.53)	1.535	0.215
吸烟史	16(39.02)	35(42.17)	0.112	0.738
饮酒史	15(36.59)	27(32.53)	0.202	0.654
发病至PCI时长(h)	5.63±1.51	4.72±1.37	3.363	0.001
术前肌钙蛋白(ng/mL)	18.37±4.13	15.25±3.75	4.214	<0.001
术前肌酸激酶同工酶(ng/mL)	34.62±7.35	32.17±6.59	1.874	0.063
新发ST段抬高	32(78.05)	61(73.49)	0.304	0.582
肌酐(μ mol/L)	76.42±9.37	74.85±8.62	0.927	0.356
谷丙转氨酶(U/L)	28.75±6.41	27.39±5.86	1.178	0.241
总胆固醇(mmol/L)	4.86±0.63	4.72±0.58	1.229	0.222
甘油三酯(mmol/L)	1.53±0.37	1.46±0.31	1.108	0.270
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.18±0.19	1.21±0.17	0.889	0.376
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.96±0.47	2.81±0.41	1.825	0.071

2.2 两组血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平比较

低灌注组血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平高于正常灌注组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 PCI术后心肌低灌注的多因素Logistic回归分析

以心肌低灌注是否发生为因变量(是=1,否=0),将单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标纳入多因素分析,结果显示:血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平升高是AMI患者PCI术后心肌低灌注的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D预测心肌低灌注的ROC分析

MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D及联合预测的曲线下面积(AUC)分别为0.834、0.883、0.883、0.867、0.897,其中联合诊断的效能最高,约登指数为0.710,敏感度、特异度分别为0.951、0.759。见表4、图1。

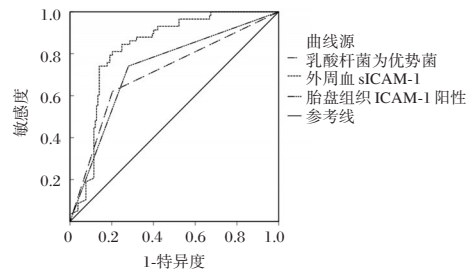


图1 ROC曲线图

3 讨论

PCI术后心肌低灌注的及时评估是优化临床干预、改善患者预后的重要环节^[11]。临床传统评估手段存在操作复杂度高或有创性等局限,血清学指标凭借检测便捷、可重复性

表2 两组血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

项目	n	MPO(ng/mL)	DKK-1(pg/mL)	YKL-40(ng/mL)	SP-D(ng/mL)
低灌注组	41	427.59±103.17	341.82±47.13	92.47±17.53	73.26±15.48
正常灌注组	83	265.83±81.24	225.36±38.41	60.18±12.82	43.63±10.92
t值		9.518	14.711	11.639	12.321
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 心肌低灌注的多因素Logistic回归分析

变量	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
发病至PCI时长	原值带入	0.286	0.174	2.702	1.331	0.946~1.872	0.101
术前肌钙蛋白	原值带入	0.062	0.041	2.287	1.064	0.982~1.153	0.131
MPO	原值带入	0.131	0.037	12.535	1.140	1.060~1.226	<0.001
DKK-1	原值带入	0.047	0.012	15.340	1.048	1.024~1.073	<0.001
YKL-40	原值带入	0.191	0.049	15.194	1.210	1.100~1.332	<0.001
SP-D	原值带入	0.223	0.061	13.364	1.250	1.109~1.409	<0.001

表4 血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D对心肌低灌注的预测价值分析

指标	cut-off	AUC	95% CI	约登指数	敏感度	特异度	P值
MPO	>374.37 ng/mL	0.834	0.757~0.895	0.649	0.829	0.819	<0.001
DKK-1	>296.85 pg/mL	0.883	0.813~0.934	0.600	0.805	0.795	<0.001
YKL-40	>83.86 ng/mL	0.883	0.813~0.934	0.612	0.829	0.783	<0.001
SP-D	>61.84 ng/mL	0.867	0.795~0.922	0.588	0.829	0.759	<0.001
联合		0.897	0.829~0.944	0.710	0.951	0.759	<0.001

强的特点,在急诊场景下的应用价值逐渐受到关注。

本研究发现,低灌注组发病至PCI时长、术前肌钙蛋白水平高于正常灌注组,血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D水平高于正常灌注组,提示这些指标与AMI患者PCI术后心肌低灌注存在一定关联。进一步Logistic分析显示,MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D这四项血清指标升高是PCI术后心肌低灌注的独立风险因子,提示上述指标水平变化与AMI患者PCI术后心肌低灌注的发生风险相关,可作为临床评估心肌灌注损伤的潜在血清学指标。MPO可通过催化活性氧生成,加剧心肌细胞氧化应激损伤,破坏血管内皮结构完整性,导致微循环血流受阻^[12]。DKK-1通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路,抑制血管内皮细胞增殖与血管新生,阻止血管平滑肌细胞成骨样转分化,阻碍缺血区域血管结构修复与功能稳定,进而加剧心肌低灌注状态^[13]。YKL-40结合白细胞介素-17受体A后,激活核因子 κ B及丝裂原活化蛋白激酶通路,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,引发胶原蛋白合成增加及细胞外基质过度沉积,加剧血管周围纤维化,影响心肌血流灌注效率^[14]。SP-D在心肌缺血损伤时,随肺泡膜通透性增加释放进入血液,通过参与炎症反应与血管重塑通路加剧心肌损伤并干扰灌注稳态,其水平升高与心肌低灌注发生风险升高相关^[15]。姬林娟等^[16]检测急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后血管修复相关标志物,观察到上述血管修复相关标志物表达特征的改变与心肌缺血再灌注损伤及灌注异常程度密切相关,为血清指标参与心肌低灌注病理过程提供了理论支撑,与本研究结论相互印证,进一步支持了血清标志物用于心肌灌注状态评估的可行性。

ROC分析显示,MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D联合预测心肌低灌注的效能最高,提示联合检测可整合不同指标的病理生理学优势,提升预测准确性。分析原因,四项指标分别从氧化应激、血管新生、组织重塑、屏障损伤等不同维度参与心肌低灌注的发生发展,联合检测可覆盖心肌低灌注相关的多重病理机制,弥补单一指标检测的片面性,减少漏诊与误判风险。急诊场景下,快速获取联合检测结果可帮助临床医师及时判断患者心肌灌注状态,为早期干预措施的制定提供参考,避免因评估延迟导致的心肌损伤加重。

综上所述,血清MPO、DKK-1、YKL-40、SP-D是预测AMI患者PCI术后心肌低灌注的独立因素,四指标联合检测可提升AMI患者PCI术后心肌低灌注的预测效能,为急诊临床快速、准确评估心肌灌注状态提供可靠支持。

参考文献

[1] Saito Y, Oyama K, Tsujita K, et al. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond[J]. J Cardiol, 2023, 81

(2):168-178.

- [2] 张莉星,霍秋玉,顾岩.控制性再灌注对急性冠状动脉综合征患者PCI术后再灌注损伤和不良事件的影响[J].心脑血管病防治,2024,24(10):54-57.
- [3] Pastena P, Frye JT, Ho C, et al. Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options[J]. Heart Fail Rev, 2024, 29(1):287-299.
- [4] 何燕,钟捷,杨小娟.动态心电图联合CT首过灌注成像对冠心病心肌缺血患者的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(2):77-79.
- [5] Netala VR, Hou T, Wang Y, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis and Prognosis[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(7):3218.
- [6] Suda T, Yamashita T, Sunagozaka H, et al. Dickkopf-1 Promotes Angiogenesis and is a Biomarker for Hepatic Stem Cell-like Hepatocellular Carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5):2801.
- [7] Sun X, Nakajima E, Norbrun C, et al. Chitinase 3 like 1 contributes to the development of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. JCI Insight, 2022, 7(18):e159578.
- [8] Javed S, Mohamed M, Altaf B, et al. Surfactant protein-D, diabetes mellitus, oxidative stress, infections and inflammation on the crossroad: A Systematic review[J]. J Pak Med Assoc, 2024, 74(3):534-543.
- [9] 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [10] 中华医学会心血管病学分会影像学组,中国医师协会放射医师分会心血管专业,委员会.无创性心血管影像学技术临床适用标准中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2020,48(11):906-921.
- [11] 韩卫卫,胡钦,周峰,等.心肌声学造影在评估急性心肌梗死PCI术后微循环灌注及预后中的应用[J].中国循证心血管医学杂志,2025,17(3):327-332.
- [12] Lockhart JS, Sumagin R. Non-Canonical Functions of Myeloperoxidase in Immune Regulation, Tissue Inflammation and Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12250.
- [13] Cong J, Cheng B, Liu J, et al. RTEF-1 Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Calcification through Regulating Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway [J]. Calcif Tissue Int, 2021, 109(2):203-214.
- [14] Wang X, Ye T, Huang J, et al. Aberrant Chitinase 3-Like 1 Expression in Basal Cells Contributes to Systemic Sclerosis Fibrosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(6):e2310169.
- [15] Girerd N, Cleland J, Anker SD, et al. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):8574.
- [16] 姬林娟,姚永伟,田欣,等.外周血TGF- β 、lncRNA ATB与急性STEMI患者PCI术后心肌缺血再灌注损伤的相关性[J].临床与病理杂志,2025,45(4):433-442.

早期非小细胞肺癌枢纽基因的鉴定及其关键通路及预后价值的探索

王俊娥¹ 周国祥² 喻明霞³ 杜沈霖^{4*}

[摘要] **目的** 本研究旨在通过整合生物信息数据,系统鉴定非小细胞肺癌(NSCLC)发病早期的枢纽基因并评估其预后价值。**方法** 从GEO数据库下载4个GPL570平台的I期NSCLC基因表达数据集(共152例肿瘤、240例正常组织)。采用R语言limma包进行差异表达分析($\log_2FC > 2$, $adj.P.Val < 0.01$),并利用加权基因共表达网络分析(WGCNA)构建共表达网络以识别与肿瘤最相关的基因模块。通过整合差异表达基因与模块基因,构建蛋白质互作网络,并综合运用多种拓扑学算法鉴定枢纽基因。最后,通过GO与KEGG富集分析阐释其生物学功能,并利用GEPIA数据库进行生存分析。**结果** 共鉴定出30个枢纽基因,包括17个上调和13个下调基因。上调基因显著富集于细胞周期、运动蛋白及p53信号通路;下调基因则富集于细胞粘附分子、白细胞跨内皮迁移等通路。生存分析显示,ANLN、CCNB1、RRM2和HMMR四个上调基因的高表达与患者不良总生存期显著相关($HR=1.4\sim 1.5$, $P < 0.01$)。**结论** 本研究成功构建了I期NSCLC的枢纽基因谱,并揭示了ANLN、CCNB1、RRM2和HMMR可成为潜在的预后生物标志物。

[关键词] 非小细胞肺癌;WGCNA;枢纽基因;预后

Identification of hub genes in early-stage non-small cell lung cancer and exploration of their key pathways and prognostic value

WANG June¹, ZHOU Guoxiang², YU Mingxia³, DU Shenlin^{4*}

(1. Central Laboratory; 2. Department of Cardiology; 3. Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430071; 4. Department of Laboratory Medicine, the Tenth Affiliated Hospital, Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan, Guangdong, China, 523000)

[ABSTRACT] **Objective** To systematically identify key hub genes in the early stage of non-small cell lung cancer (NSCLC) by integrating bioinformatic data and to evaluate their prognostic value. **Methods** Four gene expression datasets of stage I NSCLC based on the GPL570 platform (152 tumor and 240 normal tissues in total) were downloaded from the GEO database. Differential expression analysis was performed using the R package limma ($\log_2FC > 2$, $adj. P < 0.01$). Weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was used to construct co-expression networks to identify gene modules most associated with tumors. Furthermore, by integrating differentially expressed genes and key module genes, a protein-protein interaction network was constructed. Multiple topological algorithms were comprehensively applied to identify hub genes. Finally, GO and KEGG enrichment analyses were used to elucidate their biological functions, and survival analysis was performed using the GEPIA database. **Results** A total of 30 hub genes were identified, with 17 being up-regulated and 13 down-regulated. The up-regulated genes were significantly enriched in the cell cycle, motor proteins, and p53 signaling pathways, while the down-regulated genes were enriched in cell adhesion molecules and leukocyte transendothelial migration pathways. Survival analysis indicated that high expressions of the four up-regulated genes ANLN, CCNB1, RRM2, and HMMR were significantly associated with poor overall survival in patients ($HR=1.4\sim 1.5$, $P < 0.01$). **Conclusion** This study successfully constructed a hub gene profile for stage I NSCLC and revealed that ANLN, CCNB1, RRM2, and HMMR could serve as potential prognostic biomarkers.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; WGCNA; Hub genes; Prognosis

基金项目:东莞市社会科技发展项目(20221800901972)

作者单位:1.南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)中心实验室,广东,东莞523000

2.南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)心血管内科,广东,东莞523000

3.武汉大学中南医院检验科,湖北,武汉430071

4.南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)检验科,广东,东莞523000

*通信作者:杜沈霖, E-mail:atropine90@hotmail.com

随着对早期非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)分子机制研究的深入,大量基于差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)的分析鉴定了众多在早期肿瘤与正常组织间表达失调的基因。然而,这类研究通常将基因视为独立的个体,未能充分体现其在生物体内以协同网络运作的本质。

近年来,加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)等系统生物学方法被引入癌症研究,它通过构建基因共表达模块,能够更有效地揭示与表型相关的基因调控网络和核心枢纽基因(hub gene)^[1]。尽管已有研究尝试应用生物信息学的方法探索NSCLC相关的基因标志物^[2],但多数研究仍存在局限性:或聚焦于晚期肿瘤,或将差异分析与共表达网络分析简单并列,未能实现深度整合。

早期NSCLC的发生和发展是一个多基因参与、多通路协同的动态过程。如何从大量差异基因中筛选出在调控网络中起核心驱动作用的枢纽基因,是当前研究的关键问题。为此,本研究探索性地整合DEG分析与WGCNA两种策略,通过对早期NSCLC基因组数据的深度挖掘,旨在识别出在共表达网络中占据核心地位、可能主导致癌信号通路调控的枢纽基因。这一整合分析策略有望克服现有生物信息挖掘研究的不足,以期阐明早期NSCLC的发病机制提供更系统的证据,并为早期诊断和靶向治疗提供潜在新靶点。

1 资料与方法

1.1 数据收集与预处理

从基因表达库(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库中下载4个基因表达数据集(编录号为:GSE101929, GSE27262, GSE40791和GSE19804)。使用R语言的Bioconductor相关包进行数据下载、标准化和log₂转换,并使用R语言的limma包中的removeBatchEffect函数去除批次效应。合并数据集后,将探针ID转换为官方基因符号,并对多探针基因取平均值作为代表值。

1.2 差异表达基因的分析

利用R语言的limma包进行分析肿瘤与正常组织间的差异表达基因。差异表达基因的筛选阈值设定为:绝对对数折叠变化(|log₂FoldChange|)>2,且错误发现率(False Discovery Rate, FDR)调整后的p值(adj.P.Val)<0.01,此严格阈值旨在筛选出表达差异显著、高置信度的基因,以构建可靠的分析基础。

1.3 加权基因共表达网络分析(WGCNA)

使用R语言WGCNA包(v1.72),通过pickSoftThreshold函数确定软阈值功率 $\beta=4$ (对应 $R^2=0.9$),采用一步法构建拓扑重叠矩阵并进行层次聚类与动态切割。模块筛选使用模块成员度(module membership, MM)作为筛选指标,阈值设定为 $MMI>0.8$,此阈值通常能筛选出模块内连接度最高的前10%的基因。

1.4 蛋白互作网络构建与枢纽基因鉴定

使用STRING数据库在线工具构建蛋白-蛋白互作

(Protein-Protein Interaction, PPI)网络。利用Cytoscape软件(v3.9.1)的cytoHubba插件对PPI网络进行可视化与拓扑分析,综合采用最大团中心性(MCC)、边缘渗透组件(Edge Percolated Component, EPC)、度(Degree)和紧密度中心性(Closeness)四种拓扑算法筛选枢纽基因。

1.5 基因功能与通路富集分析

生物学功能与信号通路分析分别使用了基因本体论(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,所有分析均使用R语言的clusterProfiler包。

1.6 枢纽基因的预后评估

利用GEPIA3在线工具,基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库和基因型-组织表达(Genotype-Tissue Expression, GTEx)数据库评估枢纽基因的预后价值。根据目标基因在肿瘤样本中基因表达水平的上、下三分位数将患者分为高、低表达组,采用Log-rank检验比较两组的总生存期差异。

1.7 统计学方法

采用R软件(版本4.4.1)进行所有统计分析。主要使用的生物信息学分析工具包包括WGCNA、limma等。生存曲线的差异分析采用Log-rank检验。所有检验均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究队列及基因表达分析

GEO数据库数据集信息见表1。在I期NSCLC组织与癌旁正常组织之间共筛选出285个具有显著表达差异的基因(adj.P.Val<0.05),其中在I期NSCLC组织中表达上调的基因共有82个,表达下调的组织共有203个。见表2、图1。

表1 数据集的相关信息

项目	GSE101929	GSE27262	GSE40791	GSE19804
芯片平台	GPL570	GPL570	GPL570	GPL570
检测组织	肺组织	肺组织	肺组织	肺组织
分子类型	总RNA	总RNA	总RNA	总RNA
总样本量	50	50	169	95
肿瘤样本数	16	25	69	35
癌旁组织样本数	34	25	100	60

2.2 加权基因共表达网络分析和关键模块识别

基于拓扑重叠矩阵的层次聚类与动态剪枝识别出21个共表达基因模块,各模块基因数量介于39至6274之间,未归类基因标记为灰色模块并排除。见图2C。图2D显示,蓝绿色模块(turquoise module genes)与肿瘤组织呈极强的显著正相关性(相关系数=0.89, $P=5e^{-122}$)。对包含6274个基因的蓝绿色模块进行模块成员度筛选,共获得500个高连接度枢纽基因用于后续分析。

2.3 枢纽基因的鉴定

为解析与I期NSCLC显著相关的蓝绿色模块基因,将其与差异表达基因进行交叉分析,获得35个模块-上调交集

表2 I期 NSCLC 中差异表达最显著的 20 个基因

基因名称	表达类型	logFC 值	平均表达量	B 值
<i>SPINK1</i>	上调	5.061 2	5.501 4	124.164 5
<i>MMP12</i>	上调	4.334 0	5.125 9	119.443 6
<i>CXCL13</i>	上调	4.108 8	5.456 7	81.402 5
<i>COL10A1</i>	上调	4.078 8	5.041 3	184.208 0
<i>HS6ST2</i>	上调	3.931 9	4.768 2	172.651 3
<i>GREM1</i>	上调	3.856 0	4.704 5	116.571 7
<i>TMPRSS4</i>	上调	3.749 0	5.171 0	171.968 6
<i>MMP1</i>	上调	3.687 9	5.949 5	76.440 4
<i>SPP1</i>	上调	3.644 9	5.911 5	187.572 5
<i>LGSN</i>	上调	3.523 6	4.429 5	104.048 7
<i>CLDN18</i>	下调	-4.842 4	7.330 4	200.071 3
<i>SLC6A4</i>	下调	-4.827 2	5.868 0	193.067 6
<i>SOSTDC1</i>	下调	-4.815 7	6.151 4	175.750 3
<i>TMEM100</i>	下调	-4.802 0	8.162 1	183.717 9
<i>CA4</i>	下调	-4.784 1	6.542 0	274.477 3
<i>FCN3</i>	下调	-4.593 8	8.753 2	182.555 8
<i>VEGFD</i>	下调	-4.193 5	6.438 7	205.892 7
<i>FAM107A</i>	下调	-4.148 8	7.903 3	241.330 9
<i>SERTM1</i>	下调	-3.948 9	4.885 1	228.654 0
<i>NCKAP5</i>	下调	-3.917 4	5.157 2	280.418 1

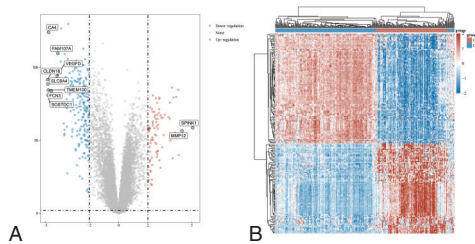


图1 差异表达基因的火山图及热力图

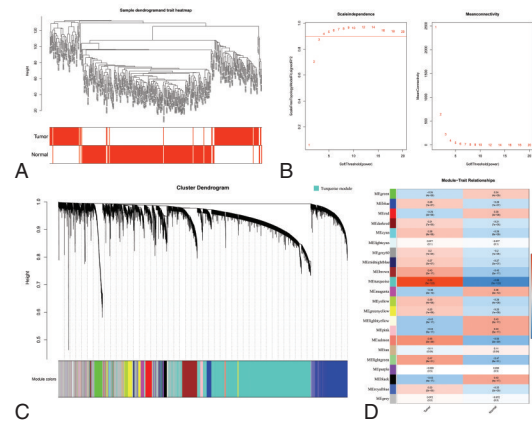
基因与 144 个模块-下调交集基因。对两组基因分别构建 PPI 网络,并采用多种算法识别网络中的枢纽基因。最终,在模块-上调组中鉴定出 17 个枢纽基因;在模块-下调组中鉴定出 13 个枢纽基因。见表 3。

2.4 枢纽基因的通路富集分析

KEGG 通路富集分析结果显示,上调枢纽基因显著富集于三条生物学通路:细胞周期(Cell cycle)通路、运动蛋白(Motor proteins)和 p53 信号通路;下调枢纽基因显著富集于四个通路:白细胞跨内皮迁移(Leukocyte transendothelial migration)、细胞粘附分子(Cell adhesion molecules)、粘附连接(Adherens junction)通路和流体剪切应力与动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)。GO 功能富集分析发现,上调枢纽基因主要富集于姐妹染色单体分离(sister chromatid segregation)、有丝分裂核分裂(mitotic nuclear division)及核分裂(nuclear division)等有丝分裂密切相关的生物学过程;下调枢纽基因显著富集于内皮细胞分化(endotheli-

表3 枢纽基因列表

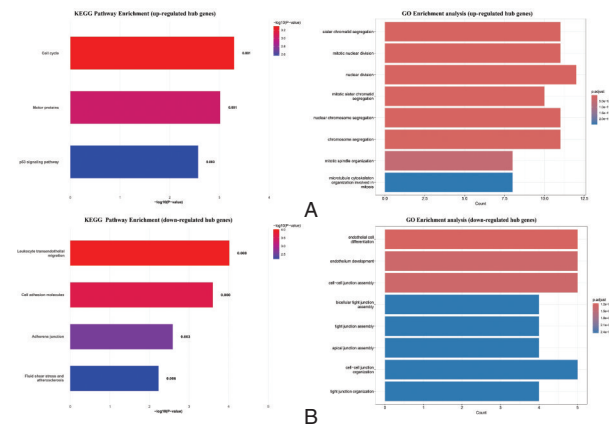
表达变化类型	基因名称
上调枢纽基因	<i>TOP2A, NUF2, TTK, CEP55, KIF20A, RRM2, NEK2, BUB1B, CCNB1, DLGAP5, UBE2C, MELK, TPX2, KIF4A, HMMR, ANLN, KIF11</i>
下调枢纽基因	<i>CDH5, CLDN5, ESAM, EMCN, ROBO4, CLEC14A, LYVE1, PTPRB, CD36, CAV1, ACVRL1, SOX17, CD93</i>



注:A. 样本系统聚类树与性状热图; B. 软阈值功率筛选图; C. 基因聚类树状图与模块识别图;基于拓扑重叠矩阵进行层次聚类,并通过动态剪枝法识别出不同颜色的共表达基因模块; D. 模块-性状相关性热图:展示了各模块特征基因与临床性状之间的相关性系数与统计学显著性。红色代表正相关,蓝色代表负相关,括号内数字为对应的 P 值。

图2 加权基因共表达模块构建结果

al cell differentiation)、内皮发育(endothelium development)和细胞-细胞连接组装(cell-cell junction assembly)。见图 3。



注:A. 上调枢纽基因的通路富集分析; B. 下调枢纽基因的通路富集分析。

图3 枢纽基因的GO功能与KEGG通路富集分析

2.5 枢纽基因的预后分析

基于 GEPIA 数据库的生存分析结果显示,在 17 个枢纽基因中, *ANLN*(HR=1.5, P=0.00023)、*CCNB1*(HR=1.5, P=0.00052)、*RRM2*(HR=1.4, P=0.0069)和 *HMMR*(HR=1.4, P=0.0082)表现出显著的预后预测能力,其高表达组的死亡风险显著增加。*BUB1B, KIF4A, KIF11, KIF20A, MELK* 和 *NEK2* 显示出比较显著的预后预测价值(HR=1.3, P<0.05)。见图 4。

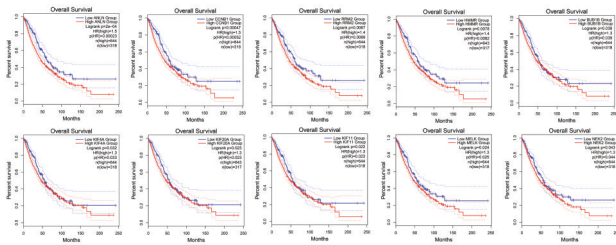


图4 预后相关枢纽基因的总生存期Kaplan-Meier曲线

3 讨论

本研究聚焦于I期NSCLC的转录组特征,通过对早期NSCLC与癌旁正常组织的转录组数据进行比较分析,以更精准地揭示肿瘤发生早期的驱动性分子事件,从而避免肿瘤晚期因异质性加剧或治疗压力所带来的复杂变化。同时,本研究通过整合DEG分析和WGCNA分析,系统地解析了I期NSCLC的转录组特征,同时结合PPI网络拓扑分析,成功鉴定出30个在I期NSCLC中即已发生显著改变的枢纽基因。对这些基因的通路功能富集分析揭示了I期NSCLC两种关键的生物学改变。

一方面,基因显著富集于细胞周期通路、运动蛋白通路及p53信号通路。该发现不仅印证了上调枢纽基因在肺癌进展中的已知作用^[3-6],更揭示了它们在I期NSCLC中即已构成高度协同的共表达模块,并占据基因网络的核心拓扑位置。这提示上调枢纽基因并非孤立存在的差异表达分子,很可能在NSCLC发生早期就形成了一个驱动细胞周期失控与基因组不稳定的“核心调控单元”。例如,ANLN、CCNB1和RRM2等基因,其高表达与患者不良预后显著相关,文献表明它们分别能调控细胞焦亡、细胞周期进程和DNA合成修复等不同机制^[9-12]。本研究将这些发现置于网络视角下,提出这些枢纽基因可能共同嵌入并调控着一个决定早期NSCLC“细胞命运决策”(涵盖异常增殖、死亡抵抗等)的核心网络,从而为它们共富集于细胞周期和p53通路提供了机制上的整合解释。

另一方面,下调枢纽基因显著富集于白细胞跨内皮迁移、细胞粘附分子、粘附连接以及流体剪切应力与动脉粥样硬化等通路,提示肿瘤微环境的血管屏障在早期即遭破坏。CDH5、CLDN5等枢纽基因汇集于上述通路,其均是维持内皮细胞间紧密连接和粘附连接的核心分子^[13-14]。下调枢纽基因除导致血管结构解体外,还可通过干扰白细胞跨内皮迁移通路,阻碍免疫细胞向肿瘤部位浸润。由此推测,早期NSCLC细胞可能通过主动破坏内皮连接,在削弱物理屏障的同时,创造利于免疫逃逸的微环境。该假设为理解早期NSCLC免疫编辑机制及探索靶向肿瘤血管-免疫相互作用提供了新的研究思路。

综上所述,本研究构建了I期NSCLC的枢纽基因谱,确认了ANLN、CCNB1、RRM2和HMMR等枢纽基因作为预后标志物的潜力。

参考文献

- [1] Kong C, Zhu Y, Xie X, et al. Six potential biomarkers in septic shock: a deep bioinformatics and prospective observational study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1184700.
- [2] Mengyan X, Kun D, Xinming J, et al. Identification and verification of hub genes associated with the progression of non-small cell lung cancer by integrated analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 997842.
- [3] Tsai Y, Wu K, Chang Y, et al. Upregulation of Thr/Tyr kinase Increases the Cancer Progression by Neurotensin and Dihydropyrimidinase-Like 3 in Lung Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5).
- [4] Ding Y, Gao J, Chen J, et al. BUB1b impairs chemotherapy sensitivity via resistance to ferroptosis in lung adenocarcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7): 525.
- [5] Zhang Z, Wang C, Guo Y, et al. HROB Induces Lung Adenocarcinoma Progression via ZC3HC1-CCNB1 Axis Regulation and Cell Cycle Dysregulation [J]. *Cancer Sci*, 2025, 116(10): 2699-711.
- [6] He H, Liang L, Huang J, et al. KIF20A is associated with clinical prognosis and synergistic effect of gemcitabine combined with ferroptosis inducer in lung adenocarcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1007429.
- [7] Kahm Y, Kim I, Jung U, et al. Impact of KIF4A on Cancer Stem Cells and EMT in Lung Cancer and Glioma [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(23).
- [8] Wang F, Fu X, Chang M, et al. The Interaction of Calcium-Sensing Receptor with KIF11 Enhances Cisplatin Resistance in Lung Adenocarcinoma via BRCA1/cyclin B1 pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(10): 3892-910.
- [9] Sheng L, Kang Y, Chen D, et al. Knockdown of ANLN inhibits the progression of lung adenocarcinoma via pyroptosis activation [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(3).
- [10] Liu Z, Xue H, Wang Z, et al. Cyclin Y interacts with Chk1 to activate RRM2/STAT3 signaling and promotes radioresistance in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(5): 1999-2011.
- [11] Zhang J, Zhang M, Qiu A, et al. N(6)-methyladenosine Reader IGF2BP2-modified HMMR Promotes Non-small Cell Lung Cancer Metastasis via Interaction with MAP4K4 [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(4): 1391-409.
- [12] Stevens L, Cheung W, Adua S, et al. Extracellular Matrix Receptor Expression in Subtypes of Lung Adenocarcinoma Potentiates Outgrowth of Micrometastases [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1905-17.
- [13] 赵波,李京京,刘永利,等. CT征象联合血清外泌体CDH5鉴别直径5~30 mm磨玻璃样肺腺癌浸润的价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(16): 3128-33.
- [14] Akizuki R, Shimobaba S, Matsunaga T, et al. Claudin-5, -7, and -18 suppress proliferation mediated by inhibition of phosphorylation of Akt in human lung squamous cell carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(2): 293-302.

经肛吻合器直肠切除术(STARR)治疗出口梗阻型便秘的疗效及其对血清VIP、NO、SP的影响

赵丙晖* 江泽 姜国胜

[摘要] **目的** 探讨对出口梗阻型便秘(OOC)进行经肛吻合器直肠切除术(STARR)治疗的疗效及其对血清血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮(NO)、P物质(SP)的影响。**方法** 选取2019年1月至2025年6月沧州市中心医院收治的OOC患者,按是否接受STARR术分为观察组($n=69$)与对照组($n=73$)。通过倾向评分匹配后,观察组与对照组各纳入53例。对比两组临床疗效、手术相关指标(手术时间、术中出血量、住院时间)、术前及术后3个月血清VIP、NO、SP水平,评估两组术前及术后3个月便秘症状评分(CSS)、Longo's OOC系统评分(ODS),统计术后并发症发生率。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组手术时间、住院时间均短于对照组,术中出血量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组术后3个月CSS评分、Longo's ODS评分及血清VIP、NO水平均低于对照组,SP水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** STARR术治疗OOC创伤小、恢复快,能有效缓解患者症状,改善血清VIP、NO、SP水平。

[关键词] 出口梗阻型便秘;经肛吻合器直肠切除术;血管活性肠肽;一氧化氮;P物质

The efficacy of stapled transanal rectal resection (STARR) for outlet obstruction constipation and its effects on serum VIP, NO, and SP

ZHAO Binghui*, JIANG Ze, JIANG Guosheng

(Colorectal and Anal Surgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of stapled transanal rectal resection (STARR) in the treatment of outlet obstructive constipation (OOC) and its effects on serum vasoactive intestinal peptide (VIP), nitric oxide (NO) and substance P (SP). **Methods** OOC patients admitted to Cangzhou Central Hospital between January 2019 and June 2025 were chosen and divided into two groups: the observation group ($n=69$) and the control group ($n=73$) based on whether they underwent STARR. After propensity score matching, 53 cases were finally included in each group. The two groups were compared in terms of clinical efficacy, operation-related indices (operation time, intraoperative blood loss, and hospitalization time), serum VIP, NO, and SP levels before and three months after surgery. Additionally, constipation symptom scores (CSS) and Longo's OOC system scores (ODS) were assessed before and three months after surgery for both groups, and the frequency of postoperative complications was recorded. **Results** The overall treatment effectiveness in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The observation group also had reduced intraoperative blood loss, shorter hospital stays, and operation times compared to the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Three months post-surgery, the observation group showed lower CSS score, Longo's ODS score, serum VIP and NO levels, and higher SP level than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** STARR causes less trauma and speeds up recovery in the treatment of OOC, effectively relieving patients' symptoms and improving levels of VIP, NO, and SP.

[KEY WORDS] Outlet obstruction constipation; Stapled transanal rectal resection; Vasoactive intestinal peptide; Nitric oxide; Substance P

直肠前突所致的出口梗阻型便秘(outlet obstructive constipation, OOC)是由于直肠解剖结构变异导致的常见肛肠疾病,也是慢性功能性便秘的常见亚型,表现为排便困难、排便延迟、排便时肛门坠胀等症状^[1]。OOC虽不直接危及生命,

但长期便秘可引发痔疮、肛裂、直肠脱垂等并发症,还会导致焦虑、抑郁等负面情绪,加重患者医疗负担^[2]。目前OOC的治疗包括保守治疗与手术治疗。保守治疗虽能缓解部分轻症患者症状,但对于中重度直肠前突、直肠黏膜内脱垂所致

基金项目:沧州市科技计划自筹经费项目(213106081)

作者单位:河北省沧州市中心医院结直肠肛门外科,河北,沧州 061001

*通信作者:赵丙晖, E-mail: 15733758006@163.com

的 OOC, 疗效不佳^[3]。传统手术方式如经阴道直肠前突修补术等, 存在创伤大、术中出血多、术后恢复慢、可能损伤阴道黏膜影响性功能等不足^[4]。经肛吻合器直肠切除术(stapled transanal rectal resection, STARR)是基于微创理念发展的新型术式, 通过经肛路径利用吻合器精准切除直肠冗余黏膜与肌层, 同时修复直肠前突、矫正直肠黏膜内脱垂, 具有创伤小、操作简便、解剖复位精准等优势^[5]。本研究旨在探讨 STARR 治疗 OOC 的疗效及其对肠道神经递质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2025 年 6 月沧州市中心医院收治的 OOC 患者。按是否接受 STARR 术分为观察组($n=69$)与对照组($n=73$)。为控制选择偏倚, 本研究基于完整的基线及复诊资料, 对两组进行了 1:1 倾向性评分匹配, 匹配后最终两组各纳入 53 例患者进行分析, 以确保组间可比性。纳入标准: ①符合 OOC 诊断标准^[6]; ②符合 STARR 手术适应证^[6-7]: 至少存在 3 项 OOC 特异性症状(排便不尽感、困难、耗时延长、手助排粪或会阴疼痛等); 保守治疗无效; ③年龄 ≥ 18 岁; ④意识清醒, 无言语功能障碍及精神疾病。排除标准: ①各种药物导致的继发型便秘; ②既往盆腔、肛周手术史; ③合并重度结肠慢传输型便秘患者; ④先天性直肠肛管畸形、直肠肿瘤、炎症性肠病患者; ⑤合并严重脏器功能受损; ⑥其他原因导致的便秘。本研究经沧州市中心医院伦理委员会审查通过, 受试者或家属已签署《知情同意书》。

1.2 方法

对照组行传统修补术治疗。术前行直肠指检或阴道检查, 初步评估直肠前突的大小、位置和盆底肌功能。根据具体病变选择传统修补术治疗, 其中 32 例行经阴道直肠前突修补术, 21 例行经肛门直肠前突修补术。①经阴道直肠前突修补术: 硬膜外麻醉下, 患者取膀胱截石位, 于阴道后壁黏膜层, 从宫颈下方至处女膜内缘做纵向切口, 分离阴道黏膜与直肠前壁筋膜, 暴露直肠前突缺损区域, 用可吸收缝线间断缝合直肠前壁筋膜, 修补缺损, 缩小直肠前突囊腔, 然后缝合阴道黏膜切口, 放置阴道纱条压迫止血。②经肛门直肠前突修补术: 于直肠前壁黏膜层齿状线上方做纵向切口, 分离直肠黏膜瓣, 暴露下方的括约肌和直肠阴道隔筋膜。对于轻度前突, 可使用 Block 闭式修补术, 纵向折叠缝合直肠阴道隔及肛门括约肌上方的组织针对直肠黏膜内脱垂, 经会阴入路可精准切除冗余的黏膜组织并实施缝合修复, 必要时结合“8”字贯穿缝合技术加强固定松弛黏膜。术后禁食 24 h, 给予抗感染、止血、补液治疗, 48 h 后指导患者流质饮食并逐渐过渡。

观察组行 STARR 治疗。取截石位麻醉后, 扩肛至 4 指, 置入肛门扩张器并固定, 充分暴露直肠下段。在直肠前壁距齿状线 3~4 cm 处做荷包缝合并置入吻合器, 收紧荷包缝线并打结, 通过旋转吻合器击发手柄切除直肠前壁冗余黏膜及肌层, 保持吻合口距齿状线 ≥ 2 cm, 避免损伤肛门括约肌。退出吻

合器, 检查吻合口有无出血情况。若合并直肠黏膜内脱垂, 同法处理直肠后壁, 完成双向切除吻合。术后处理同对照组, 指导患者术后 1 周开始进行提肛训练, 每日 3 次, 每次 10~15 min。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

参考文献^[7]制定临床疗效并于术后 3 个月进行评估: 显效为排便欠通畅, 排便不尽感等症状基本消失, 无需辅助排便; 有效为症状明显改善, 排便较为正常, 偶需辅助排便; 无效为不符合上述标准。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 手术指标

比较两组的手术指标, 包括手术时间、术中出血量、住院时间。

1.3.3 临床症状

分别于术前及术后 3 个月采用便秘症状评分(cleveland constipation score, CSS)、Longo's OOC 系统评分(Longo's obstructed defecation syndrome, Longo's ODS)评估患者的临床症状严重程度, CSS 评分包含 8 个维度, 总分 0~30 分^[8]; Longo's ODS 评分包含 10 个维度, 总分 0~40 分^[9], 分数越高症状越严重。

1.3.4 血清学指标

采集患者空腹静脉血 5 mL, 离心(3 000 r/min, 10 min, 离心半径 15 cm)后, 血清存于 -80°C 待测。采用 ELISA 检测血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P 物质(substance P, SP)、一氧化氮(nitric oxide, NO)水平, VIP、SP 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司; NO 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。分别于术前及术后 3 个月进行。

1.3.5 术后并发症

记录并比较两组术后并发症发生情况, 包括出血、感染、肛门坠胀、排便失禁、尿潴留等。

1.4 统计学方法

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

2 结果

2.1 两组一般资料比较

匹配后, 两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

与对照组相比, 观察组治疗总有效率更高, 差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组手术指标比较

与对照组相比, 观察组手术指标改善程度更好, 差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组临床症状比较

观察组术后 3 个月 CSS 评分、Longo's ODS 评分均低于对照组, 差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

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

项目	匹配前				匹配后				
	观察组(n=69)	对照组(n=73)	t/ χ^2 值	P值	观察组(n=53)	对照组(n=53)	t/ χ^2 值	P值	
年龄(岁)	45.54±8.16	47.67±8.83	1.491	0.138	45.36±8.72	46.18±9.05	0.475	0.636	
性别	男	12(17.39)	16(21.92)	0.459	0.498	5(9.43)	6(11.32)	0.101	0.750
	女	57(82.61)	57(78.08)			48(90.57)	47(88.68)		
BMI(kg/m ²)	22.31±3.25	24.77±3.18	4.558	<0.001	22.38±2.29	23.17±2.66	1.639	0.104	
病程(年)	4.98±0.71	4.59±0.63	3.467	0.001	4.82±1.15	4.51±1.06	1.443	0.152	
病变部位	直肠前突	27(39.13)	40(54.79)	3.493	0.062	26(49.06)	33(62.26)	1.873	0.171
	直肠黏膜脱垂	42(60.87)	33(45.21)			27(50.94)	20(37.74)		

表2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	53	31(58.49)	19(35.85)	3(5.66)	50(94.34)
对照组	53	19(35.85)	23(43.40)	11(20.75)	42(79.25)
χ^2 值					5.267
P值					0.022

表3 两组手术指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	手术时间(min)	术中出血量(mL)	住院时间(d)
观察组	53	47.65±8.21	33.56±8.42	5.23±1.67
对照组	53	52.34±8.57	40.79±9.35	6.76±1.89
t值		2.877	4.183	4.416
P值		0.005	<0.001	<0.001

表4 两组临床症状比较 $[(\bar{x} \pm s), 分]$

组别	n	Longo's ODS评分		CSS评分	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月
观察组	53	15.49±3.05	11.31±3.41	20.82±3.30	17.40±1.42
对照组	53	16.07±3.66	13.94±3.67	21.65±3.17	18.39±2.55
t值		0.886	3.822	1.321	2.469
P值		0.378	<0.001	0.190	0.015

表5 两组血清学指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	VIP(ng/L)		NO(μ mol/L)		SP(pg/mL)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
观察组	53	80.23±6.70	63.17±8.02	82.31±10.91	65.21±9.46	28.50±5.07	43.38±5.73
对照组	53	81.58±6.11	67.69±8.34	81.75±10.48	70.98±9.65	29.63±5.98	46.21±6.29
t值		1.084	2.844	0.270	3.109	1.049	2.421
P值		0.281	0.005	0.788	0.002	0.297	0.017

表6 两组并发症发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	n	出血	感染	肛门坠胀	排便失禁	尿潴留	总发生
观察组	53	1(1.89)	1(1.89)	3(5.66)	1(1.89)	0(0.00)	6(11.33)
对照组	53	3(5.66)	2(3.77)	4(7.55)	2(3.77)	1(1.89)	12(22.64)
χ^2 值							2.409
P值							0.121

正黏膜内脱垂并恢复直肠顺应性,解决 OOC 核心解剖异常^[11]。吻合器精准切除冗余组织,避免过度损伤肛门括约肌,缩短手术时间,减少术中出血,且吻合口愈合快,降低了感染风险,从而缩短住院时间^[12]。此外,STARR 术保留了直结肠管的正常生理结构与功能,提升了治疗效果与患者满意度。

肠道排便功能的正常运行依赖神经递质的平衡调节,VIP、NO、SP 在肠道动力与感觉传导中发挥关键作用^[13]。本研究发现,观察组血清 VIP、NO 水平低于对照组,SP 水平均高于对照组,提示 STARR 术可以改善 OOC 患者的肠道神经递质水平紊乱。在肠道神经调控中,VIP 与 NO 作为肠神

2.5 两组血清学指标比较

与对照组术后 3 个月相比,观察组 VIP、NO 水平降低,SP 水平升高,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 两组并发症发生率比较

两组并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

3 讨论

本研究结果显示,与对照组相比,观察组治疗总有效率更高,且手术指标改善程度更好,这一优势的核心原因在于两种术式的解剖复位理念与操作路径差异。传统手术通过阴道切口或肛门切口修补直肠前壁筋膜,虽能缓解直肠前突导致的梗阻,其临床疗效常受限于前突组织切除不彻底、未能同步处理合并的直肠内套叠等因素,导致术后复发风险较高,并可能因创面恢复缓慢或并发症控制需求而延长住院周期^[10]。STARR 术采用经肛微创路径,无需腹部或阴道切口,通过吻合器精准切除直肠冗余组织,同时修复直肠前突、绞

经系统中的抑制性神经递质,共同介导了肠道平滑肌的松弛与血管扩张,并通过促进肠液分泌、抑制水分吸收来调节肠道运动节律;其功能亢进可能导致肠道动力不足^[14]。SP 是兴奋性神经递质,主要由初级传入神经末梢释放,可收缩肠道平滑肌、增强肠道感觉敏感性,促进粪便排泄^[15]。STARR 术解除梗阻后,肠道慢性炎症消退,抑制 VIP、NO 水平,提高 SP 水平,改善胃肠道运动功能紊乱。

本研究中,观察组 CSS、Longo's ODS 评分均低于对照组,表明 STARR 术能更全面地改善患者排便症状。CSS 评分聚焦便秘核心症状,Longo's ODS 评分针对 OOC 特异性症状,两者改善证实 STARR 术通过重塑直结肠解剖结构,改善直肠的感觉、运动功能及顺应性,增强直肠的排空动力,从而促进排便功能的恢复,缓解患者临床症状,提升生活质量^[16]。在并发症方面,观察组总发生率低于对照组,但差异无统计学意义,可能是本研究纳入患者均来自同一家医院,可能存

(下转第 1092 页)

EGFR、ALK 突变与非小细胞肺癌临床病理特征及预后的关系研究

朱艳玲^{1*} 熊潭有¹ 郭春芳²

[摘要] 目的 探讨表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变与非小细胞肺癌(NSCLC)临床病理特征及预后的关系。方法 回顾性纳入2021年1月至2024年6月期间重庆市巴南区人民医院收治的NSCLC患者136例。分析EGFR突变阳性以及ALK融合阳性患者的临床病理特征。收集患者治疗开始后1年的无进展生存期(PFS)数据。应用多因素COX回归模型分析NSCLC患者PFS的影响因素。绘制生存曲线并比较EGFR突变、ALK融合阳性和阴性患者的PFS。结果 136例患者中,EGFR突变占41.91%(57/136),ALK融合占6.62%(9/136)。EGFR突变多见于女性、无吸烟史、腺癌、患者,与年龄、分化程度、病理分期、淋巴结转移无关,差异无统计学意义($P>0.05$)。ALK融合多见于女性、年龄<65岁、腺癌患者,与吸烟史、分化程度、病理分期以及淋巴结转移无关,差异无统计学意义($P>0.05$)。COX回归模型分析结果显示,EGFR突变阳性和ALK融合阳性均为影响NSCLC患者PFS的独立保护因素($P<0.05$)。EGFR突变阳性以及ALK融合阳性患者的1年PFS均显著长于阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 在NSCLC中EGFR突变率较高。EGFR突变和ALK融合与NSCLC患者治疗开始1年内的PFS有关。

[关键词] 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;间变性淋巴瘤激酶;病理特征;无进展生存期

Study on the relationship between EGFR/ALK mutations and clinicopathological features and prognosis in non-small cell lung cancer

ZHU Yanling^{1*}, XIONG Tanyou¹, GUO Chunfang²

[1. Respiratory and Critical Care Medicine Department, 2. Department of Pathology, People's Hospital of Chongqing Banan District (Banan Hospital of Chongqing Medical University), Chongqing, China 401320]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) and the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 136 NSCLC patients were admitted to Chongqing Banan District People's Hospital between January 2021 and June 2024 and were retrospectively enrolled in the study. The clinicopathological characteristics of patients positive for EGFR mutations and ALK fusions were analyzed, and data on 1-year progression-free survival (PFS) from treatment initiation were collected. A multivariate Cox regression model was used to analyze the factors influencing PFS in NSCLC patients. Survival curves were plotted to compare PFS between patients positive and negative for EGFR mutations and ALK fusions. **Results** Among the 136 patients, EGFR mutations were identified in 41.91% (57/136), and ALK fusions were found in 6.62% (9/136). EGFR mutations were more common in females, non-smokers, and patients with adenocarcinoma, but showed no significant association with age, degree of differentiation, pathological stage, or lymph node metastasis ($P>0.05$). ALK fusions were more frequent in females, patients under 65 years old, and those with adenocarcinoma, while no significant association was found with smoking history, degree of differentiation, pathological stage, or lymph node metastasis ($P>0.05$). Multivariate Cox regression analysis indicated that both positive EGFR mutation status and positive ALK fusion status were independent protective factors affecting PFS in NSCLC patients ($P<0.05$). The 1-year PFS of patients positive for either EGFR mutations or ALK fusions was significantly longer than that of their negative counterparts, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The EGFR mutation rate is relatively high in NSCLC. Both EGFR mutations and ALK fusions are associated with the 1-year PFS after initiation of treatment in NSCLC patients.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Anaplastic lymphoma kinase; Pathological features; Progression-free survival

基金项目:巴南区科卫联合医学科科研项目(BNWX202300110)

作者单位:1.重庆市巴南区人民医院(重庆医科大学附属巴南医院)呼吸与危重症医学科,重庆401320

2.重庆市巴南区人民医院(重庆医科大学附属巴南医院)病理科,重庆401320

*通信作者:朱艳玲, E-mail:zylingy066@163.com

肺癌起源于呼吸上皮细胞,在组织学分类上,非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)为主要的病理类型。该类型缺乏典型的早期临床表现,且具有高度侵袭性与早期转移倾向,致使大部分患者初诊时已进展至中晚期阶段而错过最佳治疗窗口,整体预后较差^[1]。NSCLC的发生和发展已被确认由一系列驱动基因突变所主导,且约有69%晚期患者携带至少一种可靶向治疗的驱动基因突变,包括表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, *EGFR*)、间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)、Kirsten大鼠肉瘤病毒等^[2]。其中,*EGFR*突变在亚洲患者中达40%~64%,针对该突变类型的酪氨酸激酶抑制剂在NSCLC的一线治疗中展现出良好的无进展生存期(Progression-free survival, PFS)获益和临床安全性,已成为标准治疗方案^[3]。由染色体易位导致的*ALK*融合约占NSCLC的3%~7%,其中以棘皮动物微管相关蛋白4(Echinoderm microtubule-associated protein-like 4, *EML4*)-*ALK*为最主要的融合类型,占*ALK*融合阳性病例的95%以上,针对这一靶点的*ALK*抑制剂在临床应用中同样亦已显示出显著的疾病控制效果^[4]。基于上述背景,本研究通过分析重庆市巴南区人民医院NSCLC患者的*EGFR*突变与*ALK*融合的情况,探讨其与临床病理特征及1年PFS的关联,以期为区域级医疗中心的诊疗实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集重庆市巴南区人民医院于2021年1月至2024年6月期间收治的136例NSCLC患者临床资料。纳入标准:①经组织病理学检查确诊为NSCLC^[5];②临床资料完整;③均完成驱动基因检测,对于存在*EGFR*突变或*ALK*融合的病例,均接受靶向治疗方案。排除标准:①存在共突变情况;②合并其他原发性恶性肿瘤;③心、肝、肾等器官合并严重功能障碍;④合并严重感染。剔除标准:失访。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

收集患者的年龄、性别、吸烟情况、病理类型^[5]、病理分期^[5]、肿瘤分化程度^[5]、淋巴结转移情况。查阅病历记录,收集患者治疗开始后1年的PFS数据。疾病进展的定义依据RECIST 1.1标准^[6]。PFS定义为:从开始接受特定抗肿瘤治疗之日起,至首次记录到疾病进展或任何原因导致死亡的时间。

1.2.2 *EGFR*突变检测

将临床组织样本使用10%福尔马林进行固定并制备成石蜡包埋保存。从中连续切取5张厚度为5 μm的切片,经由二甲苯与梯度乙醇进行脱蜡与水化处理,晾干后收集作为DNA来源。样本DNA的提取使用QIAGEN DNA Extraction Kit (QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Cat No. 56404)完成,当所提DNA的 A_{260}/A_{280} 比值介于1.8~2.0时,视为质量合格。通过聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)进行突变检测。预处理:37℃ 10 min, 1个循环;预变性:

95℃ 5 min, 1个循环;扩增:95℃ 15 s, 60℃ 60 s, 40个循环。结果判定标准如下:Ct值>36为*EGFR*突变阴性;Ct值≤36时,计算 $\Delta Ct(\Delta Ct = \text{突变检测 Ct} - \text{质控检测 Ct})$,若 ΔCt 小于对应Cut-Off值,则判定为该位点突变阳性,反之为阴性。

1.2.3 *ALK*融合检测

从石蜡切片中提取总RNA并逆转录为cDNA后,采用Taq DNA聚合酶进行荧光定量PCR扩增。该反应体系针对内参基因及*EML4-ALK*融合基因的特异性区域设计,通过探针水解释放荧光信号以实时监测扩增进程。实验过程中同步设立阴性与阳性对照。结果判定标准如下:若样本在FAM通道中出现扩增且Ct值≤36,则判定为*EML4-ALK*融合阳性;若无扩增或Ct值>39,则判定为阴性;若36<Ct值≤39,则需重复实验,若复测后Ct值仍落于此区间,判定为疑似阳性。

1.3 统计学方法

使用SPSS2 5.0统计分析收集的数据。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间对比应用 χ^2 检验。采用多因素COX回归模型分析NSCLC患者1年PFS的影响因素。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并通过Log-rank检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *EGFR*突变和*ALK*融合的临床病理特征分析

136例患者中,存在*EGFR*突变的共57例,占41.91%;存在*ALK*融合阳性的共9例,占6.62%。*EGFR*突变阳性患者的女性、无吸烟史、腺癌比例均显著高于阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。*EGFR*突变阳性和阴性患者的年龄、病理分期、分化程度以及淋巴结转移比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。*ALK*融合阳性患者的女性、年龄<65岁、腺癌比例均显著高于阴性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。*ALK*融合阳性和阴性患者的吸烟史、病理分期、分化程度以及淋巴结转移比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 NSCLC患者1年PFS的影响因素分析

将影响NSCLC患者预后的高危因素以及*EGFR*突变、*ALK*融合状态作为自变量,1年PFS作为因变量,构建多因素COX回归模型。结果显示,*EGFR*突变阳性以及*ALK*融合阳性均为影响NSCLC患者1年PFS的独立保护因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 *EGFR*突变、*ALK*融合与NSCLC患者预后的关系

136例患者治疗开始后1年内出现疾病进展73例,占比53.68%,整体PFS均值为 (9.18 ± 3.21) 月。生存曲线分析显示,*EGFR*突变阳性和*ALK*融合阳性患者的PFS均较阴性患者更长,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3、图1~2。

3 讨论

在NSCLC中,*EGFR*突变通过诱导激酶域构象改变或缺失,导致其下游促生存、增殖及侵袭信号通路处于配体非依赖性持续激活状态,从而驱动肿瘤恶性进展^[7]。本研究观察到*EGFR*突变率为41.91%,符合亚洲人群的流行病学特

表1 EGFR突变和ALK融合的临床病理特征分析 [n(%)]

项目	n	EGFR突变阳性(n=57)		ALK融合阳性(n=9)	
		n	χ ² 值 P值	n	χ ² 值 P值
性别			11.071 0.001		9.738 0.003
男	82	25(43.86)		1(11.11)	
女	54	32(56.14)		8(88.89)	
年龄(岁)			0.165 0.719		7.617 0.009
<65	48	19(33.33)		7(77.78)	
≥65	88	38(66.67)		2(22.22)	
吸烟史			9.833 0.003		1.987 0.271
有	44	10(17.54)		1(11.11)	
无	92	47(82.56)		8(88.89)	
病理类型			14.693 <0.001		4.618 0.039
腺癌	74	42(73.68)		8(88.89)	
鳞状细胞癌	62	15(26.32)		1(11.11)	
病理分期			0.029 0.866		0.515 0.685
I~II期	32	13(22.81)		3(33.33)	
III~IV期	104	44(77.19)		6(66.67)	
分化程度			1.733 0.435		0.689 0.737
高分化	23	9(15.79)		1(11.11)	
中分化	55	20(35.09)		3(33.33)	
低分化	58	28(49.12)		5(55.56)	
淋巴结转移			0.692 0.406		2.567 0.209
有	31	15(26.32)		4(44.44)	
无	105	42(73.68)		5(55.56)	

征。进一步分析显示,EGFR突变与女性、无吸烟史及腺癌病理类型显著相关,这与既往报道^[8]一致。而其与年龄、肿瘤分化程度、分期及淋巴结转移状态则无显著关联。这一发现具有明确的临床指导价值,提示对于女性、非吸烟的肺腺癌患者,不应因患者年龄、分期或是否出现淋巴结转移而放弃EGFR检测,同时应将此类患者作为EGFR-TKI疗法的重点潜在受益人群进行管理。本研究中,EGFR突变阳性患者表现出显著更长的1年PFS,且多因素分析确认其为NSCLC预后的独立保护因素。这一临床获益可能主要源于针对EGFR突变的靶向治疗策略,约90%的EGFR突变为经典类型(19号外显子缺失或21号外显子L858R点突变),这些突变导致EGFR酪氨酸激酶处于持续激活状态,而对EGFR酪氨酸激酶抑制剂具有高度敏感性,从而通过有效阻断致癌信号通路显著改善患者预后^[9]。EGFR 20号外显子T790M突变是导致第一/二代EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)药物耐药的主要机制。针对此类耐药患者,现有研究^[10]表明,在一线或二代EGFR-TKI治疗后序贯使用奥希替尼,能够将患者的中位PFS从11个月显著延长至24个月。

ALK基因融合生成的嵌合体蛋白,因其酪氨酸激酶结构域缺失正常的膜外调控部分,导致激酶发生不依赖配体的

表2 NSCLC患者1年PFS的多因素COX回归模型分析结果

参数	赋值	单因素分析			多因素分析		
		β值	HR(95% CI)值	P值	β值	HR(95% CI)值	P值
EGFR突变	阴性=0, 阳性=1	-0.781	0.458(0.271~0.773)	0.003	-0.679	0.507(0.313~0.821)	0.006
ALK融合	阴性=0, 阳性=1	-0.894	0.409(0.212~0.789)	0.008	-0.775	0.461(0.283~0.751)	0.002
男性	女性=0, 男性=1	0.442	1.556(0.629~3.848)	0.339			
年龄	原值输入	0.518	1.679(0.962~2.929)	0.068			
合并吸烟史	无吸烟史=0, 合并吸烟史=1	0.296	1.345(0.783~2.309)	0.284			
非腺癌	腺癌=0, 非腺癌=1	0.654	1.923(1.041~3.552)	0.037	0.165	1.179(0.927~1.501)	0.180
III~IV期	I~II期=0, III~IV期=1	0.842	2.321(1.302~4.138)	0.004	0.703	2.020(1.047~3.895)	0.034
中分化	高分化=0, 中分化=1, 低分化=2	0.370	1.448(1.013~2.068)	0.042	0.288	1.334(1.016~1.751)	0.038
低分化		0.683	1.980(1.085~3.164)	0.026	0.694	2.002(1.077~3.719)	0.028
合并淋巴结转移	无淋巴结转移=0, 合并淋巴结转移=1	0.715	2.044(1.144~3.652)	0.016	0.571	1.770(1.196~2.620)	0.004

表3 EGFR突变、ALK融合的1年PFS生存曲线分析

基因	突变情况	PFS均值(月)	标准误	95% CI值	χ ² 值	P值
EGFR突变	阳性	10.04	0.369	9.312~10.758	7.333	0.007
	阴性	8.57	0.375	7.836~9.304		
ALK融合	阳性	11.67	0.314	11.051~12.283	5.458	0.019
	阴性	9.01	0.286	8.447~9.569		

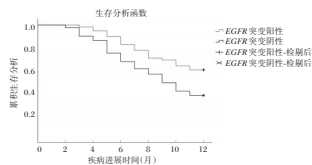


图1 EGFR突变的1年PFS生存曲线分析

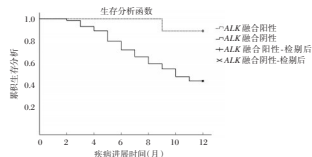


图2 ALK融合的1年PFS生存曲线分析

结构性持续激活,最终可驱动肿瘤细胞失控性增殖并抑制凋亡^[11]。本研究中,ALK融合的发生率为6.62%,与全球报道的NSCLC中3%~7%阳性率相符。在临床特征方面,ALK融合与女性、年龄<65岁及腺癌类型显著相关,而与吸烟史、分化程度、病理分期及淋巴结转移无显著关联。除吸烟史外,上述特征与已知的ALK阳性NSCLC人群分布基本一致^[12];吸烟史未呈现显著关联,可能与本研究ALK阳性样本量有限有关,该因素可能降低统计检验效力,导致潜在相关性未能充分体现。本研究结果显示,ALK融合阳性患者的1年PFS显著优于阴性患者,且ALK融合阳性是影响NSCLC患者PFS的独立保护因素。尽管ALK融合阳性的NSCLC具有易转移特性(常见于心包、胸膜、肝脏及中枢神经系统),但二代/三代ALK-TKI的应用能将此类患者的中位PFS、5年无进展生存率与总生存率大幅延长^[13]。此外,即使是一代药物克唑替尼,对于特定人群(如症状轻微、转移灶有限且无脑转移者)也能带来长期临床获益(中位治疗持续时间达43.3个月)^[14]。对于克唑替尼耐药或不耐受的ALK融合阳

性晚期 NSCLC 患者,恩沙替尼等药物能通过对抗 *ALK* 非依赖性耐药机制发挥作用,显著改善患者的 PFS。基于以上研究,推测不断完善的靶向治疗体系正是 *ALK* 融合阳性患者能够获得较好无进展生存的根本原因。

综上所述,针对 *EGFR* 基因筛查,临床应重点关注女性、年龄 <65 岁、无吸烟史且病理类型为腺癌的 NSCLC 患者;尽管本研究中吸烟史于 *ALK* 融合阳性未呈现显著关联,但基于既往研究结论,除女性、年龄 <65 岁及腺癌类型特征外,临床应对具有吸烟史的患者进行早期 *ALK* 基因筛查并据此指导靶向治疗,以实现更好的生存获益。

参考文献

- [1] 敬世霞,苏明萍,袁映红.川东北地区 3146 例新发肺癌病例特征分析[J].华南预防医学, 2021,47(11):1397-1400.
- [2] Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(2):612.
- [3] Le X, Nilsson M, Goldman J, et al. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: a promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021,16(2):205-
- [4] Tan AC, Pavlakakis N. Anti-Angiogenic Therapy in *ALK* rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(16):8863.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)[J].中华医学杂志, 2024,104(34):3175-3213.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009,45(2):228-47.
- [7] Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):173.
- [8] 伍锦凤,何杰.非小细胞肺癌中 *EGFR*、*ALK*、*ROS1* 基因突变和 *PD-L1* 表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志, 2022,38(9):1133-1136.
- [9] 杨利华,蔡颖.非小细胞肺癌驱动基因检测及其与临床病理特征的相关性[J].现代肿瘤医学, 2022,30(17):3139-3143.
- [10] 汪岳男,张欢欢,邹玉霞,等.获得性 *EGFR* T790M 突变晚期非小细胞肺癌患者序贯接受奥希替尼治疗的生存分析[J].安徽医科大学学报, 2023,58(7):1222-1227.
- [11] Gil M, Knetki - Wróblewska M, Niziński P, Strzemski M, Krawczyk P. Effectiveness of *ALK* inhibitors in treatment of CNS metastases in NSCLC patients[J]. Ann Med, 2023, 55(1):1018-1028.
- [12] 刘光峨,杨玲,李佩洁,等.贵州黔北地区 922 例非小细胞肺癌 *EGFR*、*ALK*、*ROS-1* 基因突变状态及其临床病理特征分析[J].中华肿瘤防治杂志, 2020,27(21):1691-1697.
- [13] Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, et al. Sustained improvement in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring *ALK* translocation: where are we running?[J]. Curr Oncol, 2023,30(5):5072-5092.
- [14] Urbanska EM, Koffeldt PR, Grauslund M, et al. Refining criteria for choosing the first-line treatment for real-world patients with advanced *ALK*-rearranged NSCLC [J]. Int J Mol Sci, 2025,26(13):5969.

(上接第 1088 页)

在选择偏倚;随访时间仅 3 个月,缺乏长期疗效与安全性数据;未探讨不同直肠前突程度患者的疗效差异,需后续开展多中心、大样本前瞻性研究验证。

综上所述,STARR 术治疗出口梗阻型便秘具有创伤小、疗效确切的优势,能改善患者便秘症状,改善肠道神经递质平衡,恢复肠道动力与感觉功能。

参考文献

- [1] Liu T, He S, Li Q, et al. Cap-assisted endoscopic sclerotherapy is effective for rectal mucosal prolapse associated outlet obstructive constipation[J]. Arab J Gastroenterol, 2023,24(2):85-90.
- [2] Duca I, Boja R, Dumitrascu DL. Assessment of defecation disorders using high-resolution MRI-defecography[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2023,167(4):357-361.
- [3] 戴敏,郭光丽,王芳,等.手术联合自拟益气健脾润肠通便方治疗女性直肠前突所致出口梗阻型便秘的效果观察[J].中国现代医学杂志, 2021,31(14):7-12.
- [4] Lian T, Wang N. Stapled trans-anal rectal resection can improve constipation symptoms and inflammatory reaction of patients with outlet obstructive constipation [J]. Am J Transl Res, 2021,13(10):11472-11481.
- [5] Frigerio M, Barba M, Volontè S, et al. Surgical management of rectovaginal fistula after stapled transanal rectal resection for prolapsed hemorrhoids[J]. Int Urogynecol J, 2023,34(9):2325-2327.
- [6] 中国医师协会肛肠医师分会.便秘外科诊治指南(2017)[J].中华胃肠外科杂志, 2017,20(3):241-243.
- [7] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组.中国成人慢性便秘评估与外科处理临床实践指南(2022版)[J].中华胃肠外科杂志, 2022,25(1):1-9.
- [8] Agachan F, Chen T, Pfeifer J, et al. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients[J]. Dis Colon Rectum, 1996,39(6):681-685.
- [9] Altomare DF, Spazzafumo L, Rinaldi M, et al. Set-up and statistical validation of a new scoring system for obstructed defaecation syndrome[J]. Colorectal Dis, 2008,10(1):84-88.
- [10] Driouch J, Bausch D, Thaher O. Short- and mid-term functional outcomes of STARR procedure in obstructed defecation syndrome[J]. Minerva Surg, 2025,80(3):214-223.
- [11] 徐乐臣,沈家华,杨新庆.经肛吻合器直肠切除术治疗女性出口梗阻型便秘临床效果观察[J].中国医学物理学杂志, 2021,38(4):480-484.
- [12] Mohamed RO, Shafik AA, Elbarmelgi YM, et al. Stapled Trans-anal Rectal Resection Using Single Versus Double Stapler in Surgical Management of Obstructed Defecation: A Randomised Clinical Trial[J]. Indian J Surg, 2025,87(2):344-350.
- [13] 宋春刚,刘平,赵娜,等.化痔通便汤联合普芦卡必利治疗前列腺增生术后便秘患者的疗效及对血清 VIP、MTL 水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志, 2025,17(7):1204-1207.
- [14] 吴礼龙,王桃丽,冯春玲,等.扶阳通便汤治疗慢传输型便秘的作用机制研究[J].上海中医药大学学报, 2025,39(S1):107-110.
- [15] 马莉,唐甜甜,张薇薇,等.热敏灸治疗中风后气虚型便秘的疗效观察及对血清 SP、VIP 水平的影响[J].上海针灸杂志, 2023,42(3):251-255.
- [16] 赵丙晖,江泽,姜国胜.经肛吻合器直肠切除术治疗出口梗阻型便秘的临床应用研究[J].现代消化及介入诊疗, 2025,30(7):785-789.

UBE对腰椎管狭窄症患者炎症因子、疼痛因子、神经损伤因子的影响

邵楠¹ 张胜国¹ 贾梓超¹ 董巍¹ 赵小魁¹ 安立琨^{2*}

[摘要] 目的 研究单侧双通道内镜(UBE)对腰椎管狭窄症(LSS)患者炎症因子、疼痛因子、神经损伤因子的影响。方法 纳入2023年7月至2025年1月应急管理部应急总医院LSS患者80例,依据随机数字表法分为试验组、对照组各40例,对照组行开放减压融合手术(ODFS)治疗,试验组行UBE治疗。观察两组围术期指标;术前、术后6个月腰椎功能;术前、术后7d血清白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子;疼痛程度及血清P物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)、神经肽Y(NPY)等疼痛因子;血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经丝轻链(NFL)、降钙素基因相关肽(CGRP)等神经损伤因子。观察两组临床疗效、术后并发症。结果 试验组术中出血量、切口长度小于对照组,手术时间、术后下地时间及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后6个月,两组Oswestry功能障碍指数(ODI)评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后7d,试验组IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、VAS评分、NPY、5-HT、SP、GFAP及NFL均低于对照组,CGRP高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组优良率、并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 UBE治疗可减轻LSS患者机体炎症反应,缓解患者术后疼痛,改善神经损伤因子水平,可达到与ODFS一致的疗效,且具有创伤小、并发症少、术后恢复快等优势。

[关键词] UBE;开放减压融合手术;腰椎管狭窄症;炎症因子;疼痛因子;神经损伤因子

Effects of UBE on inflammatory factors, pain factors, and nerve injury factors in patients with lumbar spinal stenosis

SHAO Nan¹, ZHANG Shengguo¹, JIA Zichao¹, DONG Wei¹, ZHAO Xiaokui¹, AN Likun^{2*}

(1. Department of Orthopedics, Emergency General Hospital of the Ministry of Emergency Management, Beijing, China, 100028; 2. Department of Orthopedics, Shijingshan Campus of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100043)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effects of unilateral dual-channel endoscopy (UBE) on inflammatory factors, pain factors and nerve injury factors in patients with lumbar spinal stenosis (LSS). **Methods** A total of 80 patients with LSS at our hospital from July 2023 to January 2025 were included and divided into an experimental group and a control group, with 40 cases in each group, using the random number table method. The control group underwent with open decompression and fusion surgery (ODFS), while the experimental group received treatment with UBE. The perioperative indicators in both groups, lumbar function before and 6 months after the operation, inflammatory factors such as serum interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before the operation and 7 days after the operation were observed. The degree of pain and pain factors such as serum substance P (SP), serotonin (5-HT), and neuropeptide Y (NPY), serum glial fibrillary acidic protein (GFAP), neurofilament light chain (NFL), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and other neuroinjury factors were measured and analyzed. The clinical efficacy and postoperative complications of the two groups were assessed. **Results** The intraoperative blood loss and incision length in the experimental group were both less than those in the control group. The operation time, postoperative ambulation time and hospital stay in the experimental group were all shorter than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Six months after the operation, there was no statistically significant difference in Oswestry Disability Index (ODI) scores between the two groups. ($P>0.05$). Seven days after the operation, levels of IL-1 β , IL-8, TNF- α , VAS score, NPY, 5-HT, SP, GFAP, and NFL were all lower in the experimental group compared to the control group. Additionally, CGRP was higher in the experimental

基金项目:“扬帆”计划临床技术创新项目(2021241)

作者单位:1. 应急管理部应急总医院骨科,北京 100028

2. 首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院区骨科,北京 100043

*通信作者:安立琨, E-mail:alkxman@126.com

group than in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the comparison of excellent and good rates and the incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** UBE in the treatment of LSS can reduce the body's inflammatory response, alleviate postoperative pain in patients, improve levels of nerve injury factors, enhance lumbar function, achieve the same therapeutic effect as ODFS, and offer advantages such as minimal trauma, few complications, and rapid postoperative recovery.

[KEY WORDS] UBE; Open decompression and fusion surgery; Lumbar spinal stenosis; Inflammatory factors; Pain factor; Nerve injury factor

腰椎管狭窄症(Lumbar spinal stenosis, LSS)是脊柱退行性病变的主要类型。开放减压融合手术(Open decompression and fusion surgery, ODFS)为临床LSS的传统术式,但因其术中操作对局部组织损伤较大,常易引发局部炎症反应,导致患者术后疼痛。单侧双通道内镜(Unilateral biportal endoscopic, UBE)为新型脊柱内镜,具有视野清晰、减压彻底、创伤小等特点^[1]。神经损伤因子是和神经损伤相关的化学物质,手术操作常易导致神经损伤,致使神经损伤因子异常表达^[2]。本研究将分析UBE、ODFS对LSS患者炎症因子、疼痛因子、神经损伤因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2023年7月至2025年1月应急管理部应急总医院LSS患者80例,依据随机数字表法将所有患者分别纳入试验组、对照组各40例,两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。纳入标准:①诊断符合《退行性腰椎管狭窄症诊疗专家共识》^[3]LSS标准者;②首次行手术治疗者;③知情同意者;④3~6个月保守治疗效果不佳者;⑤单侧LSS者。排除标准:①骨折、肿瘤、结核等因素导致LSS者;②脊柱手术史者;③手术不耐受者;④椎间孔严重狭窄者;⑤合并严重内科疾病者;⑥凝血功能障碍者;⑦腰椎滑脱、失稳者;⑧合并炎症疾病者;⑨依从性差者。本研究经本院伦理委员会批准。

表1 两组基线资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

指标	试验组	对照组	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	65.20±3.80	65.58±3.88	0.443	0.659
病程(年)	3.22±0.35	3.14±0.31	1.082	0.283
性别				
男	26(65.00)	23(57.50)	0.474	0.491
女	14(35.00)	17(42.50)		
病变节段				
L ₃₋₄ 段	4(10.00)	6(15.00)	0.962	0.618
L ₄₋₅ 段	20(50.00)	16(40.00)		
L ₅ ~S1段	16(40.00)	18(45.00)		
ASA分级				
I级	31(77.50)	35(87.50)	1.385	0.239
II级	9(22.50)	5(12.50)		

1.2 治疗方法

对照组行ODFS治疗。患者全麻,取俯卧位,切开软组织暴露椎板后,置入椎弓根螺钉。根据狭窄情况进行减压术(椎板切除术、侧隐窝减压术)。行椎间植骨融合。

试验组行UBE治疗。患者全麻,取俯卧位,U型垫置于腹部,C臂机标记病变节段,于中线旁约1~1.5 cm位切开,一次切至腰背筋膜,建立观察及操作通道,置入镜头及等离

子刀,清除椎板责任间隙软组织,显露下关节突及椎板,高速磨钻将责任间隙上位椎板下缘及上、下关节突内侧缘磨除,摘除肥厚增生的黄韧带,扩大侧隐窝,进一步松解神经根,减压硬膜囊,清除残碎组织,止血、确认无误后留置椎管内引流管一根,将内镜退出,缝合切口。

1.3 观察指标

1.3.1 围术期指标

观察两组患者术中出血量、手术时间、切口长度、术后下地时间、住院时间等围术期指标。

1.3.2 腰椎功能

术前、术后6个月,以Oswestry功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)^[4]评价两组患者腰椎功能。

1.3.3 炎症因子

术前、术后7 d,清晨采集两组患者5 mL空腹肘部静脉血,离心机(4 000 r/min,离心半径10 cm,4℃)离心10 min,提取血清,以酶联免疫法检测两组患者白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子水平。试剂盒购于优利科(上海)生命科学有限公司。

1.3.4 疼痛程度、疼痛因子

术前、术后7 d,以视觉模拟评分法(Visual Analogue Score, VAS)^[5]评价两组患者疼痛程度,取1.3.3中血清,以酶联免疫法检测两组患者血清P物质(Substance P, SP)、5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)、神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)等疼痛因子水平。试剂盒购于亚科因(武汉)生物技术有限公司。

1.3.5 神经损伤因子

术前、术后7 d,取1.3.3中血清,以酶联免疫法检测两组患者胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经丝轻链(Neurofilament light chain, NFL)、降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经损伤因子。试剂盒购于武汉维克赛思科技有限公司。

1.3.6 临床疗效

术后6个月,依据MacNab标准^[6]评价两组临床疗效。优:恢复正常活动,无腰腿疼;良:偶有腰腿疼,不影响正常活动;可:间歇性腰腿疼,影响正常活动;差:明显腰腿疼,严重影响正常活动。优良率=(优患者例数+良患者例数)/患者总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.7 术后并发症

观察两组患者感染、神经根损伤、硬膜囊破裂等并发症。

1.4 统计学方法

以统计软件SPSS 25.0分析数据,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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围术期指标比较

试验组术中出血量、切口长度、手术时间均小于对照组,手术时间、术后下地时间及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组围术期指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术中出血量 (mL)	手术时间 (min)	切口长度 (cm)	术后下地时间 (d)	住院时间 (d)
试验组	49.64±5.33	82.08±8.54	1.86±0.20	1.21±0.13	6.19±0.63
对照组	105.39±12.81	108.51±12.20	2.52±0.27	1.82±0.19	8.02±0.83
t 值	25.413	10.632	12.423	16.758	11.107
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组腰椎功能比较

术后6个月,两组ODI评分低于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后6个月,两组ODI评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组炎症因子比较

术后7d,两组IL-1 β 、IL-8、TNF- α 均低于术前,试验组IL-1 β 、IL-8、TNF- α 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组疼痛评分、疼痛因子比较

术后7d,两组VAS评分及NPY、5-HT、SP均低于术前,

表3 两组腰椎功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ODI评分(分)	
	术前	术后6个月
试验组	40.52±4.26	23.75±2.57 ^a
对照组	40.35±4.23	23.88±2.64 ^a
t 值	0.181	0.223
P 值	0.857	0.824

注:与术前比较,^a $P < 0.05$ 。

且试验组VAS评分及NPY、5-HT、SP均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组神经损伤因子比较

术后7d,两组GFAP、NFL均低于术前,CGRP均高于术前,且试验组GFAP、NFL均低于对照组,CGRP高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

2.6 两组临床疗效比较

两组优良率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表7。

表7 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	优	良	可	差	优良率
试验组	30(75.00)	8(20.00)	1(2.50)	1(2.50)	38(95.00)
对照组	25(62.50)	11(27.50)	3(7.50)	1(2.50)	36(90.00)
χ^2 值					0.180
P 值					0.671

2.7 两组术后并发症比较

两组并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表8。

表4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β (pg/mL)		IL-8(μ g/L)		TNF- α (ng/L)	
	术前	术后7d	术前	术后7d	术前	术后7d
试验组	12.46±1.38	4.80±0.52 ^a	132.09±15.24	53.28±5.57 ^a	6454.28±648.39	2584.37±260.54 ^a
对照组	12.38±1.35	6.17±0.63 ^a	130.87±15.21	69.54±7.23 ^a	6449.00±646.34	3652.17±368.74 ^a
t 值	0.262	10.607	0.358	11.268	0.037	14.958
P 值	0.794	<0.001	0.721	<0.001	0.971	<0.001

注:与术前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组疼痛因子及疼痛评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VAS评分(分)		SP(μ g/L)		5-HT(μ g/L)		NPY(μ g/L)	
	术前	术后7d	术前	术后7d	术前	术后7d	术前	术后7d
试验组	5.81±0.61	1.68±0.18 ^a	21.84±2.34	11.15±1.22 ^a	852.06±87.69	511.34±53.09 ^a	190.33±21.07	103.55±12.27 ^a
对照组	5.78±0.59	1.96±0.21 ^a	21.80±2.30	13.25±1.53 ^a	850.28±87.58	567.05±58.94 ^a	186.06±21.00	136.86±15.44 ^a
t 值	0.224	6.403	0.077	6.787	0.091	4.442	0.908	10.682
P 值	0.824	<0.001	0.939	<0.001	0.928	<0.001	0.367	<0.001

注:与术前比较,^a $P < 0.05$ 。

表6 两组神经损伤因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GFAP(ng/mL)		NFL(pg/mL)		CGRP(pg/mL)	
	术前	术后7d	术前	术后7d	术前	术后7d
试验组	5.87±6.04	2.78±0.29 ^a	23.54±2.57	10.65±1.14 ^a	55.95±5.87	72.86±7.41 ^a
对照组	5.82±6.01	3.11±0.32 ^a	23.50±2.52	12.97±1.35 ^a	56.21±5.90	67.64±6.94 ^a
t 值	0.037	4.833	0.070	8.304	0.198	3.252
P 值	0.971	<0.001	0.944	<0.001	0.844	0.002

注:与术前比较,^a $P < 0.05$ 。

表8 两组术后并发症比较 [n(%)]

组别	感染	神经根损伤	硬膜囊破裂	腰椎不稳	合计
试验组	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.50)
对照组	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	4(10.00)
χ^2 值					0.853
P值					0.356

3 讨论

本研究中,试验组术中出血量、切口长度、手术时间均小于对照组,手术时间、术后下地时间及住院时间均短于对照组,但术后6个月,两组ODI评分、优良率比较差异无统计学意义,说明UBE治疗可减小LSS患者手术创伤,促进患者术后恢复,且手术效果和ODFS一致。UBE以多裂肌三角区为减压起始点,可有效减少肌肉、神经损伤,UBE观察通道和操作通道互不影响,可多方向探查椎管内情况,髓核清除效率高,椎管减压范围大。UBE切口小,无需剥离椎旁肌及强力牵拉肌肉,可维持脊柱稳定性,术后腰椎功能恢复快,UBE视野清晰,可避免伤及血管,术中出血量小,术后恢复快^[7-9]。

本研究中,术后7d试验组炎症因子、VAS评分及疼痛因子均低于对照组,说明相较于ODFS,UBE治疗可减轻LSS患者机体炎症反应,缓解患者术后疼痛。手术创伤可启动损伤相关分子模式,激活机体免疫,引发炎症反应,加重机体损伤。手术可导致局部神经损伤,刺激相关感受器,释放大量疼痛因子,引发疼痛。炎症反应可激活痛觉感受器,促进血管扩张,加快血浆渗出,加重炎症反应,导致恶性循环^[9]。UBE创伤小,可有减轻对机体刺激,避免机体免疫过度激活,从而减少产生促炎细胞因子、趋化因子及疼痛因子;UBE术中持续冲洗可使炎症介质、组织碎片等随水流出,避免其诱发炎症-疼痛恶性循环,从而降低术后炎症、疼痛因子水平^[10]。

本研究中,术后7d试验组GFAP、NFL均低于对照组,CGRP高于对照组,说明UBE治疗可减小LSS患者神经损伤,改善神经损伤因子水平。GFAP为星形胶质细胞(Astrocyte, Ast)分泌的中间丝蛋白,参与Ast细胞骨架构成,维持其细胞功能;GFAP可激活神经炎症反应,导致神经元渗透压异常,引发并加重神经元损伤^[11-12]。NFL是轴突的重要组成部分,可维持神经纤维弹性、轴浆运输及神经冲动传导,促进轴突生长并维持正常功能,其异常表达常提示神经损伤^[13]。CGRP可促进血管扩张、营养神经,改善脊髓、脊神经微循环,诱导轴突出芽,提高神经细胞活性。CGRP维持神经细胞Ca²⁺稳定,抑制小胶质细胞、巨噬细胞过度激活,缓解神经炎症反应,避免神经损伤^[14]。脊髓、脊神经损伤可导致GFAP、NFL、CGRP释放进入血液。UBE创伤小,可避免免疫、炎症反应过度激活,可减少神经损伤的几率^[15]。本研究中,两组并发症发生率比较差异无统计学意义,但试验组未发生神经根损伤、硬膜囊破裂及腰椎不稳,说明UBE可能具有减少LSS患者术后并发症的优势。

综上所述,UBE治疗可减轻LSS患者机体炎症反应,缓解患者术后疼痛,改善神经损伤因子水平,可达到与ODFS一致的疗效,且具有创伤小,并发症少,术后恢复快等优势。

参考文献

- [1] 毕海峰,王川.单侧双通道内镜下行ULBD对腰椎多节段中央型椎管狭窄疗效观察[J].转化医学杂志,2025,14(1):164-168.
- [2] Feng GY, Zhang NL, Liu XW, et al. Serum response factor promotes axon regeneration following spinal cord transection injury[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(9): 1956-1960.
- [3] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会,中国老年保健协会骨科微创分会.退行性腰椎管狭窄症诊疗专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2023,16(2):97-103.
- [4] 郭函,刘家伦,任龙喜,等.基于椎板减压窗体表垂直投影定位的UBE治疗腰椎管狭窄症的临床疗效[J].保健医学研究与实践,2024,21(Z2):162-168.
- [5] 张自婕,郭凯瑞,焦宁华,等.复方阿嗟米特治疗重度糜烂性胃炎并发消化不良患者的效果及其对胃黏膜功能恢复的影响[J].感染、炎症、修复,2024,25(2):100-103.
- [6] I Macnab. Negative disc exploration. An analysis of the causes of nerve-root involvement in sixty-eight patients[J]. J Bone Joint Surg Am, 1971, 53(5): 891-903.
- [7] Li X, Liu J, Liu Z. Comparison of the results of open PLIF versus UBE PLIF in lumbar spinal stenosis: postoperative adjacent segment instability is lesser in UBE[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 543.
- [8] Zhuang HX, Guo SJ, Meng H, et al. Unilateral biportal endoscopic spine surgery for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Rev ODFS Pharmacol Sci, 2023, 27(11): 4998-5012.
- [9] Savic Vujovic K, Zivkovic A, Dozic I, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarkers in Postoperative Pain Modulation in Surgically Treated Patients with Laryngeal Cancer-Pilot Study[J]. Cells, 2023, 12(10): 1391.
- [10] Zhou S, A J, Xu X, et al. Comparison of surgical invasiveness and hidden blood loss between unilateral double portal endoscopic lumbar disc extraction and percutaneous endoscopic interlaminar discectomy for lumbar spinal stenosis[J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 778.
- [11] 张慧影,童强,张秋侠.丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗小动脉闭塞型脑卒中的疗效研究[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(8):1550-1554.
- [12] Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(3): 158-172.
- [13] Fraussen J, In't Veld SGJG, van Laake-Geelen CCM, et al. Longitudinal Plasma Biomarker Profiles Predict Neurological Outcome in Traumatic Spinal Cord Injury[J]. Ann Neurol, 2025, 97(6): 1180-1189.
- [14] Stewart AN, Bosse-Joseph CC, Kumari R, et al. Nonresolving Neuroinflammation Regulates Axon Regeneration in Chronic Spinal Cord Injury[J]. J Neurosci, 2025, 45(1): e1017242024.
- [15] Song Q, Zhu B, Zhao W, et al. Full-Endoscopic Lumbar Decompression versus Open Decompression and Fusion Surgery for the Lumbar Spinal Stenosis: A 3-Year Follow-Up Study[J]. J Pain Res, 2021, 14(1): 1331-1338.

LST患者癌变危险因素的回归模型建立及其诊断价值

马春雷* 肖健存 李旭 王艳

[摘要] **目的** 分析结直肠侧向发育型肿瘤(LST)患者的临床病理特征,探讨LST发生癌变的危险因素,并构建logistic回归模型评估其诊断价值。**方法** 收集2021年1月1日至2024年5月31日于北京京煤集团总医院消化内镜中心接受内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗的95例结直肠侧向发育型肿瘤(LST)患者资料。记录患者基本信息、内镜表现、ESD治疗情况及术后病理。根据病理将患者分为非癌变组与癌变组,采用单因素及多因素logistic回归分析筛选癌变独立危险因素并构建回归模型,通过受试者工作特征(ROC)曲线评估模型区分能力。**结果** LST各内镜分型组在病变部位、日本窄带成像专家分型(JNET)分型、术中出血、术后病理方面差异有统计学意义($P<0.05$)。癌变组与非癌变组在JNET分型、LST内镜分型方面差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,JNET分型(2A型、2B型)为结直肠LST癌变的独立危险因素($P<0.05$)。构建的logistic回归模型ROC曲线下面积(AUC)为0.842(95%CI: 0.758~0.926),敏感度为0.625,特异度为0.901,模型区分度良好($P<0.05$)。**结论** 基于JNET分型构建的Logistic回归模型对结直肠LST癌变风险具有良好的区分效能,或可为临床早期识别高危病变提供参考。

[关键词] 结直肠侧向发育型肿瘤;癌变;危险因素;Logistic回归模型;内镜黏膜下剥离术

Establishment of a regression model for carcinogenic risk factors in LST patients and assessment of its diagnostic value

MA Chunlei*, XIAO Jiancun, LI Xu, WANG Yan

(Department of Gastroenterology, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing, China, 102300)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinicopathological characteristics of patients with colorectal laterally spreading tumors (LSTs), explore the risk factors for canceration in LSTs, and construct a logistic regression model to evaluate its diagnostic value. **Methods** Data was collected from 95 patients with colorectal laterally spreading tumors (LSTs) who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) at the Digestive Endoscopy Center of Beijing Jingmei Group General Hospital from January 1, 2021, to May 31, 2024. Patient baseline information, endoscopic findings, ESD treatment details, and postoperative pathology were recorded. Patients were divided into a non-cancerous group and a cancerous group based on postoperative pathology. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify independent risk factors for canceration and to construct a regression model. The discriminatory ability of the model was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Statistically significant differences were observed among the different LST endoscopic classification groups in terms of lesion location, Japan Narrow-band Imaging Expert Team (JNET) classification, intraoperative bleeding, and postoperative pathology ($P<0.05$). Comparisons between the cancerous and non-cancerous groups showed statistically significant differences in JNET classification and LST endoscopic classification ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that JNET classification (types 2A and 2B) was an independent risk factor for canceration in colorectal LSTs ($P<0.05$). The constructed logistic regression model yielded an area under the ROC curve (AUC) of 0.842 (95%CI: 0.758~0.926), with a sensitivity of 0.625 and a specificity of 0.901, indicating good discriminatory ability ($P<0.05$). **Conclusion** The logistic regression model based on JNET classification demonstrates good predictive performance for the risk of canceration in colorectal LSTs and may serve as a reference for the early clinical identifica-

基金项目:北京京煤集团总医院院级科研自主项目(ZZ2024-29)

作者单位:北京京煤集团总医院消化科,北京102300

*通信作者:马春雷, E-mail:machunlei2025@163.com

tion of high-risk lesions.

[KEY WORDS] Laterally spreading tumors; Malignant transformation; Risk factors; Logistic regression model; Endoscopic submucosal dissection

结直肠侧向发育型肿瘤 (laterally spreading tumors, LST) 是一种直径常 >10 mm 且侧向生长的结直肠表浅病变, 其恶变率显著高于传统腺瘤, 韦二丹等^[1]报道癌变率为 14.29%, 其中结节混合型 (LST-granular nodular mixed type, LST-G-M) 与假凹陷型 (LST-nongranular pseudodepressed type, LST-NG-PD) 亚型风险尤高^[2-3]。通过内镜特征预测癌变风险是临床重点, 直径 ≥ 2 cm、病灶位于直肠及特定亚型为独立危险因素^[4-7]。基于此构建风险模型对指导治疗与随访至关重要, 但目前尚缺乏综合关键指标的便捷预测工具。本研究回顾性分析单中心 LST 患者资料, 构建 Logistic 回归模型, 为早期精准识别高危病变提供量化依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2021 年 1 月至 2024 年 5 月于北京京煤集团总医院行内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 的 95 例结直肠 LST 患者。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 符合 LST 诊断标准^[8]; 术前无淋巴结或远处转移; ESD 完整切除

且病理标本完整; 临床资料齐全。排除标准: 带蒂息肉、进展期癌或非 LST 平坦型病变; 术前提示黏膜下深层浸润 (≥ 1 000 μm) 或不可切除; 结直肠癌病史、活动期炎症性肠病或同期外科手术; ESD 不完整或严重并发症致病理无法评估; 关键资料缺失。均对本研究知情同意, 并自愿签署知情同意书。本研究已通过北京京煤集团总医院伦理委员会审核。

1.2 临床资料收集

通过医院电子病历系统回顾性收集 95 例患者的临床资料, 包括基本信息 (性别、年龄、吸烟史、饮酒史)、内镜表现与治疗特征 [LST 内镜分型、病变最大径、部位、是否合并其他息肉、日本电子内镜协会窄带成像专家分型 (Japan NBI Expert Team classification, JNET) 分型、ESD 操作时间、术中出血及穿孔]、病理学结果。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 标准, 将高级别上皮内瘤变、黏膜层癌及黏膜下层癌纳入癌变组 (n=24), 腺瘤性息肉、增生性息肉、低级别上皮内瘤变纳入非癌变组 (n=71)。数据采用双人独立录入并管理。

表 1 不同 LST 内镜分型患者的临床病理特征比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$), M(P25, P75)]

特征	LST-G-H(n=33)	LST-G-M(n=24)	LST-NG-F(n=36)	LST-NG-PD(n=2)	χ^2/F	P 值
性别					2.090	0.657
男	21(63.64)	13(54.17)	20(55.56)	2(100.00)		
女	12(36.36)	11(45.83)	16(44.44)	0(0.00)		
年龄(岁)	62.09±10.49	63.46±10.80	59.31±8.63	69.50±12.02	1.369	0.257
吸烟史					0.733	0.915
有	6(18.18)	3(12.50)	6(16.67)	0(0.00)		
无	27(81.82)	21(87.50)	30(83.33)	2(100.00)		
饮酒史					2.361	0.433
有	4(12.12)	3(12.50)	6(16.67)	1(50.00)		
无	29(87.88)	21(87.50)	30(83.33)	1(50.00)		
病变最大径	2.00(1.50, 2.45)	2.20(1.80, 2.50)	2.00(1.65, 2.20)	2.85(2.53, 3.01)	1.722	0.085
病变部位					24.815	0.029
回盲部	9(27.27)	4(16.67)	3(8.33)	0(0.00)		
升结肠	8(24.24)	3(12.50)	7(19.44)	1(50.00)		
横结肠	8(24.24)	2(8.33)	14(38.89)	0(0.00)		
降结肠	2(6.06)	3(12.50)	2(5.56)	0(0.00)		
乙状结肠	3(9.09)	3(12.50)	7(19.44)	0(0.00)		
直肠	3(9.09)	9(37.50)	3(8.33)	1(50.00)		
合并其他息肉					0.291	0.949
有	17(51.52)	14(58.33)	20(55.56)	1(50.00)		
无	16(48.48)	10(41.67)	16(44.44)	1(50.00)		
JNET 分型					32.107	0.000
1 型	8(24.24)	2(8.33)	20(55.56)	0(0.00)		
2A 型	20(60.61)	10(41.67)	13(36.11)	0(0.00)		
2B 型	5(15.15)	12(50.00)	3(8.33)	2(100.00)		
ESD 操作时间(min)	101.55±28.76	120.42±32.48	105.89±28.91	108.50±19.09	1.976	0.123
术中出血					6.992	0.041
有	22(66.67)	21(87.50)	20(55.56)	1(50.00)		
无	11(33.33)	3(12.50)	16(44.44)	1(50.00)		
穿孔					6.848	0.077
有	1(3.03)	6(25.00)	4(11.11)	0(0.00)		
无	32(96.97)	18(75.00)	32(88.89)	2(100.00)		
术后病理					46.397	0.007
腺瘤性息肉	23(69.70)	11(45.83)	25(69.44)	0(0.00)		
增生性息肉	1(3.03)	0(0.00)	4(11.11)	0(0.00)		
HGIN	5(15.15)	8(33.33)	2(5.56)	0(0.00)		
LGIN	2(6.06)	2(8.33)	3(8.33)	0(0.00)		
黏膜层癌	1(3.03)	1(4.17)	2(5.56)	2(100.00)		
黏膜下层癌	1(3.03)	2(8.33)	0(0.00)	0(0.00)		

1.3 统计学方法

用SPSS 26.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布者以[M(P25, P75)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用二元Logistic回归进行多因素分析。通过受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评估模型区分度。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同LST内镜分型患者的临床病理特征比较

LST-G-H组、LST-G-M组、LST-NG-F组、LST-NG-PD组比较,病变部位、JNET分型、术中出血、术后病理比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 结直肠LST癌变的单因素分析

癌变组与非癌变组比较,JNET分型、LST内镜分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 结直肠LST癌变的多因素分析

为控制混杂因素,将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素logistic回归分析中作为自变量,以是否癌变为因变量(否=1,是=2)。Logistic回归分析结果显示,JNET分型(2A型、2B型)为结直肠LST癌变的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 预测模型的构建、评估与验证

基于多因素logistic回归分析结果,构建预测LST癌变风险的logistic回归模型,绘制ROC曲线评估模型区分效能,结果显示,AUC为0.842(95%CI:0.758~0.926),敏感度为0.625,特异度为0.901,模型区分度良好($P < 0.05$)。见图1。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示模型校准度良好($\chi^2=8.914, P=0.350$)。

3 讨论

本研究聚焦LST,探讨内镜指标对其癌变风险的独立诊断价值。LST作为一种特殊浅表病变,ESD通过在病灶表面黏膜切开,完整剥离瘤体并闭合创面,具有整块切除率高、切除范围广、复发风险低及并发症少等优势^[9]。ESD的普及为LST根治性切除创造了条件,但术前准确判别病理性质对治疗策略优化及患者预后改善至关重要。既往评估LST癌变风险多依赖宏观形态特征,如Chen等^[10]指出直肠位置、直径 ≥ 20 mm及高龄是“裙边”特征LST的危险因素。

表2 结直肠LST癌变的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目	癌变组 (n=24)	非癌变组 (n=71)	χ^2/H U值	P值
性别			0.791	0.374
男	16(66.67)	40(56.34)		
女	8(33.33)	31(43.66)		
年龄(岁)	62.71 \pm 11.62	61.14 \pm 9.42	0.664	0.508
吸烟史			0.019	0.892
有	4(16.67)	11(15.49)		
无	20(83.33)	60(84.51)		
饮酒史			0.095	0.758
有	4(16.67)	10(14.08)		
无	20(83.33)	61(85.92)		
病变最大径(cm)	2.20(1.95, 2.50)	2.00(1.50, 2.00)	1.947	0.052
病变部位			3.607	0.640
回盲部	3(12.50)	13(18.31)		
升结肠	7(29.17)	12(16.90)		
横结肠	4(16.67)	20(28.17)		
降结肠	1(4.17)	6(8.45)		
乙状结肠	4(16.67)	9(12.68)		
直肠	5(20.83)	11(15.49)		
合并其他息肉			0.168	0.682
有	14(58.33)	38(53.52)		
无	10(41.67)	33(46.48)		
JNET分型			32.032	0.000
1型	0(0.00)	30(42.25)		
2A型	9(37.50)	34(47.89)		
2B型	15(62.50)	7(9.86)		
ESD操作时间(min)	117.25 \pm 29.81	105.01 \pm 29.87	1.736	0.086
术中出血			0.175	0.675
有	17(70.83)	47(66.20)		
无	7(29.17)	24(33.80)		
穿孔			0.027	0.870
有	3(12.50)	8(11.27)		
无	21(87.50)	63(88.73)		
LST内镜分型			15.401	0.002
LST-G-H	7(29.17)	26(36.62)		
LST-G-M	11(45.83)	13(18.31)		
LST-NG-F	4(16.67)	32(45.07)		
LST-NG-PD	2(8.33)	0(0.00)		

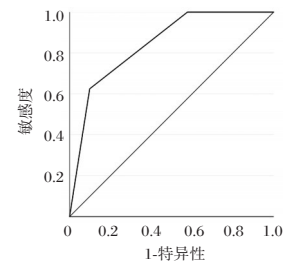


图1 ROC曲线图

表3 结直肠LST癌变的多因素Logistic回归分析

变量	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
病变最大径(连续变量)	-0.389	0.443	0.772	0.677	0.284~1.615	0.380
JNET分型(1型=1, 2A型=2, 2B型=3)	2.452	0.540	20.521	11.607	4.029~33.438	0.000
操作时间(连续变量)	0.010	0.011	0.961	1.010	0.990~1.032	0.327
LST内镜分型(LST-G-H=1, LST-G-M=2, LST-NG-F=3, LST-NG-PD=4)	0.077	0.350	0.049	1.080	0.544~2.143	0.825
常量	-6.876	1.662	17.117	0.001		0.000

多数研究采用 Logistic 回归模型进行变量关联分析,以量化各因素效应^[11]。本研究在此基础上,聚焦可客观反映黏膜微观结构与新生血管的内镜指标,旨在验证其对 LST 癌变风险的独立诊断价值,构建精准且便于临床应用的风险评估体系。

研究首先比较不同内镜分型 LST 的临床病理特征,发现各亚型在病变大小、分布、JNET 分型及病理构成上差异显著,其中结节混合型与假凹陷型病变直径更大,癌变倾向更高,与李冬扬等^[12]及李继昂等^[13]研究结论一致。单因素分析进一步确认 JNET 分型及 LST 内镜分型与癌变显著相关。多因素 Logistic 回归分析剔除混杂因素后,确立 JNET 分型(2A 型、2B 型)为 LST 癌变的独立危险因素,并据此构建诊断模型。该分析思路与日本一项大型 LST 多中心研究相似,后者亦通过回归分析识别肿瘤亚型等为浸润癌预测因素^[14]。值得注意的是,本研究中 LST 内镜分型未进入多因素模型,未显示为独立危险因素,与 Yuan 等^[15]及李二峰等^[16]研究结果存在差异。推测原因有二:一是 JNET 分型作为黏膜微血管形态的定量指标,与病变侵袭性生物学关联更直接,在统计学上“覆盖”了宏观分型的风险信息;二是本研究中 LST-NG-PD 样本量极小,可能削弱该亚型在多因素模型中的统计效能。受样本量限制,未能进行交互作用或分层分析验证该假设,构成研究重要局限。本研究构建的 Logistic 模型仅纳入 JNET 分型单一变量,形式简洁,便于临床即时应用。但该简化策略以牺牲部分潜在混杂因素(如病变大小、部位等已知危险因素)的调整为代价。虽单变量模型 AUC 达 0.842,区分度良好,但其是否优于多变量复杂模型仍有待进一步比较。此外,本研究为单中心回顾性设计,样本量有限,未行外部验证,模型存在过拟合风险,结论外推性需谨慎对待。

综上所述,本研究成功构建并内部验证了基于 JNET 分型的结直肠 LST 癌变风险预测模型,具有变量单一、客观性强、预测效能高的特点,为术前快速评估恶性潜能、制定个体化方案提供了量化工具。

参考文献

- [1] 韦二丹,丘新泽,吴江妮,等. Wnt 信号通路相关分子 LGR5、CDK5 和 β -catenin 在结直肠侧向发育型肿瘤中的表达及其临床意义[J]. 广西科学, 2023, 30(2): 375-382.
- [2] 赵伟,王利平,耿丽媛,等. 不同组织学类型结直肠侧向发育型肿瘤的内镜特点及癌变因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1331-1334.
- [3] Guo LH, Hu KF, Miao M, et al. Endoscopic resection of colorectal laterally spreading tumors: Clinicopathologic characteristics and risk factors for treatment outcomes[J]. World J Gastrointest Endosc, 2025, 17(6): 106412.
- [4] 赵天翔,张凤娟,孙明军. 结直肠侧向发育型肿瘤的内镜特征及癌变与黏膜下浸润的危险因素分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(8): 639-647.
- [5] 木合塔尔·色特瓦勒迪,古丽巴哈尔·司马义. 结直肠侧向发育型锯齿状病变癌变相关危险因素分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2023, 32(9): 1010-1014.
- [6] Shi WJ, Han JB, Cheng GM, et al. Pathological features and risk factors for submucosal infiltration of colorectal lateral spreading tumors[J]. World J Gastrointest Surg, 2025, 17(8): 107230.
- [7] 吉晓凤,金多晨,党旖旎,等. 结直肠侧向发育型肿瘤包括 15 例多发性病变的临床病理特征及癌变风险因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(4): 535-541.
- [8] 中华医学会消化病学分会,中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016 年,上海). 中华消化杂志, 2016, 36(11): 721-733.
- [9] 张新竹,凌安生,伍平,等. 胃肠激素变化评估 STER 与 ESD 治疗上消化道黏膜下肿瘤的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1121-1124+1129.
- [10] Chen L, Chen J, Zheng L, et al. Clinical Pathological Features and Carcinogenic Risk Factors of Colorectal Lateral Spreading Tumors With Skirt Features[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2025, 2025: 9920606.
- [11] 刘珺,林鹏,徐慧芳,等. 三种不同算法模型对广州市青年学生艾滋病暴露后预防使用意愿影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2023, 49(10): 1273-1279.
- [12] 李冬扬,孙亚辉,白鸿太,等. 结直肠侧向发育型肿瘤癌变的危险因素分析[J]. 中国肛肠病杂志, 2023, 43(11): 27-29.
- [13] 李继昂,黄晓俊. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征及癌变的危险因素分析[J]. 中国医刊, 2023, 58(5): 489-494.
- [14] Kobayashi K, Tanaka S, Murakami Y, et al. Predictors of invasive cancer of large laterally spreading colorectal tumors: A multicenter study in Japan[J]. JGH Open, 2019, 4(1): 83-89.
- [15] Yuan Q, Song J, Zhang Z, et al. Predictive factors for the coexistence of colorectal lateral spreading tumors and colorectal polyps, and risk factors for malignancy[J]. BMC Gastroenterol, 2025, 25(1): 731.
- [16] 李二峰,庞婧,张丽彬,等. 结直肠侧向发育型肿瘤切除后病理诊断升级的危险因素分析及预测模型构建[J]. 中华消化杂志, 2024, 44(6): 391-397.

LncRNA Dlx6os1、Renalase 及 SRF 与血液透析患者残余肾功能的相关性研究

陈庆云* 王莹 焦林娟

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA 无远端同源框 6 反义 RNA1 (*LncRNA Dlx6os1*)、肾胺酶 (Renalase) 及血清反应因子 (SRF) 与血液透析患者残余肾功能 (RRF) 的相关性。**方法** 回顾收集 2022 年 6 月至 2025 年 6 月南阳市第二人民医院肾病科收治的 142 例血液透析患者的临床资料,按照纳排标准剔除病例 6 例,最终纳入病例 136 例。根据患者残余肾尿素清除率计算值分为有 RRF 组 32 例及无 RRF 组 104 例。比较两组患者临床基本资料及 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 差异,多因素 Logistic 回归分析血液透析 RRF 丧失的独立影响因素,ROC 曲线分析 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 对血液透析 RRF 丧失的诊断价值。**结果** 无 RRF 组 ALB、eGFR 及糖尿病患者比率均高于有 RRF 组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);与 RRF 组相比,无 RRF 组患者 *LncRNA Dlx6os1* 和 SRF 显著升高,而 Renalase 水平降低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);多因素 Logistic 分析显示,糖尿病、*LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 均是血液透析 RRF 丧失的独立影响因素 ($P<0.05$);ROC 曲线分析表明,*LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 单独及联合诊断血液透析 RRF 丧失的 AUC 分别为 0.798、0.799、0.825、0.928,联合诊断价值优于上述参数单独检测 ($Z=2.770$ 、3.731、3.014,均 $P<0.05$)。**结论** *LncRNA Dlx6os1*、Renalase 及 SRF 水平与血液透析患者的 RRF 密切相关,三者是血液透析 RRF 丧失的独立影响因素,联合检测有助于提高对血液透析患者 RRF 丧失的诊断价值。

[关键词] 血液透析;残余肾功能;长链非编码 RNA 无远端同源框 6 反义 RNA1;肾胺酶;血清反应因子

Correlation study of *LncRNA Dlx6os1*, renalase, and SRF with residual renal function in hemodialysis patients

CHEN Qingyun*, WANG Ying, JIAO Linjuan

(Department of Nephrology, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation of long non-coding RNA without distal homeobox 6 antisense RNA1 (*LncRNA Dlx6os1*), renalase, and serum response factor (SRF) with residual renal function (RRF) in hemodialysis patients. **Methods** The clinical data of 142 hemodialysis patients admitted to the Department of Nephrology at Nanyang Second People's Hospital from June 2022 to June 2025 were retrospectively collected. Six cases were excluded based on the inclusion and exclusion criteria, leaving 136 cases ultimately included. Based on the calculated value of residual renal urea clearance rate, the patients were divided into 32 cases in the RRF group and 104 cases in the non-RRF group. The basic clinical data and the differences in *LncRNA Dlx6os1*, renalase, and SRF between the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of hemodialysis RRF loss. ROC curve analysis was used to determine the diagnostic value of *LncRNA Dlx6os1*, renalase, and SRF for hemodialysis RRF loss. **Results** The levels of ALB, eGFR, and the ratio of diabetic patients in the non-RRF group were higher than those in the RRF group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In comparison with the RRF group, the levels of *LncRNA Dlx6os1* and SRF in the non-RRF group were significantly increased, while the renalase level was decreased, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis indicated that diabetes, *LncRNA Dlx6os1*, renalase, and SRF were independent influencing factors of RRF loss in hemodialysis ($P<0.05$). ROC curve analysis demonstrated that the AUC of *LncRNA Dlx6os1*, renalase, SRF alone, and combined in the diagnosis of RRF loss in hemodialysis were 0.798, 0.799, 0.825, and 0.928, respectively. The combined diagnostic value was superior to that of the individual parameters alone ($Z=2.770$, 3.731, 3.014, all $P<0.05$). **Conclusion** Levels of *LncRNA Dlx6os1*, renalase, and SRF are closely related to

基金项目:河南科技厅重点项目(20240506)

作者单位:南阳市第二人民医院肾病科,河南,南阳 473000

*通信作者:陈庆云, E-mail: cqy0377@126.com

RRF in hemodialysis patients. These three factors independently influence the loss of RRF in hemodialysis patients. Combining their detection can enhance the diagnostic value of RRF loss in hemodialysis patients.

[KEY WORDS] Hemodialysis; Residual renal function; Long non-coding RNA without distal homeobox 6 antisense RNA1; Nephriase; Serum response factor

血液透析是终末期肾病常用的肾脏替代治疗,患者的残余肾功能(Residual renal function, RRF)是指其自身肾脏在维持水、电解质平衡及清除中小分子毒素方面所残存的功能^[1]。在血液透析过程中,多种因素如透析相关的血流动力学波动、内毒素刺激、炎症反应、氧化应激等均可加速 RRF 的丧失^[2]。肌酐、胱抑素 C 和尿素等常用的血清学指标由于会被透析过程清除,不能准确反映 RRF^[3]。因此,探寻与 RRF 相关的敏感生物学标志物及潜在干预靶点,对于早期识别 RRF 下降风险、延缓 RRF 丧失、改善患者预后具有重要的临床意义。长链非编码 RNA 无远端同源框 6 反义 RNA1 (Long noncoding RNA Dlx6 deistal-less homeobox 6antisense RNA1, *LncRNA Dlx6os1*) 是位于 DLX6 基因反义链上的一个 LncRNA,可参与器官发生并在神经细胞发育中扮演重要角色。肾胺酶(Renalase)是新近发现的一种黄素蛋白,可用于判断肾小管上皮细胞转分化及肾脏纤维化^[4]。血清反应因子(serum response factor, SRF)在细胞骨架和收缩基因转录中发挥主要作用,可参与肾纤维化进程。基于此,本研究探讨 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 与血液透析患 RRF 的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾收集 2022 年 6 月至 2025 年 6 月南阳市第二人民医院肾病科收治的 142 例血液透析患者的临床资料。纳入标准:①规律血液透析治疗时间>3 个月;②年龄≥18 岁;③患者资料完整。排除标准:①合并急性感染、恶性肿瘤;②近期有重大手术、创伤或心血管事件者;③严重心、肝功能不全、自身免疫性疾病者。共 6 例患者因资料不全或合并排除标准疾病被剔除,136 例患者纳入本研究。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 分组方法

残余肾功能测定:首次透析后及第 2 次透析前测定血清及尿液中尿素氮浓度,平均值为透析期间尿素浓度。根据残余肾尿素清除率公式计算 RRF:残余肾尿素清除率=2(透析期间尿量×透析期间尿素浓度)/透析时间×(透析期间血尿素浓度+透析后血尿素/尿尿素),残余肾尿素清除率<1.0 mL/min 为无 RRF,≥1.0 mL/min 为有 RRF。根据患者残余肾尿素清除率计算值分为有 RRF 组 32 例及无 RRF 组 104 例。

1.2.2 临床资料收集

收集患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、透析时间、血管通路、血红蛋白(haemoglobin, Hb)、血清白蛋白(albumin,

ALB)、肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, eGFR)、透析频率、合并症等临床信息。

1.2.3 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 检测方法

采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,离心 10 min(离心半径 5 cm,转速 3 000 r/min)制备血清,采用 Trizol 法[试剂:翌圣生物科技(上海)股份有限公司]提取总 RNA,逆转录(试剂:北京兴怡雅创生物技术有限公司)合成 cDNA,荧光定量 PCR 法(试剂:北京百奥莱博科技有限公司)进行基因扩增,以 *GAPDH* 作为标准化内参,基因相对表达量计算方法为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$,反应条件:逆转录 40℃ 20 min 循环 1 次,PCR 预变形 90℃ 5 min 循环 1 次,变性 95℃ 15 s、退火/延伸 60℃ 45 s,共循环 40 次。引物序列:*GAPDH*,正向 5'-CT-GATGCCCCCATGTTTCGT-3',反向 5'-GCAGGAGGCATT-GCRGATGA-3';*LncRNA Dlx6os1*,正向 5'-GTTVTTATTC-CAGCCATTGACCTT-3',反向 5'-AACTCCTAATTCCTTC TTCCTACCT-3'。采用酶联免疫吸附试验法检测 Renalase (USCN life,武汉)及 SRF(EK4720, SAB),操作过程严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学方法

采用 IBM SPSS 25.0 对数据统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析血液透析 RRF 丧失的独立影响因素,ROC 曲线分析 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 对血液透析 RRF 丧失的诊断价值,DeLong 检验比较曲线下面积差异。以 *P*< 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基本资料比较

两组性别、年龄、BMI、透析时间、血管通路、Hb、高血压、冠心病、高脂血症、透析频率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),无 RRF 组 ALB、eGFR 及糖尿病患者比率均高于有 RRF 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 比较

无 RRF 组 *LncRNA Dlx6os1*、SRF 高于有 RRF 组;Renalase 低于有 RRF 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 Logistic 回归分析影响血液透析 RRF 丧失的相关因素

取表 1、表 2 中存在统计学差异的单因素作为自变量,以患者 RRF 丧失作为因变量,带入多因素分析得出 *LncRNA Dlx6os1*、SRF、eGFR 偏高合并糖尿病均是血液透析 RRF 丧失的独立危险因素,Renalase 偏高为其独立保护因素(*P*< 0.05)。见表 3。

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

一般资料	有RRF组 (n=32)	无RRF组 (n=104)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	66.23±7.69	67.45±7.32	0.814	0.417
性别/男(例)	21(65.63)	79(75.96)	1.343	0.247
BMI(kg/m ²)	23.66±2.51	23.87±2.14	0.466	0.642
透析时间(月)	19.85±2.32	20.64±2.03	1.860	0.065
透析频率(次/周)	2.35±0.37	2.50±0.46	1.683	0.095
血管通路(例)				
动静脉内瘘	5(15.63)	11(10.58)	0.213	0.645
中心静脉置管	27(84.38)	93(89.42)		
合并症(例)				
糖尿病	6(18.75)	46(44.23)	6.728	0.010
高血压	7(21.88)	29(27.88)	0.454	0.500
冠心病	3(9.38)	16(15.38)	0.320	0.571
高脂血症	5(15.63)	23(22.12)	0.631	0.427
Hb(g/L)	73.82±15.23	80.23±20.23	1.652	0.101
ALB(g/L)	26.35±6.10	33.32±6.52	5.366	<0.001
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	6.54±1.26	10.36±2.39	8.663	<0.001

表2 两组 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	<i>LncRNA Dlx6os1</i>	Renalase(mg/L)	SRF(pg/mL)
有RRF组	32	2.03±0.41	32.25±8.77	111.29±30.18
无RRF组	104	2.42±0.30	22.62±6.45	156.63±36.67
t值		5.869	6.752	6.358
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 Logistic 回归分析影响血液透析 RRF 丧失的相关因素

因素	β 值	S.E值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
糖尿病	2.169	0.987	4.829	8.750	1.264~60.553	0.028
<i>LncRNA Dlx6os1</i>	1.154	0.325	12.608	3.171	1.677~5.995	<0.001
Renalase	-0.998	0.329	9.202	0.369	0.193~0.702	0.0028
SRF	0.629	0.223	7.956	1.876	1.212~2.904	0.005
eGFR	1.875	0.563	11.092	6.521	2.163~19.658	0.001

表4 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 联合诊断血液透析 RRF 丧失的 ROC 特征

指标	截点值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	AUC	P值
<i>LncRNA Dlx6os1</i>	2.28	0.567	69.23	87.50	0.711~0.886	0.798	<0.001
Renalase	33.87 mg/L	0.502	97.12	53.12	0.702~0.897	0.799	<0.001
SRF	139.21 pg/mL	0.507	66.35	84.37	0.752~0.898	0.825	<0.001
联合检测		0.724	94.23	78.13	0.878~0.977	0.928	<0.001

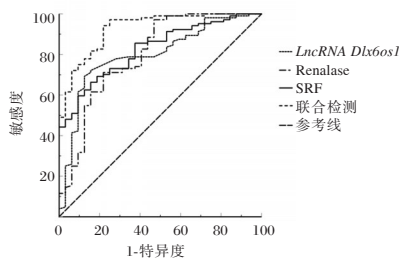


图1 ROC 曲线图

RRF组,这可能是因为,在慢性肾脏病背景下,异常高表达的 *LncRNA Dlx6os1* 可能通过调控微小RNA-346以及环磷酸腺苷反应元件结合蛋白,促纤维化基因和促凋亡基因表达,

2.4 *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 联合诊断血液透析 RRF 丧失的 ROC 特征

ROC 曲线分析表明, *LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 单独及联合诊断血液透析 RRF 丧失的 AUC 分别为 0.798、0.799、0.825、0.928,联合诊断价值优于上述参数单独检测 ($Z=2.770, 3.731, 3.014$, 均 $P<0.05$)。见表4、图1。

3 讨论

长期血液透析在进行血液净化时,由于对血液净化不完全,会利用到 RRF 维持过滤作用,给残余的肾功能造成过滤负荷,直接影响慢性肾疾病患者的 RRF^[5]。而对于需要透析的慢性终末期肾病患者来说,RRF 与患者生活质量、存活率及心血管事件发生率密切相关^[6]。因此,明确 RRF 下降风险对血液透析患者的生存质量及长期预后至关重要。

LncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,能够通过调控微小 RNA 调控多种生物活性,已被证实参与糖尿病肾病的发生发展中发挥重要作用^[7]。*LncRNA Dlx6os1* 定位于人染色体 7q21.3,目前关于 *Dlx6os1* 在肾脏疾病中的研究极少。赵疗养等^[8]研究发现,老年糖尿病肾病患者血清 *LncRNA Dlx6os1* 升高,且与尿白蛋白肌酐比呈正相关,与 eGFR 呈负相关,是糖尿病肾病预后不良的独立危险因素。我们的研究结果发现,无 RRF 组 *LncRNA Dlx6os1* 表达高于有

同时产生多种促炎因子损伤肾小管、肾小球,加速肾小管、肾小球细胞凋亡和纤维化,这些病理改变共同促进了肾脏固有细胞的表型转化和细胞外基质的过度沉积,加速了残余肾单位的纤维化硬化^[9-10]。动物实验^[11-12]也发现, *LncRNA Dlx6os1* 靶向的 mRNA 在凋亡和炎症反应相关途径中大量表达,沉默 *LncRNA Dlx6os1* 能减轻肾小球系膜细胞炎症反应和纤维化。

SRF 作为经典的促纤维化转录因子,在本研究中被证实是无 RRF 的独立危险因素。张艳等^[13]研究也发现,SRF 在慢性肾脏病中异常升高,且与慢性肾脏病 D 患者肾脏进展程度呈正相关,是患者肾功能下降的独立危险因素。分析其具体作用机制可能在于:SRF 广泛表达于肾间质,调控着细胞

骨架和收缩蛋白的表达,并与 YAP/TAZ 协同调节靶点来促进肾间质肌成纤维细胞分化从而参与肾纤维化进展^[14-15]。同时,SRF 还可诱导肾小管上皮间质转化的关键转录因子 Snail 表达上调,增加 I 型胶原和 α -平滑肌蛋白的表达,促进肾脏纤维化及肾功能损害。因此,抑制 SRF 水平可能为保护 RRF 提供新的分子靶点。

Renalase 主要由肾小管上皮细胞分泌并释放入血,其血清浓度可受肾功能、肾脏灌注及血儿茶酚胺水平调控,研究发现,血清 Renalase 与残肾功能成正相关^[16]。还有报道^[17]指出,临床期糖尿病肾病组病人血清 Renalase 较早期患者显著降低,且与 24 h 尿蛋白、血清肌酐(Cr)和尿酸(UA)等均呈负相关。本研究结果显示,Renalase 在无 RRF 组中呈低表达,且是血液透析患者无 RRF 的独立保护因素,再次验证了 Renalase 作为肾脏保护性因子的角色。这可能因为 Renalase 可通过抑制炎症反应、调控氧化应激、抑制 RTEC 凋亡、调节线粒体动力学以及作用于 ERK 信号通路等途径改善肾脏病理损伤而保护肾功能,延缓肾小管上皮细胞转分化及肾脏纤维化^[18]。Renalase 水平的下降,一方面反映了肾脏的功能储备下降,另一方面意味着对循环儿茶酚胺的清除能力减弱,可能加剧肾脏缺血、缺氧和纤维化进程,形成恶性循环。ROC 曲线分析显示,*LncRNA Dlx6os1*、Renalase、SRF 联合诊断血液透析患者无 RRF 的曲线下面积,提示三者联合检测有助于提高对血液透析患者 RRF 的诊断效能。

综上所述,*LncRNA Dlx6os1*、Renalase 及 SRF 水平与血液透析患者的 RRF 密切相关,高表达的 *LncRNA Dlx6os1* 和 SRF 是 RRF 丧失的独立危险因素,而高水平的 Renalase 是其保护因素,三者联合检测有助于提高对血液透析患者是否丧失 RRF 的诊断价值。

参考文献

- [1] Zhou M, Cu X, Cheng K, et al. Exploration of symptom clusters during hemodialysis and symptom network analysis of older maintenance hemodialysis patients: A cross-sectional study[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1):115-128.
- [2] 张艳琴,李文冬,温洁,等.维持性血液透析患者血清结缔组织生长因子、P-选择素糖蛋白配体-1 的表达水平及临床意义[J].中国临床医生杂志, 2023, 51(4):439-442.
- [3] Schwab S, Kleine CE, Bis D, et al. Beta-trace protein as a potential biomarker of residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1):87-95.
- [4] Vijayakumar A, Mahapatra NR. Renalase: a novel regulator of car-diomatabolic and renal diseases[J]. Hypertens Res, 2022, 45(10):1582-1598.
- [5] 李素娜,王晓林,付景斐,等.血液灌流联合透析对慢性肾病患者残余肾功能及血清 VEGF、ET-1 的影响[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5):781-784.
- [6] 王朝霞,柴梅月,常淑婷,等.血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 与慢性肾脏病维持性血液透析患者残余肾功能的相关性及预后预测价值[J].疑难病杂志, 2024, 23(11):1352-1357.
- [7] 邵明玮,卫芳祎,宋怡,等.长链非编码 RNA 在糖尿病肾病中的研究进展与展望[J].中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(11):1020-1024.
- [8] 赵辽辽,曹丽,常露元,等.血清 LncRNA Dlx6os1、LncRNA TUG1 水平与老年糖尿病肾病患者肾脏损伤及预后的相关性[J].疑难病杂志, 2024, 23(8):934-939.
- [9] Chen YX, Zhu SY, Huang C, et al. LncRNA Dlx6os1 accelerates diabetic nephropathy progression by epigenetically repressing SOX6 via recruiting EZH2[J]. Kidney Blood Press Res, 2022, 47(3):177-184.
- [10] Guo J, Zheng W, Liu Y, et al. Long non-coding RNA DLX6-AS1 is the key mediator of glomerular podocyte injury and albuminuria in diabetic nephropathy by targeting the miR-346/GSK-3 β signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2):172.
- [11] Cheng L, Cheng J, Peng W, et al. Long non-coding RNA Dlx6os1 serves as a potential treatment target for diabetic nephropathy via regulation of apoptosis and inflammation[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(4):3791-3797.
- [12] 刘文秀,吴彩斌,冯朵,等.抑制 lncRNA DLX6-AS1 通过靶向 miR-200a 减轻高糖诱导的足细胞损伤[J].中国老年学杂志, 2022, 42(23):5848-5853.
- [13] 张艳,杨单植,白晓燕.血清反应因子与慢性肾脏病进展的相关性分析[J].广东医学, 2025, 46(8):1162-1166.
- [14] Xu Y, Zhang H, Chen Y, et al. SRF SUMOylation modulates smooth muscle phenotypic switch and vascular remodeling[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):6919.
- [15] Drake KA, Chaney C, Patel M, et al. Transcription Factors YAP/TAZ and SRF Cooperate To Specify Renal Myofibroblasts in the Developing Mouse Kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(9):1694-1707.
- [16] 邱杰山,暨利军,王燕翔,等.血清 Renalase 与慢性肾脏病患者肾功能的相关性及危险因素分析[J].中国卫生检验杂志, 2023, 33(13):1637-1640.
- [17] 孟莉,舒丽红,周振科,等.血清肾胺酶、尿调节素、可溶性尿酸酶受体联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的价值分析[J].安徽医药, 2024, 28(1):148-153.
- [18] Guo X, Xu L, Velazquez H, et al. Kidney-targeted renalase agonist prevents cisplatin-induced chronic kidney disease by inhibiting regulated necrosis and inflammation[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(2):342-356.

血清 TGF- β 1 和 NT-proBNP 对 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑的预测价值

周洪伟¹ 蒋浩娟¹ 房颖^{2*}

[摘要] **目的** 探讨血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)对ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心室重塑的预测价值。**方法** 分析2023年1月至2025年6月于北京大兴中西医结合医院心内科接受PCI治疗的106例STEMI患者的临床资料,按6个月后是否发生将患者分为心室重塑组(41例)和无心室重塑组(65例)。单因素分析比较两组患者的一般资料、TGF- β 1、NT-proBNP、心室重塑指标,采用多因素 Logistic 回归对单因素分析有统计学差异($P<0.05$)的指标进行分析;使用受试者工作特征曲线分析 TGF- β 1、NT-proBNP 对 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑的预测价值。**结果** 心室重塑组冠脉 Gensini 评分、TGF- β 1、NT-proBNP 显著高于非心室重塑组,差异有统计学意义($P<0.05$)。心室重塑组左室舒张末期内径(LVEDD)显著高于非心室重塑组,左室射血分数(LVEF)显著低于非心室重塑组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TGF- β 1、NT-proBNP 与 LVEDD 呈正相关,与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。冠脉 Gensini 评分、TGF- β 1、NT-proBNP 升高是心室重塑发生的独立危险因素(均 $P<0.05$)。TGF- β 1、NT-proBNP 联合预测心室重塑的 ROC 曲线下面积为 0.941,敏感度为 0.829,特异性为 0.923,联合预测的效能高于单一预测($P<0.05$)。**结论** 血清 TGF- β 1、NT-proBNP 在 PCI 术后心室重塑患者中显著升高,均与心室重塑密切相关,两项指标联合检测可显著提高诊断效能。

[关键词] ST 段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;转化生长因子- β 1;N 末端 B 型钠尿肽前体

Predictive value of serum TGF- β 1 and NT-proBNP for ventricular remodeling after PCI in patients with STEMI

ZHOU Hongwei¹, JIANG Haojuan¹, FANG Ying^{2*}

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Respiratory Medicine, Beijing Daxing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing, China, 100076)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive significance of serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for ventricular remodeling following percutaneous coronary intervention (PCI) in patients diagnosed with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** This retrospective study included 106 STEMI patients who underwent PCI at the Department of Cardiology, Beijing Daxing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, from January 2023 to June 2025. Based on the presence or absence of ventricular remodeling after 6 months, the patients were divided into two groups: the ventricular remodeling group (41 cases) and the non-ventricular remodeling group (65 cases). Univariate analysis was conducted to compare the general data, TGF- β 1, NT-proBNP, and ventricular remodeling indicators between the two groups. Multivariate logistic regression was then used to analyze the indicators that showed statistically significant differences ($P<0.05$) in the univariate analysis. A receiver operating characteristic curve was used to assess the predictive value of TGF- β 1 and NT-proBNP for ventricular remodeling in STEMI patients after PCI. **Results** The Gensini score, TGF- β 1 and NT-proBNP levels were significantly higher in the ventricular remodeling group compared to the non-ventricular remodeling group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ventricular remodeling group exhibited a marked increase in the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and a significant reduction in the left ventricular ejection fraction (LVEF) compared to the non-remodeling group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum TGF- β 1 and NT-proBNP levels showed a significant positive association

基金项目:首都发展公共卫生项目(首发 2023-1G-2187)

作者单位:1.北京市大兴区中西医结合医院心内科,北京 100076

2.北京市大兴区中西医结合医院呼吸内科,北京 100076

*通信作者:房颖, E-mail: fy35098322@163.com

with LVEDD, and a negative correlation with LVEF ($P < 0.05$). The increase in Gensini score, TGF- β 1, and NT-proBNP were identified as independent risk factors for ventricular remodeling (all $P < 0.05$). The area under the ROC curve for TGF- β 1 and NT-proBNP combined to predict ventricular remodeling was 0.941, with a sensitivity of 0.829 and specificity of 0.923. The efficacy of combined prediction was superior to that of single prediction ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of TGF- β 1 and NT-proBNP are significantly increased in patients with ventricular remodeling after PCI, and are closely related to ventricular remodeling. The combined detection of the two indicators can significantly improve diagnostic efficiency.

[KEY WORDS] ST-segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Transforming growth factor- β 1; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是急性冠脉综合征中病情最严重的亚型,2023年我国因急性心肌梗死住院的患者中,STEMI占46.7%^[1-2]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是STEMI治疗的基石^[3],但部分患者在术后仍会发生心室重塑。因此,早期识别与评估心室重构对于指导临床治疗具有重要意义。心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)被视为评估心室重构的“金标准”,但存在费用高昂、对技术人员的专业要求高等局限性,限制了其在临床实践中的即时应用^[4]。因此,筛选简便有效的无创血清学指标,对于临床早期识别高危人群、启动针对性干预措施具有重要临床意义。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)可维持成纤维细胞活力,参与心肌纤维化和心室重构的病理过程,N末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)与心室功能障碍密切相关^[5]。本研究旨在探讨血清TGF- β 1、NT-proBNP水平与STEMI患者PCI术后心室重构的相关性,并评估二者对心室重构发生的预测效能。现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2025年6月北京市大兴区中西医结合医院心血管内科收治的106例接受PCI的STEMI患者为研究对象,按6个月后是否发生心室重塑分为心室重塑组(41例)和无心室重塑组(65例)。纳入标准:①参考《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[6]制定:心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白升高、具有典型缺血症状和心电图ST段抬高;②发病24h内接受冠脉造影检查;③首次发作,满足PCI指征并接受PCI治疗^[7];④按时完成随访检查;⑤签署知情同意书。排除标准:①既往存在结构性心脏病;②既往存在冠状动脉旁路移植术、微创冠状动脉搭桥等心脏外科手术;③合并精神类疾病,无法配合完成相关检查;④合并重要脏器功能不全;⑤体内存在金属植入物。本研究已通过北京市大兴区中西医结合医院伦理委员会审核,伦理编号:No.20230313-1-05。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

入院时,通过医院电子病历收集两组患者性别、年龄、

发病至入院治疗时间、吸烟史、酗酒史、合并症、术后用治疗方案、病变血管。入院时采用Gensini于1975年提出的冠脉Gensini评分^[8]对患者冠脉血管床的受累范围及狭窄程度进行量化分析,评分构成包括狭窄程度评分(按狭窄程度从轻到重分别评1~32分)和病变部位(左主干、前降支、第一对角支、第二对角支、回旋、右冠状动脉、后降支)系数,Gensini总分= Σ (各病变狭窄程度评分 \times 对应部位系数),分值越高,提示冠脉血管床的受累范围及狭窄程度越严重。

1.2.2 心室重塑检查

于PCI术后6个月时,使用Siemens Magnetom Aera 1.5 T磁共振扫描仪、8通道心脏专用相控阵线圈检测,设置单次激发稳态自由进动序列。扫描参数设置:层厚8 mm,无间隔,重复时间37 ms,回波时间1.2 ms,翻转角70°,视野340 mm \times 340 mm,矩阵192 \times 192。扫描采集范围从二尖瓣环至心尖,每个层面采集20~30个时相。舒张末期和收缩末期时相分别勾画左心室内膜边界,计算心室重塑指标左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。以上操作由副高级以上心血管科专职医师完成。LVEDD增加 $\geq 20\%$ 或绝对值 > 55 mm即为存在心室重塑^[9]。

1.2.3 血清TGF- β 1、NT-proBNP检测

PCI术前采集所有患者外周静脉血5 mL,离心15 min,条件为离心半径10 cm、转速3 000 rpm,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测TGF- β 1(厂家:武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号E-EL-0162)、NT-proBNP(厂家:杭州联科生物科技股份有限公司,货号EK1393)。

1.3 统计学处理

使用SPSS 27.0软件处理数据,采用Shapiro-Wilk检验各连续变量的正态性,均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验;分类变量以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用皮尔逊(Pearson)分析TGF- β 1、NT-proBNP与PCI术后心室重塑的相关性;使用多因素Logistic回归分析心室重塑发生的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析TGF- β 1、NT-proBNP对STEMI患者PCI术后心室重塑的预测价值;采用DeLong检验比较TGF- β 1、NT-proBNP单独及联合检测曲线下面积(area under curve, AUC)之间的差异; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及血清 TGF-β1、NT-proBNP 比较

两组患者性别、年龄、吸烟史、酗酒史、发病至入院治疗时间、合并症、术后用药方案、病变血管情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);心室重塑组冠脉 Gensini 评分、TGF-β1、NT-proBNP 显著高于非心室重塑组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料及血清 TGF-β1、NT-proBNP 比较
[$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	心室重塑组 (41例)	非心室重塑组 (65例)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.158	0.691
男	23(56.10)	39(60.00)		
女	18(43.91)	26(40.00)		
年龄(岁)	67.47±5.86	66.59±5.13	0.814	0.418
吸烟史			0.124	0.725
有	15(36.59)	26(40.00)		
无	26(63.41)	39(60.00)		
酗酒史			0.058	0.809
有	9(21.95)	13(20.00)		
无	32(78.05)	52(80.00)		
发病至入院治疗时间(h)	5.59±1.41	5.22±1.03	1.558	0.122
合并症				
高血压	7(17.07)	10(15.35)	0.053	0.817
糖尿病	10(24.39)	14(21.54)	0.117	0.734
术后用药方案				
他汀类	32(78.05)	50(76.92)	0.02	0.893
β受体阻滞剂	28(68.29)	41(63.08)	0.301	0.583
血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂	31(75.61)	46(70.77)	0.296	0.586
病变血管			0.436	0.804
左前降支	25(60.98)	39(60.00)		
左回旋支	12(29.27)	17(26.15)		
右冠状动脉	4(9.76)	9(13.85)		
冠脉 Gensini 评分	56.98±10.65	48.49±9.71	4.222	<0.001
TGF-β1(μg/L)	56.82±13.46	40.39±13.22	6.188	<0.001
NT-proBNP(μg/L)	3.66±0.53	2.91±0.37	8.576	<0.001

2.2 两组患者心室重塑指标比较

心室重塑组患者 LVEDD 显著高于非心室重塑组, LVEF 显著低于非心室重塑组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 3 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑形成的多因素 Logistic 回归分析

自变量	赋值	β值	S.E值	Wald χ^2 值	95% CI	OR 值	P 值
冠脉 Gensini 评分	连续变量	0.316	0.105	9.057	1.117~1.685	1.372	0.003
TGF-β1(μg/L)	连续变量	0.103	0.028	13.532	1.049~1.171	1.109	<0.001
NT-proBNP(μg/L)	连续变量	0.327	0.096	11.603	1.149~1.674	1.387	0.001

表 4 血清 TGF-β1、NT-proBNP 对 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑的预测价值

因素	敏感度	约登指数	特异性	AUC	95% CI	P 值
TGF-β1	0.707	0.538	0.831	0.808	0.722~0.894	<0.001
NT-proBNP	0.805	0.682	0.877	0.896	0.831~0.961	<0.001
联合预测	0.829	0.752	0.923	0.941	0.897~0.986	<0.001

表 2 两组患者心室重塑指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)	LVEF(%)
心室重塑组	41	61.03±4.49	46.27±7.31
非心室重塑组	65	53.25±5.18	53.44±6.92
t 值		7.919	5.083
P 值		<0.001	<0.001

2.3 TGF-β1、NT-proBNP 与 PCI 术后心室重塑的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, TGF-β1($r=0.237$)、NT-proBNP($r=0.396$)与 LVEDD 呈正相关($P<0.05$), TGF-β1($r=0.220$)、NT-proBNP($r=0.344$)与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。

2.4 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑形成的多因素 Logistic 回归分析

以 STEMI 患者 PCI 术后是否发生心室重塑(否=0,是=1)为因变量,将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型。结果显示,冠脉 Gensini 评分、TGF-β1、NT-proBNP 升高是心室重塑发生的独立危险因素(均 $P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 TGF-β1、NT-proBNP 对 STEMI 患者 PCI 术后心室重塑的预测价值

将 TGF-β1、NT-proBNP 纳入多因素 Logistic 回归分析模型,构建回归方程如下: $\text{Logit}(P)=-7.046+0.103\times\text{TGF-}\beta 1+0.327\times\text{NT-proBNP}$,采用 Delong 法比较各项指标的诊断效能,结果可见 TGF-β1、NT-proBNP 联合预测心室重塑的 ROC 曲线下面积为 0.941,敏感度为 0.829,特异性为 0.923,联合预测的效能高于单一预测($Z=-3.083,-2.151,P=0.002,0.031$)。见表 4、图 1。

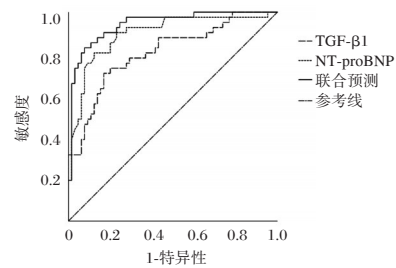


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

研究表明,基础心肌储备功能下降、冠脉微循环有效代

偿能力不足、心肌损伤后过度激活的炎症反应等共同作用,使得60岁以上老年群体成为PCI术后心室重塑的高发群体^[10]。心室重塑是一个复杂的病理过程,涉及心肌细胞生长与死亡、神经体液调节机制、炎症反应持续激活及间质纤维化等多种机制的相互作用^[11]。这一过程中多种血清生物标志物水平发生动态变化,其中包括TGF- β 1、NT-proBNP。本研究结果显示,与未发生心室重构的患者相比,发生心室重塑的STEMI患者术前血清TGF- β 1与NT-proBNP水平显著升高,二者均为术后心室重塑的独立危险因素,且联合检测可显著提升预测效能。

TGF- β 1通过结合跨膜受体,激活经典的Smad2、Smad3通路,诱导成纤维细胞向肌成纤维转化,并促进I型、III型胶原蛋白合成与沉积^[12]。过度的细胞外基质重塑虽可在一定程度上替代坏死心肌,但同时也破坏了心肌正常的三维结构,导致心室壁顺应性下降、心肌僵硬增加,最终表现为LVEDD进行性增大和LVEF降低。本研究结果显示,TGF- β 1水平与LVEDD呈正相关,与LVEF呈负相关,提示其在心室重构过程中发挥重要作用。与Wei等^[13]在动物心梗模型中,通过干预TGF- β 1/Smads通路,可减轻心肌纤维化程度、改善心功能的结论相一致。而NT-proBNP是心肌细胞在压力或容量负荷下释放的肽类激素,主要反映患者心室的功能负荷状态^[14]。STEMI发生后,梗死区域心肌出现收缩功能障碍,导致局部室壁张力急剧升高,邻近存活的心肌细胞受牵拉刺激,释放大量的NT-proBNP^[15]。本研究发现,术前高水平的NT-proBNP不仅与术后LVEDD增加相关,还提示患者入院时心室负荷状态即可影响远期结构重塑,这与刘海英等^[16]在心力衰竭患者中观察到的NT-proBNP与心室重塑指标密切相关的结论一致,进一步支持其作为定量评估心室负荷的有效工具。

TGF- β 1、NT-proBNP在心室重塑的进程中可能分别从结构重塑与功能负荷两个维度来参与并相互促进心室重构进程。NT-proBNP的升高反映心室壁存在持续性张力负荷,这种负荷可能通过激活局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统,间接上调TGF- β 1的表达,形成“负荷增加-促纤维化-结构僵化-进一步增加负荷”的恶性循环。而TGF- β 1介导的心肌纤维化,可进一步加剧心室壁的异常应力,从而促进NT-proBNP释放。此外,本研究结果显示,联合检测可更全面地反映心血管疾病的复杂病理过程,二者联合检测的AUC高达0.941,显著高于任一单一指标。临床上,通过术前检测TGF- β 1、NT-proBNP水平,临床医生可更早识别出虽成功开通梗死血管但存在明显心肌纤维化及心室负荷过重的高危患者,从而更早期启动针对性的抗纤维化或神经内分泌抑制治疗。

综上所述,TGF- β 1与NT-proBNP分别反映心肌纤维化与心室负荷状态,可作为预测STEMI患者PCI术后心室重塑的有效生物标志物。二者其联合检测效能较高,可为临床早期风险分层及干预决策提供重要的参考依据。

参考文献

- [1] Ricci F, Martini C, Scordo DM, et al. ECG Patterns of Occlusion Myocardial Infarction: A Narrative Review [J]. *Ann Emerg Med*, 2025, 85(4):330-340.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告2024概要[J]. *中国循环杂志*, 2025, 40(6):521-559.
- [3] Faro DC, Laudani C, Agnello FG, et al. Complete Percutaneous Coronary Revascularization in Acute Coronary Syndromes With Multivessel Coronary Disease: A Systematic Review [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(19):2347-2364.
- [4] Weir-McCall JR, Fitton CA, Gandy SJ, et al. Sex-specific Associations between Left Ventricular Remodeling at MRI and Long-term Cardiovascular Risk [J]. *Radiology*, 2024, 313(2):e232997.
- [5] 叶懿萱,彭茂林,雷依齐,等.慢性心力衰竭患者血清沉默信息调节因子2相关酶1和转化生长因子 β 1表达与心室重塑的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2025, 17(9):1102-1105+1135.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10):766-783.
- [7] van der Wall EE. New guidelines on primary PCI for patients with STEMI: changing insights [J]. *Neth Heart J*, 2016, 24(2):93-5.
- [8] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for Genesini Score calculation [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287(1):181-183.
- [9] 中国医师协会胸痛专业委员会,中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会,急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组.急性心肌梗死后心室重构防治专家共识[J]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2020, 3(1):1-7.
- [10] 胡琼,杨力,杨倩,等.组织蛋白酶K和分泌型卷曲相关蛋白2与高龄急性心肌梗死患者术后心室重构的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(10):1326-1329.
- [11] 伍鑫,丁戈琦,李禄丰,等.血清可溶性生长刺激表达因子2、氨基末端B型脑钠肽前体及超声心动图参数与急性心肌梗死后心力衰竭患者心肌重塑的关系[J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(19):3034-3040.
- [12] Suryono S, Rohman MS, Widjajanto E, et al. Effect of Colchicine in reducing MMP-9, NOX2, and TGF- β 1 after myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):449.
- [13] Wei W, Xie P, Wang X. Interval training suppresses nod-like receptor protein 3 inflammasome activation to improve cardiac function in myocardial infarction rats by hindering the activation of the transforming growth factor- β 1 pathway [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1):283.
- [14] 韩福星,王高频.沙库巴曲缬沙坦通过调控H-FABP、NT-proBNP和LVEF对心力衰竭伴房颤患者心功能、心室重构的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(3):517-521.
- [15] Pannu AK. Enhancing risk stratification post-myocardial infarction: prognostic value of NT-proBNP and fQRS [J]. *Biomark Med*, 2025, 19(7):239-241.
- [16] 刘海英,战伟,王蒙,等.两种标志物在老年高血压合并射血分数中间值的心力衰竭患者心室重构中的表达[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(7):737-741.

孕晚期HPV、GBS双重感染孕妇血清PCT、CRP、IL-6与妊娠结局的关系

张海波 李治锋* 刘娜

[摘要] 目的 探究孕晚期 HPV、GBS 双重感染孕妇血清 PCT、CRP、IL-6 与妊娠结局的关系。方法 收集 2019 年 1 月至 2022 年 12 月于泗洪医院分娩的妊娠晚期孕妇 2 800 例临床资料,其中 GBS 感染孕妇为单纯 GBS 感染组 102 例,HPV 感染孕妇为单纯 HPV 感染组 378 例,同时感染为双重感染组 42 例,无任何一项感染的为对照组 300 例。比较 4 组间的 PCT、CRP、IL-6 结果,并评价炎症因子 PCT、CRP、IL-6 对妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重孕妇不良妊娠结局的预测价值。结果 三个试验组与对照组的三项炎症指标比较差异有统计学意义($P<0.05$);双重感染组的三项炎症指标明显高于单纯的一项感染组;单纯 GBS 感染组与单纯 HPV 感染在 PCT 与 CRP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),但是两组在 IL-6 之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。三项指标联合对妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重感染孕妇不良妊娠结局的预测价值的 AUC 为 0.954($P<0.05$),明显高于单项指标。结论 高危型 HPV 感染显著影响宫颈病变患者炎性反应状态,血清炎症因子 PCT、IL-6 和 CRP 水平升高,反映急性期反应与病情严重程度,可有效助力临床评估与治疗决策。

[关键词] 人乳头瘤病毒;B 族链球菌;降钙素原;C-反应蛋白;妊娠

Relationship of serum PCT, CRP, IL-6 with pregnancy outcomes in third-trimester pregnant women with dual HPV and GBS infection

ZHANG Haibo, LI Zhifeng*, LIU Na

(Department of Laboratory Medicine, Sihong Hospital, Suqian, Jiangsu, China, 223900)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum PCT, CRP, IL-6 and pregnancy outcomes in pregnant women with dual HPV and GBS infections in late pregnancy. **Methods** The clinical data of 2,800 pregnant women in late pregnancy who gave birth at Sihong Hospital from January 2019 to December 2022 were collected. Among them, there were 102 cases of GBS-infected pregnant women in the GBS infection group, 378 cases of HPV-infected pregnant women in the HPV-infected group, and 42 cases in the double-infected group. Additionally, there were 300 cases of any infection in the control group. The study compared the results of PCT, CRP, and IL-6 between the four groups and evaluated the predictive value of these inflammatory factors PCT, CRP, and IL-6 for the outcome of double adverse pregnancy of GBS and HPV in late pregnancy. **Results** The difference in inflammatory indicators between the three experimental groups and the control group is statistically significant ($P<0.05$). The inflammatory indicators of the dual infection group are significantly higher than those of the simple infection group. The difference between the simple GBS infection group and the simple HPV infection group is not statistically significant in the comparison of PCT and CRP, but the differences in IL-6 are statistically significant. The AUC of the three indicators combined with the predicted outcome of GBS and HPV double poor pregnancy in late pregnancy is 0.954 ($P<0.05$), which is significantly higher than using a single indicator. **Conclusion** High-risk HPV infection significantly affects the inflammatory response status of patients with cervical lesions, leading to elevated levels of serum inflammatory factor indicators such as PCT, IL-6, and CRP expression.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; Group B streptococcus; Procalcitonin; C-reactive protein; Calcitonin; Pregnancy

根据最新的研究数据^[1],我国非妊娠期女性的人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染率高达 16.18%。而对于妊娠期女性而言,由于生理上的变化,为 HPV 的生存与

传播提供了更为有利的环境。妊娠期 HPV 感染不仅会导致感染率的上升,还可能对母婴的健康以及妊娠的结局产生不良影响^[2]。B 族链球菌(*Streptococcus agalactiae*, GBS)是一

基金项目:宿迁市指导性科技计划项目(Z2020027)

作者单位:江苏省宿迁市泗洪医院检验科,江苏,宿迁 223900

*通信作者:李治锋, E-mail: lizhifeng07@sina.com

种常见于人类肠道和生殖道的革兰氏阳性球菌。它被视为围产期孕妇及新生儿感染的主要致病菌之一,对产妇和新生儿的健康构成潜在威胁^[3]。本文旨在研究孕晚期 HPV、GBS 双重感染孕妇血清炎症因子中的降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6) 及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与妊娠结局的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月于江苏泗洪医院就诊的 2 800 例妊娠晚期孕妇,将此细分为三个组别:单纯 GBS 感染组 102 例、单纯 HPV 感染组 378 例以及双重感染组 42 例,并设立了无感染对照组 300 例进行对比分析。各组孕妇的纳入标准均经过严格设定:① GBS 组:孕妇必须符合 GBS 感染的诊断标准,并通过 PCR 等检测方法确认。② HPV 组:需通过宫颈细胞学检查或 DNA 检测,证实存在至少一种高危型 HPV 基因。③ 所有孕妇的孕周必须在 34~41 周之间,以确保研究对象均处于妊娠晚期。④ 孕妇必须无生殖道畸形,且为单胎宫内妊娠。同时,研究也设定了明确的排除标准:① 具有泌尿系统感染症状或实验室检测证据者。② 近三个月内接受过抗生素治疗者。③ 入选前两周内有性生活者。④ 存在产科并发症,如高血压、糖尿病、贫血等。⑤ 胎儿存在畸形或死胎情况。各组的一般资料统计在年龄、BMI 指数等指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得院伦理委员会的批准,并确保所有孕妇在充分知情同意的基础上参与研究,遵循伦理原则,以保证研究结果的可靠性和科学性。

1.2 不良妊娠结局

记录四组孕妇不良妊娠结局,包括:新生儿肺炎、胎儿窘迫、宫内感染、产后出血等。

1.3 试剂与方法

采集孕妇的阴道拭子与肛拭子联合送检,用 GBS 显色平板接种,显示红色菌落转种于哥伦比亚血平板,经梅里埃细菌鉴定仪鉴定为 GBS,该孕妇即为 GBS 感染。采集孕妇的宫颈分泌物标本,采用深圳港龙公司试剂,经基因芯片法检测,检出高危型基因包括 16、18、31、33、35、45、39、51、52、53、56、58、59、66、67、68、73 型任何一种,该孕妇即为 HPV 感染。PCT 检测仪器为采用广州万孚生物技术股份有限公司的干式荧光免疫分析仪,试剂为原装试剂,方法为荧光免疫层析法,参考区间为 0~0.5 ng/mL。CRP 检测采用贝克曼库尔特生化分析仪,试剂为北京世纪沃德公司生产,方法为免疫比浊法,参考区间为 0~10 mg/L;IL-6 检测仪器为 Novo-Cyte 流式细胞仪,方法为流式荧光发光法,参考区间 0~4.46 pg/mL。收集这些组别孕妇的 PCT、CRP、IL-6 项炎症指标,以及妊娠结局结果等汇总到 EXCEL 表统计使用。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。采用 Logistic 回归分析方

法深入探究炎症因子对妊娠不良结局的具体影响。采用 ROC 曲线分析方法以评估炎症指标在预测妊娠不良结局中的实际效能。ROC 曲线下的 AUC 值越高,表示诊断的准确性越强。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组三项炎症指标的检测结果比较

三个试验组与对照组的 PCT、CRP 和 IL-6 这三项炎症指标差异有统计学意义($P<0.05$)。结果显示,双重感染组的炎症指标平均水平均高于单项感染组。单纯 GBS 感染组和单纯 HPV 感染组比较,IL-6 水平差异有统计学意义($P<0.05$),而 PCT 和 CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 四组血清炎症因子表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
对照组	300	0.10±0.02	2.01±0.39	2.76±0.31
单纯 GBS 感染组	102	1.89±0.23	4.39±0.62	15.33±2.26
单纯 HPV 感染组	378	1.23±0.18 ^a	4.15±0.52 ^a	4.69±1.01 ^b
双重感染组	42	3.22±0.84	9.36±2.39	22.36±5.22
<i>F</i> 值		23.23	36.98	96.32
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与单纯 GBS 感染组比较,^a $P<0.05$;与单纯 HPV 感染组比较,^b $P>0.05$ 。

2.2 四组孕妇妊娠结局比较

双重感染组孕妇胎儿窘迫、宫内感染、产后出血、早产及胎膜早破发生率均高于其他三组,差异有统计学意义($P<0.05$),而单纯 GBS 感染组及单纯 HPV 感染组在宫内感染、宫内感染、产后出血的发生率方面显著高于对照组,差异有统计学意义(P 均 <0.05),但在早产以及胎膜早破的发生率方面与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 四组孕妇妊娠结局比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	胎儿窘迫	宫内感染	产后出血	早产	胎膜早破
对照组	300	13(4.33)	10(3.33)	12(4.00)	15(5.00)	31(10.33)
单纯 GBS 感染组	102	10(9.80) ^a	7(6.86) ^a	9(8.82) ^a	6(5.88)	11(10.78)
单纯 HPV 感染组	378	35(9.26) ^a	22(5.82) ^a	28(7.41) ^a	30(7.93)	40(10.58)
双重感染组	42	10(23.80)	4(9.52)	3(7.14)	5(11.90)	5(11.90)
χ^2 值		7.125	23.635	2.004	0.458	11.232
<i>P</i> 值		0.011	0.000	0.186	0.321	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 影响妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重孕妇不良妊娠结局因素

将 PCT、CRP、IL-6 纳入自变量,以妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重感染孕妇不良妊娠结局为因变量行 logistic 回归分析。结果显示,血清 PCT、CRP、IL-6 均为影响妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重孕妇不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 炎症因子 PCT、CRP、IL-6 对妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重感染孕妇不良妊娠结局的预测价值

ROC 曲线显示,预测妊娠晚期 GBS 与 HPV 双重感染孕

表3 logistic 回归分析不良妊娠结局

影响因素	β 值	S.E.值	Wald	OR	95% CI	P值
PCT	1.075	0.236	4.325	2.948	1.362~4.325	0.020
CRP	0.123	0.325	4.562	1.011	0.961~0.998	0.028
IL-6	0.036	0.412	3.652	1.032	1.013~6.058	0.014

妇不良妊娠结局单项指标最高的是IL-6的AUC为0.716,而三项指标联合对妊娠晚期GBS与HPV双重孕妇不良妊娠结局的预测价值的AUC为0.954($P < 0.05$),明显高于单项指标。见表4。

表4 单项指标及联合指标对妊娠晚期GBS与HPV双重感染孕妇不良妊娠结局的ROC曲线分析

变量	AUC	SE值	95% CI	P值
PCT	0.659	0.062	0.537~0.782	0.014
CRP	0.716	0.059	0.601~0.831	0.001
IL-6	0.624	0.064	0.500~0.749	0.056
三项联合	0.954	0.024	0.907~1.000	0.000

3 讨论

CRP作为一种炎症因子,在机体的防御反应中发挥着重要作用,但同时也可能加剧组织损伤的过程。PCT则被视为反映全身炎症反应的重要指标,它与细菌及其他微生物的感染密切相关。而IL-6,作为一种免疫调节细胞因子,在HPV感染中其水平的增加可能会导致机体过度释放炎性介质,因此,对于治疗HPV感染及其相关疾病而言,IL-6具有至关重要的意义^[4-5]。

GBS属革兰氏阳性球菌,通常在正常情况下不会引起疾病,但当宿主免疫力下降或某些特定条件被触发时,它有可能转变为致病菌,从而引发疾病。对于孕妇而言,GBS感染主要发生在阴道或宫颈部位,且在产褥期有可能通过多种途径传播给新生儿,进而引发一系列严重的并发症。PCT在炎症反应中扮演着关键角色。当机体遭受严重细菌感染、真菌感染、脓毒症或多脏器功能衰竭等危及生命的病理状况时,PCT在血浆中的水平会显著上升,这一变化有助于评估病情的严重程度及预测预后。在孕妇的孕期管理中,值得注意的是,妊娠期间子宫蜕膜、羊膜及绒毛膜细胞在正常生理状态下也会合成并释放IL-6,这是一种重要的细胞因子,参与免疫调节和炎症反应。而PCT不仅在全身炎症反应中具有诊断价值,在特定条件下还可以作为预测GBS宫内感染的指标。通过对孕妇血清中PCT水平的监测,并结合其他检测手段,如培养、PCR技术等,可以更准确地确认GBS感染状况,从而有利于及时采取预防和治疗策略,有效降低新生儿早期侵入性感染的发生率及其可能带来的严重后果^[6-9]。

高危型HPV感染与宫颈病变患者的炎性反应状态之间存在着密切的关联。一旦感染,患者血清中的炎性因子,如PCT、IL-6和CRP的水平会上升,并且这种上升与病毒的载量呈正相关关系。因此,监测这些炎性因子对于评估病情、判断治疗效果以及预测疾病的进展具有至关重要的意义。在临床实践中,对于确诊为高危型HPV感染的患者,应定期进行炎性因子的监测,并采取措施改善阴道的微生态环境,

同时要警惕由GBS引起的混合感染的可能性。GBS是一种常见的生殖道寄生菌,但在孕期或产后,它可能会加剧炎症反应,从而增加不良妊娠结局的风险。国外的研究也表明,孕妇感染GBS,其血清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的表达水平明显增高,且早产、新生儿感染、胎膜早破等不良分娩发生率达87%,GBS感染孕妇血清PCT和CRP水平均较高。HPV阳性妇女怀孕不良结果的风险增加,包括流产、早产、膜过早破裂、子痫前期、胎儿生长受限和胎儿死亡^[10-12]。

本研究样本量较少,结果可能存在一定的偏移,临床中还需进一步加大样本量,同时排除其它可能影响结果的因素进行前瞻性分析,并纳入其它可能导致不良妊娠结局的细胞因子、基因等指标,分析其与HPV以及GBS双重感染及不良妊娠结局的相关性、致病机制等,为减少临床不良妊娠结局的发生提供更丰富的数据、理论支持。

本研究显示,高危型HPV感染显著影响宫颈病变患者炎性反应状态,血清炎性因子PCT、IL-6和CRP水平升高,反映急性期反应与病情严重程度,三项指标联合可有效助力孕晚期孕妇妊娠结局的临床评估与治疗决策。

参考文献

- [1] 岳帆,侯向萍,咸敏,等. 6620例已婚妇女HPV感染现状及影响因素分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 512-514.
- [2] 赵塔娜,曾茵茹,王瑞,等. 中国女性HPV感染危险因素的Meta分析[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(11): 1334-1338.
- [3] 赵婷婷,杨志伟. B族链球菌感染孕妇Th1/Th2细胞因子、血清炎症因子、 β -hCG的变化及其对妊娠结局的影响[J]. 婚育与健康, 2022, 28(16): 185-187.
- [4] 邹小红,凌利芬,刘小晴,等. PCT、hs-CRP、D-D在评估血流感染严重程度及预后不良中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(8): 1149-1152+1156.
- [5] 赵颖,柴明涵. 外周血肿瘤异常蛋白、CRP在HPV感染及宫颈病变预后中的价值[J]. 中国基层医药, 2023, 30(11): 1679-1683.
- [6] 赵楠楠,周剑利,刘萍,等. 降钙素原、C-反应蛋白与妊娠晚期B族链球菌感染状态的关系[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(1): 51-53.
- [7] 杨仪心,叶小凤,劳力,等. CRP、PCT、IL-6检测在妊娠晚期GBS感染患者妊娠结局预测中的价值[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 91-94.
- [8] 吴小妹,王丽,邢增丽. 妊娠期HPV感染对阴道微生态及母儿结局的影响[J]. 中南大学学报(医学版)[J]. 2021, 46(5): 497-499.
- [9] 姬建秀,白惠,王蕊. 孕晚期GBS定植或感染产妇血清PCT、IL-6、CCL-1水平与妊娠结局的关系[J]. 中国病案, 2022, 23(4): 102-104.
- [10] Zhang W, Wan Y, Zhang Y, et al. Vaginal microecological imbalance and expression of serum inflammatory factors in pregnant women with group B streptococcus infection and pregnancy outcome [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(15): 148-153.
- [11] Sehnal B, Halaška MJ, Vlk R, et al. [Human papillomavirus infection (HPV) and pregnancy]. Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2024; 73(1): 37-50.
- [12] Dong X, Chen X, Xue M, et al. Changes in serum inflammatory factors in group B streptococcal infection and their predictive value for premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis [J]. Biomark Med, 2024, 18(7): 301-309.

胃癌患者术后外周血CRP/ALB、NLR、LMR变化及与预后的关系

应小洁¹ 赵斌^{1*} 黄媛² 张玲³

【摘要】目的 探究胃癌患者术后外周血C-反应蛋白/白蛋白(CRP/ALB)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)变化及与预后的关系。**方法** 回顾性分析于上海市第二人民医院及上海复旦大学中山医院行根治性手术的93例原发性胃癌患者的临床资料。根据术后1年随访结果,将患者分为预后良好组与预后不良组。比较其随访1年时的东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)评分、Karnofsky功能状态(KPS)评分、肿瘤学标志物[CEA、糖类抗原19-9(CA19-9)]差异。比较两组患者术后第3d、第7d的CRP/ALB、NLR、LMR水平差异。分析术后第7d的CRP/ALB、NLR、LMR水平对患者预后不良的预测效能。分析患者根治性手术后第7d的CRP/ALB、NLR、LMR水平与术后1年时ECOG评分、KPS评分、CEA、CA19-9水平的相关性。**结果** 两组术后第7d时CRP/ALB、NLR水平均较术后第3d时降低,且预后良好组术后第3d、第7d时CRP/ALB、NLR水平均显著低于同期预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后第7d时LMR水平均较术后第3d时显著上升,且预后良好组术后第3d、7d时LMR水平均显著高于同期预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);预后良好组的ECOG评分、CEA、CA19-9显著低于预后不良组,而KPS评分则显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后第7d的CRP/ALB、NLR、LMR及其联合对原发性胃癌患者预后不良的AUC分别为0.859、0.770、0.759、0.873($P<0.05$);术后第7d的CRP/ALB、NLR与ECOG评分、CEA、CA19-9呈正相关,与KPS评分呈负相关($P<0.05$);而LMR则与ECOG评分没有相关性($P>0.05$),与KPS评分呈正相关,与CEA、CA19-9呈负相关($P<0.05$)。**结论** 胃癌根治术后CRP/ALB、NLR及LMR水平与患者预后、体能状态、生活质量及肿瘤标志物水平密切相关。

【关键词】 胃癌;CRP/ALB;NLR;LMR;预后

Changes of CRP/ALB, NLR and LMR in peripheral blood of patients with gastric cancer after surgery and relationship with prognosis

YING Xiaojie¹, ZHAO Bin^{1*}, HUANG Yuan², ZHANG Ling³

(1. Department of General Surgery, Shanghai Second People's Hospital, Shanghai, China, 200011; 2. Endoscopy Center and Endoscopy Research Institute, Shanghai Collaborative Innovation Center of Endoscopy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China, 200032; 3. Department of Traditional Chinese Medicine Surgery, Shanghai Second People's Hospital, Shanghai, China, 200011)

【ABSTRACT】Objective To explore the changes of C-reactive protein/albumin (CRP/ALB), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in peripheral blood of patients with gastric cancer after surgery and relationship with prognosis. **Methods** The clinical data of 93 patients with primary gastric cancer who underwent radical surgery in Shanghai Second People's Hospital and Zhongshan Hospital of Fudan University were retrospectively analyzed. According to the results of 1-year follow-up after surgery, patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group. The differences in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, Karnofsky Performance Status (KPS) score and oncological markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)] at 1 year of follow-up were compared. The differences in CRP/ALB, NLR and LMR on the 3rd day and 7th day after surgery were compared between groups. The predictive efficiency of CRP/ALB, NLR and LMR on the 7th day after surgery on the poor

基金项目:上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(21ZR1438400)

作者单位:1.上海市第二人民医院普外科,上海200011

2.复旦大学附属中山医院内镜中心,上海200032

3.上海市第二人民医院中医外科,上海200011

*通信作者:赵斌, E-mail: l3raven@163.com

prognosis of patients was analyzed, and the correlation between CRP/ALB, NLR and LMR on the 7th day after radical surgery and ECOG score, KPS score, CEA and CA19-9 at 1 year after surgery was analyzed. **Results** The levels of CRP/ALB and NLR on the 7th day after surgery in the two groups were lower than those on the 3rd day after surgery, and the levels on the 3rd day and 7th day after surgery in good prognosis group were significantly lower than those in poor prognosis group, with statistical differences ($P<0.05$). LMR level on the 7th day after surgery in the two groups was significantly higher than that on the 3rd day after surgery, and LMR levels on the 3rd day and 7th day after surgery in good prognosis group were significantly higher than those in poor prognosis group, with statistical differences ($P<0.05$). ECOG score, CEA and CA19-9 in good prognosis group were significantly lower while the KPS score was significantly higher than that in good prognosis group, with statistical differences ($P<0.05$). The AUCs of CRP/ALB, NLR, LMR on the 7th day after surgery and their combination were 0.859, 0.770, 0.759 and 0.873 respectively ($P<0.05$). CRP/ALB and NLR on the 7th day after surgery were positively correlated with ECOG score, CEA and CA19-9, and negatively correlated with KPS score ($P<0.05$). There was no correlation between LMR and ECOG score ($P>0.05$), but LMR was positively correlated with KPS score and negatively correlated with CEA and CA19-9 ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CRP/ALB, NLR and LMR after radical surgery of gastric cancer are closely associated with prognosis, physical status, quality of life and tumor markers levels of patients.

[KEY WORDS] Gastric cancer; CRP/ALB; NLR; LMR; Prognosis

胃癌是全球范围内常见的消化道恶性肿瘤,其发病率和死亡率居于各类癌症的前列。根治性手术切除是目前治疗原发性胃癌最主要且可能实现治愈的手段^[1]。然而,即使手术成功切除了原发病灶,术后肿瘤复发与转移仍是导致治疗失败和患者死亡的主要原因^[2]。在影响胃癌预后的多重因素中,机体在围手术期所激发的全身炎症反应日益受到关注。手术创伤不仅是一种局部应激,更会引发一系列复杂的系统性生理与免疫变化。这种反应的程度与持久性,与肿瘤微环境的塑造、残余病灶的增殖活性以及机体抗肿瘤免疫能力的恢复密切相关^[3]。其中,由C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与白蛋白(Albumin, ALB)构成的比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)以及淋巴细胞与单核细胞比值(Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, LMR)等,作为系统性炎症反应的复合指标,能够更为综合地反映机体的免疫-营养平衡状态与应激水平^[4-5]。尽管上述炎症指标在多种实体瘤的预后评估中展现出潜在价值,但在胃癌领域,关于其动态变化模式及其与患者远期功能状态和肿瘤学结局的关联性,尚有待更为深入与系统的探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2021年1月至2024年6月期间于上海市第二人民医院及复旦大学附属中山医院行根治性手术的93例原发性胃癌患者的临床资料。本次研究共纳入93例原发性胃癌患者,其中男性58例,女性35例;患者年龄平均(61.42±5.85)岁;体质量指数平均(21.63±1.14)kg/m²。根据术后病理分期,其中Ⅱ期患者49例,Ⅲ期患者44例。肿瘤原发部位方面,胃窦部癌51例,胃体部癌28例,贲门部癌14例。

纳入标准:①经胃镜检查及术后病理学检查确诊为原发性胃癌^[6];②18~80岁之间;③接受根治性手术治疗且术后病理分期为Ⅱ期或Ⅲ期^[7];④术前未接受任何新辅助放疗;

⑤临床病历资料完整;⑥术后完成定期随访。排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②围手术期(术后一周内)存在明确临床感染、脓毒症或需手术处理的严重并发症;③患有慢性自身免疫性疾病、活动性结核或长期服用免疫抑制剂;④伴有严重的肝、肾功能不全;⑤临床资料缺失或失访患者。

1.2 检测方法

1.2.1 炎症相关指标

采集患者术后第3d及第7d的清晨空腹外周静脉血进行检测。应用全自动血细胞分析仪测定中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞计数,并计算NLR与LMR。同时,使用全自动生化分析仪检测血清CRP与ALB浓度,并据此计算CRP/ALB比值。

1.2.2 肿瘤相关标志物

于患者术后1年随访时,采集其清晨空腹外周静脉血,通过化学发光免疫分析法定量检测血清中的癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)与糖类抗原19-9(Carbohydrate Antigen 19-9, CA19-9)水平。

1.3 评估标准

1.3.1 预后评估标准

根据术后1年随访结果,以出现影像学证实的复发/转移、术后1年内CEA水平出现持续性升高或因癌症导致死亡,则为预后不良;反之为预后良好。

1.3.2 体能状态评估

术后随访1年,由经过统一培训的临床医师采用两种国际通用量表对患者进行测评。其一为东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分^[8],其中0分表示活动能力完全正常,5分表示死亡,分数越高提示体能状态越差。其二为Karnofsky功能状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分^[9],该量表评估范围从0分到100分,评分越高表明患者的自理能力和活动状况越好。

1.4 统计学方法

SPSS 25.0 实施数据分析流程。计量数据通过正态性检验时,用($\bar{x} \pm s$)描述,独立样本 *t* 检验作为组间比较工具,组内采用配对 *t* 检验。采用 ROC 曲线分析预测效能。采用 pearson 相关系数分析相关性。

2 结果

2.1 随访 1 年时预后不良患者统计结果

随访结果显示,有 60 例患者预后良好,纳入预后良好组;其余 33 例患者预后不良,纳入预后不良组。

2.2 术后第 3 d、第 7 d 的 CRP/ALB、NLR、LMR 水平差异

两组术后第 7 d 时 CRP/ALB、NLR 水平均较术后第 3 d 时显著降低,且预后良好组术后第 3 d、第 7 d 时 CRP/ALB、NLR 水平均显著低于同期预后不良组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而两组术后第 7 d 时 LMR 水平均较术后第 3 d 时显著上升,且预后良好组术后第 3 d、7 d 时 LMR 水平均显著高于同期预后不良组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 术后第 3 d、第 7 d 的 CRP/ALB、NLR、LMR 水平差异 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	CRP/ALB	NLR	LMR
预后良好组	术后第 3 d	60	7.47±1.82	12.40±4.09	2.20±0.54
	术后第 7 d	60	2.35±0.49 ^a	3.50±1.10 ^a	3.96±0.90 ^a
预后不良组	术后第 3 d	33	9.65±1.94	14.11±2.85	1.81±0.49
	术后第 7 d	33	3.79±1.29 ^a	4.76±1.43 ^a	3.20±0.72 ^a
<i>t</i> _{术后第 3 d}			5.399	2.132	3.441
<i>P</i> _{术后第 3 d}			<0.001	0.036	0.001
<i>t</i> _{术后第 7 d}			7.720	4.741	4.169
<i>P</i> _{术后第 7 d}			<0.001	<0.001	<0.001

注:本组相较于术后第 3 d,^a $P < 0.05$ 。

2.3 术后 1 年随访时生活质量相关评分对比

预后良好组的 ECOG 评分显著低于预后不良组,而 KPS 评分则显著高于预后不良组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 术后 1 年随访时生活质量相关评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ECOG 评分(分)	KPS 评分(分)
预后良好组	60	0.88±0.32	87.97±4.07
预后不良组	33	2.00±0.83	71.70±9.17
<i>t</i> 值		9.302	11.824
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 术后 1 年随访时肿瘤学标志物水平对比

预后良好组的 CEA、CA19-9 水平显著低于预后不良组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 术后 1 年随访时肿瘤学标志物水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)
预后良好组	60	3.68±1.11	19.29±4.67
预后不良组	33	9.56±3.03	53.09±13.94
<i>t</i> 值		13.520	17.173
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.5 术后第 7 d 的 CRP/ALB、NLR、LMR 水平对原发性胃癌患者预后不良的预测效能

ROC 曲线结果显示,术后第 7 d 的 CRP/ALB、NLR、LMR 及其联合对原发性胃癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.859、0.770、0.759、0.873 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 CRP/ALB、NLR、LMR 水平对原发性胃癌患者预后不良的 ROC 曲线参数

变量	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	95% CI	<i>P</i> 值
CRP/ALB	0.859	72.73	95.00	3.07	0.772-0.923	<0.001
NLR	0.770	69.70	75.00	4.22	0.672-0.851	<0.001
LMR	0.759	75.76	71.67	3.60	0.660-0.842	<0.001
联合	0.873	66.67	96.67		0.788-0.933	<0.001

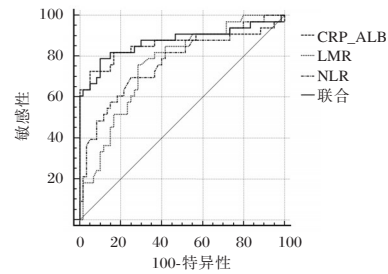


图 1 CRP/ALB、NLR、LMR 水平对原发性胃癌患者预后不良的 ROC 曲线

2.6 原发性胃癌预后不良患者根治性手术后第 7 d 的 CRP/ALB、NLR、LMR 水平与术后 1 年时 ECOG 评分、KPS 评分、CEA、CA19-9 水平的相关性

Pearson 分析显示,预后不良组患者术后第 7 d 的 CRP/ALB、NLR 与 ECOG 评分、CEA、CA19-9 呈正相关,与 KPS 评分呈负相关 ($P < 0.05$);而 LMR 则与 ECOG 评分没有相关性 ($P > 0.05$),与 KPS 评分呈正相关,与 CEA、CA19-9 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 原发性胃癌预后不良患者 CRP/ALB、NLR、LMR 水平与术后 1 年时 ECOG 评分、KPS 评分、CEA、CA19-9 水平的 Pearson 分析

指标	CRP/ALB		NLR		LMR	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
ECOG 评分	0.693	<0.001	0.473	0.006	-0.175	0.330
KPS 评分	-0.631	<0.001	-0.657	<0.001	0.519	0.002
CEA	0.559	<0.001	0.556	<0.001	-0.683	<0.001
CA19-9	0.659	<0.001	0.586	<0.001	-0.591	<0.001

3 讨论

本研究结果显示,在术后一年的随访时间点,不同预后分组患者在体能状态、生活质量及肿瘤标志物水平方面呈现出显著区别。与此同时,术后早期炎症指标在不同预后组间也表现出动态差异。从病理生理机制角度分析,手术创伤会激活全身性炎症反应,释放包括 CRP 在内的一系列急性时相蛋白^[10]。若此种炎症反应持续存在或过度激活,可能通过

多种途径影响肿瘤进程。一方面,持续的系统性炎症状态可为残留肿瘤细胞提供适宜的微环境,促进其增殖与侵袭;中性粒细胞可分泌多种促血管生成因子及蛋白酶,直接支持肿瘤生长与转移^[11];另一方面,淋巴细胞在抗肿瘤免疫监视中发挥核心作用,其相对数量的减少可能削弱机体对肿瘤细胞的清除能力^[12]。此外,单核细胞可进一步分化为肿瘤相关巨噬细胞,后者在肿瘤免疫抑制及促进转移中扮演重要角色^[13]。因此,CRP/ALB与NLR的持续升高,以及LMR的持续偏低,共同反映了一种不利于肿瘤控制的免疫微环境状态,这可能是其与不良预后相关联的内在机制。进一步通过ROC曲线分析评估上述指标对预后不良的预测效能,结果显示术后第7天的CRP/ALB、NLR及LMR均展现出一定的预测价值,其中CRP/ALB显示出相对较高的判别能力。这些系统性炎症指标的价值在于,它们能够综合反映机体的营养状况、炎症水平及免疫平衡,较之单一指标更能捕捉术后病理生理状态的复杂变化,从而为识别高危患者提供参考依据。

在预后不良的患者中,术后第7天的CRP/ALB及NLR水平与同期较差的ECOG评分、较高的CEA及CA19-9水平呈正相关,而与反映生活质量的KPS评分呈负相关。LMR则呈现出基本相反的相关性模式。然而,值得注意的是,LMR与ECOG评分之间未发现显著相关性。这一现象的可能原因在于,ECOG评分作为一项主观性较强的整体体能状态评估,易受癌性疼痛、治疗相关贫血、营养状况及心理情绪等多种非免疫因素的共同干扰^[14]。相比之下,LMR更特异地反映淋巴细胞与单核细胞间的免疫平衡状态,其对机体功能状态的影响可能被上述多种混杂因素所稀释或掩盖,从而导致二者未呈现出统计学上的显著关联^[15]。尽管如此,LMR与KPS评分及肿瘤标志物的显著相关性仍具有明确的生物学基础。持续存在的系统性炎症状态可通过释放大量的炎性细胞因子,如白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,直接引发或加剧癌因性疲乏、食欲减退及体能下降,从而导致ECOG评分增高与KPS评分降低^[16]。同时,此类炎性介质能够激活核因子 κ B等关键信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭及血管生成,这为观察到的炎症指标与CEA、CA19-9等肿瘤负荷标志物之间的正相关提供了合理解释^[17]。

综上所述,本研究动态监测胃癌患者术后炎症指标,发现术后7天CRP/ALB、NLR及LMR水平,与患者1年后体能状态、生活质量及肿瘤标志物显著相关,可预测不良预后。监测其动态变化,有助于早期识别高危患者,为个体化干预提供依据。

参考文献

- [1] 刘洁琼,方樊,安世玲,等.微视频健康教育联合多学科协作护理在胃癌术后患者中的应用效果[J].护理实践与研究,2024,21(10):1536-1541.
- [2] 张玲玲,葛琴,於潇潇,等.血清CA724、PG I/PG II比值表达对腹腔镜辅助远端胃癌根治术后复发的预测[J].转化医学杂志,2025,14(11):50-55.
- [3] 吴菁宙,胡星,茅伟达,等.全身炎症反应指数与晚期胃癌患者病理特征、一线化疗预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(3):478-482.
- [4] 周星求,李超锋,李红甜,等.重症肺炎合并感染性休克患者联合检测CRP/ALB、NLR、GLI的意义[J].标记免疫分析与临床,2024,31(9):1666-1669.
- [5] 周春燕,邓婕,黄颖,等.术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)早期预测甲状腺乳头状癌复发的价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(10):1758-1763.
- [6] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [7] 刘光艺,黄镇,王子卫.第8版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌TNM分期系统简介及解读[J].腹部外科,2017,30(4):241-245.
- [8] 马浩鑫,邱雪峰,徐林锋,等.保留Retzius间隙的机器人辅助前列腺癌根治术后早期尿控的预测因素分析[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(7):525-529.
- [9] 戚超,汤隽,郑福爽.功能锻炼在非小细胞肺癌胸腔镜术后康复治疗中的应用[J].海南医学,2017,28(19):3264-3266.
- [10] 韩植芬,何凤仪,李祎婷,等.小承气剂经超声波给药对结肠肿瘤腹腔镜手术患者围手术期炎症及胃肠功能恢复的影响[J].实用癌症杂志,2024,39(4):691-692,696.
- [11] 江冬瑞,程岚卿,孙敏,等.高密度肿瘤相关中性粒细胞浸润与血管生成拟态是乳腺癌预后不良的危险因素[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2023,32(6):584-589.
- [12] 郭建辉,李晓辉,王辰啸,等.南蛇藤提取物对结肠癌肿瘤浸润淋巴细胞抗肿瘤效果的影响及机制[J].胃肠病学和肝病学杂志,2024,33(10):1329-1334.
- [13] 刘启鹏,赵昕,戴晓迪,等.淋巴细胞/单核细胞比值对远端胆管癌术后远期预后的影响[J].国际外科学杂志,2025,52(8):523-528.
- [14] 陈方红,刘婵,边界.PD-1抑制剂治疗肝癌患者的临床疗效及ECOG-PS评分联合Child-Pugh分级对肿瘤超进展的预测价值[J].广西医学,2023,45(15):1800-1806.
- [15] 王孟君,李国鑫,张娟.宫颈癌根治术前患者的NLR、PLR、LMR、RDW水平变化及临床意义[J].海南医学,2021,32(22):2884-2886.
- [16] 代忠,姚克青,陶丰娟,等.肠内营养对肺癌患者炎症因子、癌性疲乏和生活质量的影响[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2021,8(6):605-608.
- [17] 蒋境兴,李宁,康瑞霞,等.通关藤皂苷通过IL-6/STAT3/NF- κ B信号通路改善肝癌H22小鼠肿瘤炎症的研究[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(11):30-35.

尼麦角林联合辛芷祛痛胶囊对慢性偏头痛患者脑血流动力学及血清神经递质的影响

王扬¹ 李苗苗² 郭艳霞^{3*}

[摘要] **目的** 探究尼麦角林联合辛芷祛痛胶囊治疗对慢性偏头痛(CM)患者脑血流动力学及血清神经递质的影响。**方法** 选取唐山市丰南区医院2023年1月至2025年6月收治的CM患者182例,按随机数字表法分为对照组(常规治疗, $n=91$)和试验组(常规治疗+尼麦角林联合辛芷祛痛胶囊, $n=91$),疗程为3个月。比较两组的疗效、头痛综合评分、大脑血流速度、血清神经递质水平及用药安全。**结果** 治疗后,试验组疗效高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组头痛综合评分、基底动脉(BA)、大脑后动脉(PCA)、中动脉(MCA)、前动脉(ACA)的平均血流速率(V_m)、P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)水平均较治疗前降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组5-羟色胺(5-HT)水平较治疗前升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 辛芷祛痛胶囊+尼麦角林治疗CM能有效减轻头痛症状,改善脑血流动力学与神经递质水平,且安全性高。

[关键词] 慢性偏头痛;尼麦角林;辛芷祛痛胶囊;脑血流动力学;神经递质;安全性

Effects of nicergoline combined with Xinzhi Qutong capsules on cerebral hemodynamics and serum neurotransmitters in patients with chronic migraine

WANG Yang¹, LI Miaomiao², GUO Yanxia^{3*}

(1. Pharmacy Department, Tangshan Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063300; 2. Nursing Department, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063300; 3. Preparation Room, Tangshan Fengnan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063300)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of nicergoline combined with Xinzhi Qutong capsule on cerebral hemodynamics and serum neurotransmitters in patients with chronic migraine (CM). **Methods** A total of 182 patients with CM were admitted to Tangshan Fengnan District Hospital between January 2023 and June 2025. They were divided into a control group ($n=91$) receiving routine treatment and an experimental group ($n=91$) receiving routine treatment + nicergoline combined with Xinzhi Qutong capsules based on the random number table method. All patients underwent a 3-month treatment period. The effectiveness of the treatment, overall headache score, cerebral blood flow velocity, levels of serum neurotransmitters, and medication safety were compared between the two groups. **Results** After treatment, the curative effect of the experimental group was better than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Following treatment, the comprehensive score of headaches, the mean velocity (V_m) of the basilar artery (BA), posterior cerebral artery (PCA), middle cerebral artery (MCA), and anterior cerebral artery (ACA), as well as the levels of substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP), all decreased in both groups. These values were lower in the experimental group compared to the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Additionally, the level of 5-hydroxytryptamine (5-HT) increased, being higher in the experimental group than in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Xinzhi Qutong capsule + nicergoline can effectively alleviate headache symptoms, improve cerebral hemodynamics, and regulate neurotransmitters in CM, all while maintaining a high level of safety.

[KEY WORDS] Chronic migraine; Nicergoline; Xinzhi Qutong capsule; Cerebral hemodynamics; Neurotransmitter; Safety

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023416)

作者单位:1.唐山市丰南区医院药剂科,河北,唐山 063300

2.唐山市人民医院护理部,河北,唐山 063300

3.唐山市丰南区中医医院制剂室,河北,唐山 063300

*通信作者:郭艳霞, E-mail: fngyx@126.com

慢性偏头痛(chronic migraine, CM)是国际头痛学会定义的原发性头痛亚型,特指在遗传、精神应激、睡眠障碍等因素影响下单侧或双侧头部出现搏动性剧烈疼痛,且每月发作 ≥ 15 d(其中 ≥ 8 d为偏头痛特征性头痛)、持续 ≥ 3 个月的慢性病^[1-2]。其核心表现为反复头痛,伴恶心呕吐、畏声、畏光等症状;不仅会导致躯体不适与饮食睡眠紊乱,还会降低工作效率、诱发抑郁焦虑,甚至增加认知障碍风险^[3]。目前临床常规治疗以药物为主、非药物为辅,其中急性期药物镇痛时间短,预防性药物起效慢而长期使用安全性差;非药物治疗周期长、患者依从性差,治疗效果均不甚理想^[4]。因此,探索更加安全有效的治疗方案显得尤为重要。尼麦角林为半合成麦角碱衍生物,可舒张脑血管、调节神经递质,实现对

症+对因双重干预,且起效更快,安全性更高^[5]。辛芷祛痛胶囊是含白芷、细辛、川芎等的中成药,能通窍活血、祛风止痛,改善脑循环与神经功能,缓解CM症状^[6]。本文拟选取182例CM患者为对象开展研究,以期CM治疗提供新的有效方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取唐山市丰南区医院2023年1月至2025年6月收治的CM患者182例,按随机数字表法分为对照组($n=91$)和试验组($n=91$),两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组基线资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(年)	CM分类		头痛程度		
		男	女			先兆性	无先兆性	I级	II级	III级
试验组	91	34	57	36.89 \pm 7.37	5.26 \pm 1.13	14	77	14	53	24
对照组	91	41	50	37.24 \pm 7.84	5.18 \pm 1.25	10	81	17	46	28
t/χ^2 值		1.111		0.310	0.453	0.768		1.093		
P值		0.292		0.757	0.651	0.381		0.579		

诊断标准:①西医:CM诊断符合相关文献^[7]标准。②中医:符合文献^[8]中风瘀阻络证标准:突发头痛(呈掣痛或跳痛),痛有定处(前额、颞部,或双侧交替);脉弦或紧,舌质暗红/淡,苔薄白。符合上述症状即可诊断。

纳入标准:①符合中西医诊断标准,入组时处于发作期;②年龄 ≥ 18 岁,认知及沟通正常;③入组前4周停用所有CM预防性药物、镇痛药物及其他干预措施;④患者对本研究知情同意。排除标准:①存在高血压、癫痫、脑外伤、颅内占位病变、感染疾病等其他疾病继发CM;②对本研究药物过敏;③合并免疫疾病、凝血异常、严重心脑血管疾病、恶性肿瘤、脏器功能不全等;④妊娠期、哺乳期妇女;⑤中途退出研究或转院。本研究经唐山市丰南区医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法

对照组接受常规治疗,即急性发作时口服布洛芬缓释胶囊(0.3 g/粒,国药准字H20253196,湖北亨迪药业股份有限公司),每日2次,每次0.3 g;缓解期口服盐酸氟桂利嗪胶囊(5 mg/粒,国药准字H52020035,贵州缔谊健康制药有限公司),每日1次(睡前),每次5 mg。

在对照组基础上试验组加用尼麦角林片(10 mg/片,国药准字H20113418,山东齐都药业有限公司)与辛芷祛痛胶囊口服,前者每日3次,每次10 mg;后者为本院院内制剂,成分:细辛、白芷、川芎、荆芥、防风、姜黄、冰片、甘草,单颗胶囊剂量为0.25 g,每次4粒,每日3次。两组疗程均为3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 头痛综合评分

治疗前后参照相关文献^[9]自制头痛综合量表

(Cronbach's $\alpha=0.878$,效度=0.819),涵盖头痛程度(10分)、每月头痛发作频次(6分)、持续时间(6分)、伴随症状(3分)4个维度,总分0~25分,分值越高头痛症状越严重。

1.3.2 脑血流动力学

治疗前后使用多普勒超声血流分析仪测定患者基底动脉(basilar artery, BA)及双侧大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)、中动脉(middle cerebral artery, MCA)、前动脉(anterior cerebral artery, ACA)的平均血流速率(mean velocity, Vm)。双侧大脑动脉Vm取平均值为最终结果。

1.3.3 血清神经递质

治疗前后采集患者空腹静脉血6 mL,标准离心操作(参数:速率3 000 r/min,半径10 cm,时长15 min)后取血清以ELISA法测定降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)。

1.3.4 安全性

统计治疗期间不良反应发生率,包括胃肠道反应、皮疹、头晕、口干,并监测肝肾功能。两组均完成治疗,无病例因严重不良反应停药,无失访、无中途退出病例。使用药片计数法评估服药依从性,试验组、对照组分别为97.80%、96.70%,两组服药依从性良好,数据完整可靠。

1.3.5 疗效判定标准

治疗结束后参照文献^[7-8],以头痛综合评分为评定标准,分别以评分下降 $\geq 95\%$ 、70%~94%、30%~69%、 $< 30\%$ 表示临床控制、显效、有效、无效。总有效率=1-无效率。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 28.0软件。以 $n(\%)$ 表示计数资料,

χ^2 检验;以($\bar{x}\pm s$)表示计量资料, t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

试验组疗效高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组头痛综合评分比较

治疗后,两组头痛综合评分低于治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组大脑动脉Vm比较

治疗后,两组BA、PCA、MCA、ACA的Vm低于治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组血清神经递质水平比较

治疗后,两组CGRP、SP水平低于治疗前,5-HT水平高于治疗前,且试验组变化幅度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组安全性比较

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2 两组疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	无效	有效	显效	临床控制	总有效率
试验组	91	6(6.59)	27(29.67)	40(43.96)	18(19.78)	85(93.41)
对照组	91	20(21.98)	32(35.16)	30(32.97)	9(9.89)	71(78.02)
χ^2 值						8.795
P 值						0.003

表3 两组头痛综合评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	头痛程度		头痛发作频次		头痛持续时间		伴随症状	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	91	5.29±0.63	2.03±0.35 ^a	4.26±0.51	1.83±0.29 ^a	4.65±0.58	1.26±0.32 ^a	1.73±0.48	0.45±0.22 ^a
对照组	91	5.16±0.71	3.11±0.48 ^a	4.32±0.53	2.76±0.35 ^a	4.53±0.64	2.84±0.44 ^a	1.65±0.49	0.71±0.38 ^a
t 值		1.306	17.343	0.778	19.518	1.325	27.703	1.113	5.649
P 值		0.193	<0.001	0.438	<0.001	0.187	<0.001	0.267	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组大脑动脉Vm比较 [($\bar{x}\pm s$),cm/s]

组别	n	BA		PCA		MCA		ACA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	91	47.26±5.89	22.43±4.57 ^a	56.48±7.65	32.79±5.67 ^a	79.45±10.63	61.58±7.82 ^a	66.76±9.37	35.74±4.25 ^a
对照组	91	47.55±5.97	34.78±4.29 ^a	55.96±7.72	44.73±6.15 ^a	79.12±10.47	68.74±8.51 ^a	66.48±9.45	46.89±5.94 ^a
t 值		0.330	18.795	0.456	13.616	0.211	5.910	0.201	14.563
P 值		0.742	<0.001	0.649	<0.001	0.833	<0.001	0.841	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组血清神经递质水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CGRP(pg/mL)		SP(pg/mL)		5-HT(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	91	47.25±4.83	25.85±3.32 ^a	16.57±2.31	10.35±1.52 ^a	70.25±9.32	95.52±10.15 ^a
对照组	91	46.89±4.94	32.73±4.25 ^a	16.78±2.45	13.22±1.83 ^a	69.89±9.25	80.58±10.53 ^a
t 值		0.497	12.170	0.595	11.509	0.262	9.745
P 值		0.620	<0.001	0.553	<0.001	0.794	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表6 两组安全性比较 [$n(\%)$]

组别	n	皮疹	头晕	口干	肝肾损伤	总发生率
试验组	91	1(1.10)	1(1.10)	1(1.10)	0(0.00)	4(4.40)
对照组	91	0(0.00)	2(2.20)	2(2.20)	1(1.10)	7(7.69)
χ^2 值						0.871
P 值						0.351

3 讨论

CM是常见致残性神经系统疾病,受环境、饮食、压力

等因素影响,其患病人数持续增长,全球疾病负担加重,患者生活质量下降^[10]。其发病机制尚未明确,目前认为与神经、血管及炎症网络失衡有关:诱因激活三叉神经血管系统(trigeminovascular system, TVS),促使神经肽释放,既增强神经末梢敏感性、削弱痛觉抑制,又引发脑血管痉挛及血流紊乱,诱发神经源性炎症,形成神经激活-血管痉挛-炎症加重的恶性循环,导致CM反复发作^[11],因此治疗需兼顾调节神经递质、改善血流、抑制炎症方可达到理想效果。

(下转第1122页)

不同术式对良性前列腺增生患者疗效和炎性因子影响的研究进展

邹嘉豪 彭冲 高强利*

[摘要] 良性前列腺增生(BPH)作为男性高发的泌尿系统疾病,严重影响患者生活质量,手术治疗仍是中重度症状患者的首选方案。BPH手术方式日益多样且疗效存在差异,经尿道前列腺电切术改善排尿症状效果明确,但存在出血、尿道狭窄、尿失禁等并发症风险;前列腺剜除术因组织处理更优、安全性更高,已成为BPH手术治疗的重要选择,其中钬激光前列腺剜除术综合性能突出,成为新“金标准”,且术后炎性因子水平更低。此外,术前炎性因子指标异常,可能会增加术后感染风险。鉴于此,本研究系统分析BPH的经尿道前列腺电切术、钬激光前列腺剜除术等几种主要手术方式的疗效,并探讨不同术式对炎性因子的影响。

[关键词] 良性前列腺增生;手术方式;疗效;炎性因子;研究进展

Progress in research on the efficacy and impact on inflammatory factors of different surgical procedures for patients with benign prostatic hyperplasia

ZOU Jiahao, PENG Chong, GAO Qiangli*

(Department of Urology, Purun Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan, Hubei, China, 430081)

[ABSTRACT] Benign prostatic hyperplasia (BPH), a highly prevalent urological disease among men, seriously affects patients' quality of life. Surgical intervention remains the preferred treatment for patients with moderate to severe symptoms. As surgical techniques for BPH continue to evolve, the range of available procedures has become increasingly diverse, with varying therapeutic outcomes. Transurethral resection of the prostate (TURP) is effective in relieving urinary symptoms; however, it also associated with risks such as bleeding, urethral stenosis, and urinary incontinence. Prostate enucleation has emerged as an important treatment option for BPH because of its superior tissue removal efficiency and improved safety profile. Among these techniques, holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) has demonstrated outstanding overall performance and is now regarded as the new "gold standard", with lower postoperative levels of inflammatory markers. In addition, abnormal preoperative inflammatory marker levels may increase the risk of postoperative infection. Therefore, this study systematically analyzed the efficacy of several major surgical approaches for BPH, including TURP and HoLEP, and further explored the effects of different surgical methods on inflammatory factors.

[KEY WORDS] Benign prostatic hyperplasia; Surgical method; Therapeutic effect; Inflammatory factors; Research progress

良性前列腺增生(Benign prostatic hyperplasia, BPH)是男性高发的泌尿系统疾病,患病率随年龄增长显著升高,51~60岁、61~70岁、81~90岁男性患病率分别约为20%、50%、83%。BPH致腺体增大压迫尿道,引发尿频、尿急、夜尿增多、排尿困难等症状,严重影响患者生活质量^[1-2]。临床常用 α 受体阻滞剂、5 α -还原酶抑制剂等一线治疗药物治疗,但部分患者疗效欠佳,且药物易引发头晕头痛、勃起及射精功能障碍等不良反应,因此部分患者需手术干预以恢复排尿功能^[3]。随着医学发展,BPH手术已从传统开放手术发展为经

尿道前列腺电切术(Transurethral resection of the Prostate, TURP)、钬激光前列腺剜除术(Holmium laser enucleation of the prostate, HoLEP)等微创手术。然而,但因手术技术及前列腺解剖差异,部分患者术后可能出现膀胱颈挛缩、尿道狭窄等并发症,使得术后仍需再手术^[4]。此外,不同术式在疗效、创伤、恢复及并发症发生率上存在差异,且手术创伤引发的应激反应会促使炎性因子释放,影响组织修复及预后^[5-6]。鉴于此,本研究系统分析BPH的TURP、HoLEP等手术方式的疗效,探讨其对炎性因子的影响,为BPH手术方式的选择

基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0117)

作者单位:湖北省武汉科技大学附属普仁医院泌尿外科,湖北,武汉 430081

*通信作者:高强利, E-mail:12416514@qq.com

提供参考。

1 BPH 手术方式及临床疗效分析

1.1 电切术

TURP 属于经尿道腔内微创手术,历来被视作 BPH 手术治疗的“金标准”。其通过自然腔道到达手术区域,将增生前列腺组织切碎并冲洗排出,从而解除尿道梗阻、改善排尿功能^[7]。Porto 等^[8]研究者发现,TURP 可显著改善国际前列腺症状评分(International prostate symptom score, IPSS)、最大尿流率(Maximum urinary flow rate, Q_{max})、排尿后残余量(Post-voiding Residual Volume, PVR)等关键指标,且随技术应用及诊疗规范化,改善效果进一步提升。同时,该研究指出,TURP 可引发 TURP 综合征、术中出血、尿道狭窄、尿失禁等并发症,其发生率为 2~8%。Lotterstätter 等^[9]研究者发现,在 85 岁及以上的 BPH 患者中,行 TURP 治疗后,有 86% 的患者术后能够自主排尿,且 PVR<100 mL,围手术期死亡率<1%,疗效与安全性显著,但该研究样本量较小,仍需进一步验证其结论。另外,前列腺等离子动力学袪除术(Plasma kinetic resection of the prostate, PKRP)是在 TURP 基础上改良的微创术式,PKRP 采用等离子袪电极,在生理盐水冲洗下形成局部能量环,打断组织分子键使增生组织碎裂脱落,从而缓解尿道梗阻与排尿症状。与传统 TURP 比,PKRP 对周围组织的损伤更小,术中止血效果更优^[10]。此外,经尿道前列腺等离子电切术通过双极回路产生等离子体,在切割前列腺组织的同时,可对创面血管进行即时凝固止血,有效降低术中出血风险^[11]。

1.2 剝除术

剝除术以前列腺外科包膜为解剖剝除平面,对增生腺体进行解剖性完整剝离,实现增生组织的彻底清除,以钬激光、铥激光、绿激光等前列腺内镜剝除术。因更优的组织处理方式及较高的安全性,已逐渐成为 BPH 手术治疗的重要选择^[12]。其中,HoLEP 现已成为 BPH 手术治疗的首选术式,成为 BPH 手术治疗的新“金标准”^[13]。覃斌等^[14]发现,与 TURP 组相比,HoLEP 组患者前列腺组织剝除更彻底,且膀胱冲洗时间、术后导尿管留置时间及总住院时间均显著缩短。闻竹等^[15-16]提出,“定位-切槽-剝除-整修-粉碎”五步法、保留尿道黏膜等改良 HoLEP 术式,发现五步法 HoLEP 术治疗大体积(前列腺增生>80 mL)BPH 疗效确切,可缩短手术时间、减少出血,保护尿控及性功能。但 HoLEP 相关研究多为小样本单中心,普适性待验证,且操作要求高、学习曲线长、成本高,不利于基层普及。另外,铥激光前列腺剝除术(Thulium laser enucleation of the prostate, ThuLEP)可精准切割增生组织,减少周围组织损伤并止血^[17]。左超等^[18]指出,BPH 患者术后输血及再次手术的风险随着前列腺体积增大而呈升高趋势,但 ThuLEP 的剝除效率会随前列腺体积增加而提高,治疗超大体积(>200 mL)BPH 仍具良好安全性。此外,绿激光可无衰减穿透冲洗液,特异性被血红蛋白吸收,止血效能领先^[19]。刘正超等^[20]发现,绿激光直出式剝除术较选择性汽化术手术

时间更短,且术后 6 个月患者的前列腺体积更小[(22.4±2.4) mL vs. (23.3±1.9) mL],可见绿激光直出式剝除术能更彻底地去除增生组织,手术效率更优。

1.3 汽化术及其他术式

绿激光前列腺选择性汽化术则以组织内氧合血红蛋白分子作为特异性作用靶点(即染色剂),通过激光能量直接实现对前列腺增生组织的汽化治疗。在临床疗效上,该术式的疗效与 TURP 相当,但因其为微创手术范畴,出血风险较 TURP 低。目前已广泛应用于前列腺大体积、需长期口服抗凝药物及对出血风险控制要求更高等 BPH 患者中^[21]。此外,微创前列腺悬扩术、前列腺高能水切割术、前列腺水蒸气消融、植入式镍钛装置、前列腺支架等新型微创手术大多能采用局部麻醉在门诊进行,手术时间和恢复时间也更短。同时,对患者的射精功能和勃起功能均有较好的保护作用,临床医生依据 BPH 患者自身情况、每种术式的特点等因素进行个体化选择^[22]。

2 不同术式对炎症因子的影响

2.1 炎症与 BPH 的关联

BPH 的发病较为复杂,涉及激素、前列腺局部缺氧、尿液反流及感染诱发的炎症反应等。其中炎症是连接 BPH 病理机制、细胞因子调控与组织病变的核心环节,而炎症因子作为炎症反应的核心介质,对理解 BPH 发生发展至关重要。BPH 患者前列腺组织中普遍存在慢性炎症,有慢性炎症者患 BPH 的风险是无炎症者的 7 倍,且炎症程度与前列腺体积、IPSS 呈正相关。白细胞介素-17、白细胞介素-8 等炎症因子可通过调控前列腺组织重塑、影响前列腺平滑肌收缩功能,直接加速疾病进展。此外,在炎症状态下,其介导的促炎细胞因子与免疫细胞会共同干扰雄激素通路,协同刺激前列腺细胞异常增殖,促进 BPH 发展^[23-24]。

在分子机制层面,吕海霞等^[25]研究指出,核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B)可通过调控 BPH 上皮细胞凋亡与自噬影响细胞活动,同时介导炎症效应、调控炎症因子表达释放。王凯玥等^[26]证实,BPH 组织中多种促炎细胞因子呈上调状态,且存在 T/B 淋巴细胞、巨噬细胞浸润。在 NF- κ B 异常激活后(哪种细胞里面的 NF- κ B),既可触发趋化因子、黏附因子及酶类表达,放大局部炎症反应并促进炎症因子释放。还能正反馈刺激肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等细胞因子,通过介导腺体炎症反应与激素受体表达,调控细胞增殖凋亡,结合免疫细胞释放的促炎因子诱导 COX-2 表达、引发局部缺氧,共同推动 BPH 进展。

2.2 炎症因子在 BPH 不同术式中的变化及意义

炎症因子作为炎症核心介质,其水平变化对 BPH 不同术式效果、术后恢复及并发症影响显著,是临床评估与干预的重要依据。Gu 等^[27]研究者指出,前列腺炎症不影响活检后立即行双极前列腺剝除术的长期疗效,但会延长手术时间、增加并发症风险,影响短期治疗效果。因此,术前需系统评估患者的炎症状态及严重程度,判断其是否具备手术适应

证。必要时,应优先实施抗炎治疗以控制炎症,为后续手术安全开展创造条件。

单唾液酸四己糖神经节苷脂(Ganglioside, GM3)可通过影响 Toll 样受体、调控促炎炎症因子,介导代谢与炎症平衡。Anan 等^[28]研究者发现, HoLEP 术后 BPH 患者血清中 GM3 浓度显著降低,推测该术式可能通过下调 GM3,调节炎症因子水平、减轻炎症反应,改善患者代谢状态与预后,此机制仍需进一步验证。此外, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、血清淀粉样蛋白 A(Serum amyloid A, SAA)等临床常用炎症标志物,在术前后的变化更具临床指导意义。其中, CRP、IL-6 可动态评估术后炎症与创伤应激,判断恢复进程并预警并发症。陈昊等^[29]发现, TURP 与 HoLEP 术后 3 d、7 d 患者血清 CRP 及 IL-6 水平均高于术前,但 HoLEP 组显著更低,提示其术后炎症反应更轻。而 SAA、CRP 可反映感染引发的炎症与免疫激活状态,肖焱等^[30]指出,术前 CRP、SAA 水平较高的患者,电切术后更易发生感染,需及时检测干预以改善预后。

3 总结及展望

不同 BPH 术式之间疗效存在差异: TURP 改善排尿症状效果明确,但存在出血、尿道狭窄、尿失禁等并发症风险; HoLEP 以综合性能成为新“金标准”,且术后炎症因子水平更低; ThuLEP 适配超大体积增生; 绿激光剜除术止血优异。术前 SAA、CRP 异常升高可显著增加术后感染风险,可为临床风险评估提供参考。目前, HoLEP、ThuLEP 等术式直接对比研究较少,术后炎症因子表达特征数据有限,未来需加强不同微创术式的直接对照研究,完善术后炎症因子相关数据,为 BPH 患者术式选择提供更可靠依据。

参考文献

- [1] Daher M, Saqer T, Jabr M, et al. Benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome; prevalence and association: a cross-sectional study in Syria[J]. BMC Urol, 2023, 23(1):187.
- [2] 中华医学会男科学分会, 良性前列腺增生诊疗及健康管理指南编写组. 良性前列腺增生诊疗及健康管理指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(4):356-365.
- [3] Haile ES, Sotimehin AE, Gill BC. Medical management of benign prostatic hyperplasia[J]. Cleve Clin J Med, 2024, 91(3):163-170.
- [4] He W, Ding T, Niu Z, et al. Reoperation after surgical treatment for benign prostatic hyperplasia: a systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1287212.
- [5] Sotimehin AE, Haile E, Gill BC. Contemporary surgical and procedural management of benign prostatic hyperplasia[J]. Cleve Clin J Med, 2023, 90(12):745-753.
- [6] 刘璐, 陈艳芝, 王世敏. 血清 TNF- α 、TGF- β 1 和 PSA 水平与良性前列腺增生患者预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7):1179-1182+1187.
- [7] 代宏, 余志海, 郭耀川, 等. HoLEP、TUERP 和 TURP 治疗老年 BPH 的疗效及安全性对比[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8):1902-1906.
- [8] Porto JG, Bhatia AM, Bhat A, et al. Evaluating transurethral resection of the prostate over twenty years: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. World J Urol, 2024, 42(1):639.
- [9] Lotterstätter M, Seklehner S, Wimpissinger F, et al. Transurethral resection of the prostate in 85+ patients: a retrospective, multicentre study[J]. World J Urol, 2022, 40(12):3015-3020.
- [10] Song Y, Pang S, Luo G, et al. Comparison of PKRP and TUVP in the treatment of high-risk BPH and analysis of post-operative influencing factors[J]. Front Surg, 2022, 9:947027.
- [11] 吴奔, 周睿, 鲍彤, 等. 不同经尿道前列腺切除术治疗良性前列腺增生的疗效与安全性分析[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(22):3202-3207.
- [12] Chen YY, Hua WX, Huang YH, et al. The safety and efficacy of five surgical treatments in prostate enucleation: a network meta-analysis[J]. BMC Urol, 2024, 24(1):128.
- [13] Shvero A, Calio B, Humphreys MR, et al. HoLEP: the new gold standard for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. Can J Urol, 2021, 28(S2):6-10.
- [14] 覃斌, 覃鹤林, 吴清国, 等. 经尿道前列腺钬激光剜除术与经尿道前列腺电切术治疗良性前列腺增生的疗效比较[J]. 中国微创外科杂志, 2022, 22(1):48-54.
- [15] 闻竹, 张超, 张贤生. “五步法”经尿道钬激光前列腺剜除术对大体前列腺增生患者术后尿控及性功能保护的影响[J]. 首都医科大学学报, 2025, 46(2):263-268.
- [16] 闻竹, 张超, 李清华, 等. 经尿道钬激光前列腺剜除术中保留部分尿道黏膜对尿控及性功能的影响分析[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(10):1237-1241.
- [17] 杨登科, 胡伟, 焦湘, 等. 组织粉碎器在 1.94 μ m 钬激光剜除术治疗体积大于 80ml 前列腺增生的应用研究[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(11):41-45.
- [18] 左超, 王国立, 杨昆霖, 等. 前列腺体积不同的患者经尿道光纤钬激光前列腺剜除术的有效性及其安全性比较[J]. 北京大学学报(医学版), 2025, 57(4):711-716.
- [19] 严滴石, 刘正超, 郑俊, 等. 绿激光剜除术和经尿道电切术治疗大体前列腺增生症的前瞻性随机对照研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(3):255-260.
- [20] 刘正超, 蒋涛, 陈志朋, 等. 绿激光直出式剜除和选择性汽化治疗良性前列腺增生症患者的随机对照研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(5):511-516.
- [21] Kiba K, Akashi Y, Yoshikawa M, et al. Comparison of the Safety and Efficacy of Photoselective Vaporization of the Prostate (PVP) and Transurethral Enucleation with a Bipolar System (TUEB): A Single-Center Retrospective Study[J]. Res Rep Urol, 2020, 12:569-575.
- [22] 牛鑫洋, 刘彝. 治疗良性前列腺增生的六种新微创手术[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(2):162-168.
- [23] Inamura S, Terada N. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and treatment options[J]. Int J Urol, 2024, 31(9):968-974.
- [24] Tong Y, Zhou RY. Review of the Roles and Interaction of Androgen and Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:7958316.
- [25] 吕海霞, 张新军, 李鑫蕊, 等. 中药调控信号通路干预良性前列腺增生的研究进展[J]. 中成药, 2025, 47(8):2631-2638.
- [26] 王凯玥, 吴建辉. NF- κ B 在前列腺增生中的调控作用及研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(11):1025-1029.
- [27] Gu T, Li J, Chen T, et al. It is not the best option to perform transurethral enucleation of the prostate immediately after bi-

- opsy in patients with histological inflammation[J]. *Front Surg*, 2024, 11:1390656.
- [28] Anan G, Nitta T, Kanoh H, et al. Perioperative changes in ganglioside monosialodihexosylganglioside (GM3) molecular species for benign prostatic hyperplasia: a preliminary report [J]. *Transl Androl Urol*, 2024, 13(1):104-108.
- [29] 陈昊,董自强,董传江. 经尿道钬激光剝除术对老年良性前列腺增生患者炎症因子和生活质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(8):1909-1912.
- [30] 肖锁,李警,易熠,等. 老年前列腺增生患者电切术后临床特征、疼痛程度及其与切口感染发生的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(23):5708-5711.

(上接第 1118 页)

尼麦角林可舒张脑血管、调节神经递质;辛芷祛痛胶囊能调节血管内皮、改善脑部循环,二者靶点互补,联合或可形成协同效应。本研究采用该方案,结果显示试验组疗效高于对照组,头痛症状改善幅度更优,印证了二者的协同作用。从西医看,尼麦角林可阻断脑血管 α_2 受体,从而舒张血管、改善微循环,同时能调节神经递质,减少 5-HT 再摄取,抑制 TVS 钙离子内流及神经肽释放,从神经-炎症双重机制阻断炎症反应扩散与痛觉信号传导,缓解头痛症状^[12]。从中医看,CM 属“脑风”“头痛”范畴,范畴,头为气血汇聚之处,在饮食不节、劳逸失度、外感风邪等诱因影响下,致头面络气运行受阻,日久生瘀,风瘀互结阻滞脑脉,络脉不通则痛,最终发为风瘀阻络证,治以祛风通络、活血化瘀为则^[13]。辛芷祛痛胶囊恰是契合该治则的中药制剂,方中荆芥、白芷、细辛、防风祛风通窍,姜黄、川芎活血化瘀,冰片开窍止痛,引诸药病所,甘草调和药性,共奏祛风止痛之效。中西医协同实现头痛缓解,与韩秀莲等^[14]研究结果一致。

脑血管痉挛是 CM 病理特征,会造成大脑动脉狭窄,血流阻力增大,血流速率代偿性升高,引发血流动力学紊乱,加重缺血缺氧,促使头痛反复发作^[15]。本研究中,治疗后试验组 BA、PCA、MCA、ACA 的 Vm 均低于对照组,表明尼麦角林+辛芷祛痛胶囊更能有效缓解改善脑血流动力学状态。这可能与与尼麦角林舒张血管、辛芷祛痛胶囊化痰通络的协同作用相关。中枢神经递质失衡与 CM 密切相关,其中 CGRP、SP、5-HT 是调节 CM 发生发展的关键分子,前二者升高会加剧神经-炎症反应;后者水平降低会削弱痛觉抑制功能,增加头痛敏感性^[16]。治疗后试验组 CGRP、SP 低于对照组,5-HT 高于对照组,表明尼麦角林+辛芷祛痛胶囊更能有效调节 CM 患者中枢神经递质失衡。这同样与二者的协同调节机制有关。此外,不良反应发生率在两组中未见显著差异,这可能与尼麦角林与辛芷祛痛胶囊代谢途径互补有关,无明显药物相互作用,还与辛芷祛痛胶囊基于中医理论,副作用小的优势相关,证实了本研究方案的安全性。

综上所述,CM 患者使用尼麦角林+辛芷祛痛胶囊治疗可调节神经-血管-炎症的协同作用,减轻头痛症状,改善脑血流动力学与神经递质水平,提高生活质量,且安全性高。

参考文献

- [1] Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic migraine: diagnosis

- and management[J]. *Neurol Clin*, 2023, 41(1):141-159.
- [2] Han X, Yu S. Non-Pharmacological treatment for chronic migraine[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(11):663-672.
- [3] Ruscheweyh R, Lehnen N, Henningsen P. Migraine and psychosomatic comorbidity[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2024, 92(7-8):304-309.
- [4] Naghdi S, Underwood M, Madan J, et al. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):164.
- [5] 刘大鹏,许哲鑫,吴博. 尼麦角林联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(3):168-170.
- [6] 郭艳霞,贾岩,韩秀莲,等. 辛芷祛痛胶囊对偏头痛患者大脑血流速度及血管内皮功能的影响[J]. *河北中医*, 2024, 46(8):1254-1257.
- [7] 中国医师协会神经内科医师分会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(12):881-898.
- [8] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国偏头痛中西医结合防治指南(2022年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(5):517-526.
- [9] 关运祥,钱仁义,李燕梅,等. 柴膏止痛方对慢性偏头痛(气郁热壅型)的疗效及炎症因子的影响[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(2):240-244.
- [10] Lu Y, Li QY, Gan L, et al. The global and regional burden and trends of migraine from 1990 to 2021: Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Front Neurol*, 2025, 16:1686288.
- [11] Ran Y, Wang X, He Z, et al. Migraine management in Chinese headache centers: a national survey and the role of quality control inspections[J]. *J Headache Pain*, 2025, 26(1):273.
- [12] 刘娇娇,张波,刘磊,等. 佛手定眩汤加减联合尼麦角林片治疗短暂性脑缺血发作[J]. *吉林中医药*, 2024, 44(5):539-543.
- [13] 王欣怡,何业晴,李若琪,等. 针刺联合刺络放血疗法治疗偏头痛系统评价[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(4):255-258+221+254.
- [14] 韩秀莲,郭艳霞,王扬,等. 尼麦角林联合辛芷祛痛胶囊治疗慢性偏头痛的临床效果分析[J]. *生命科学仪器*, 2023, 21(z1):45.
- [15] Khedr EM, Abbas MA, Gamea A, et al. Cerebrovascular reactivity after functional activation of the brain using photic stimulation in migraine and tension type headache: a transcranial doppler ultrasonography study[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1):110.
- [16] 王艳红,金霄,王彩虹,等. 前庭性偏头痛患者血清 COX-2、PGE2 水平变化及其临床意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2025, 53(5):910-912.

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。

